

Correlación entre hígado graso no alcohólico y grosor íntima media carotídeo en la aterosclerosis subclínica

Dra. Yaysel Miñoso Arabi¹ <https://orcid.org/0000-0002-0541-8372>

¹Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, (CIMEQ). La Habana. Cuba.

Resumen

Introducción: la aterosclerosis subclínica es un proceso inflamatorio crónico caracterizado por la alteración morfológica y funcional de la pared vascular, sin expresión clínica. La enfermedad hepática grasa no alcohólica es un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis y, por lo tanto, para las enfermedades cardiovasculares, entre otros factores estudiados.

Objetivo: determinar la relación entre el hígado graso no alcohólico y el grosor íntima media carotídeo de las carótidas extracraneales en pacientes con aterosclerosis subclínica.

Metodología: se realizó un estudio observacional descriptivo en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, de mayo del 2017 a agosto 2018, con una muestra de 50 pacientes, se recogieron datos personales y los resultados de los estudios imagenológicos realizados: ultrasonido Doppler carotídeo para determinar el grosor íntima media en cada una de las carótidas comunes y tomografía computarizada simple de hígado para medir la densidad hepática y determinar la presencia de hígado graso no alcohólico.

Resultados: la edad mostró asociación directa con el incremento del grosor íntima media carotídeo no así con la densidad hepática tomográfica. Existió una diferencia estadísticamente significativa entre el hígado graso no alcohólico y el grosor íntima medio carotídeo con $p = 0,41$ (en carótida común derecha) y $p = 0,55$ (en carótida común izquierda)

Conclusiones: el hígado graso no alcohólico se relacionó con factores de riesgo aterogénico y se correlacionó con el grosor íntima media carotídeo, por lo que para

la mejor comprensión de esta enfermedad es útil estudiar la aterosclerosis en diferentes poblaciones.

Palabras claves: hígado graso no alcohólico; grosor íntima media carotídeo; aterosclerosis subclínica.

Introducción

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA) es actualmente una pandemia silente en estrecha relación con la obesidad, diabetes y síndrome metabólico. Está asociada a un incremento en la mortalidad por causas cardiovasculares y puede progresar a cirrosis y hepatocarcinoma, lo que implica un importante problema de salud pública. Su fisiopatología aún no está esclarecida, sin embargo, impresiona ser un proceso multifactorial relacionado con otras enfermedades usualmente concomitantes en los pacientes.^(1, 2,3)

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en Cuba, lo que responde a la presencia de factores de riesgo aterogénicos, como la obesidad, la hipertensión arterial (HTA), las dislipidemias, el tabaquismo, entre otros, que por diferentes caminos están incrementados. Los pacientes con diagnóstico de HGNA tienen mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta.⁽⁴⁾ La esteatosis es un importante predictor del espesor carotídeo. Identificar pacientes con aterosclerosis subclínica es vital para revertir estas estadísticas.⁽⁵⁾

El HGNA y la aterosclerosis son dos de las enfermedades crónicas más frecuentes de los países desarrollados y de Cuba, donde originan la mayor parte de la morbimortalidad en adultos y cuya prevalencia continúa en aumento.^(6,7,8,9) La aterosclerosis subclínica es un término que se usa para expresar que existe un grado de evidencia de lesión de la pared arterial sin expresión clínica.⁽¹⁰⁾ La evidencia sugiere una estrecha asociación entre la enfermedad del HGNA y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Por tanto, se hace imprescindible optimizar la atención en estos pacientes, que requieren una vigilancia más cuidadosa.⁽¹¹⁾

Aunque algunos estudios recientes no han hallado ninguna asociación significativa entre la HGNA y el engrosamiento de la íntima media (EIM) de las arterias carótidas o el depósito de calcio carotídeo (cuantificado mediante la tomografía

computarizada), tanto la revisión sistemática como el metaanálisis de 7 estudios de corte transversal (con un total de 3 497 sujetos) confirmaron que la enfermedad del HGNA diagnosticada mediante la ecografía se asocia estrechamente con el EIM de la arteria carótida y una mayor prevalencia de placas en esas arterias.⁽¹¹⁾

Por todo lo antes planteado, se decide realizar esta investigación con el objetivo de determinar la asociación entre el hígado graso no alcohólico y el grosor íntima media (GIM) carotídeo, en pacientes con aterosclerosis subclínica.

Metodología

Se desarrolló un estudio descriptivo y transversal en un grupo de pacientes con aterosclerosis subclínica del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), en el periodo comprendido de mayo del 2017 a agosto 2018.

Se utilizó una muestra seleccionada de 50 pacientes de los remitidos por el Servicio de Medicina Interna para realizarles examen ultrasonográfico Doppler de las carótidas extracraneales en el Departamento de Imagenología de la institución.

Las variables estudiadas fueron: edad (cuantitativa), sexo (femenino y masculino), obesidad (índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30), presencia de tabaquismo (sí y no), HTA (sí y no), diabetes mellitus (DM) (sí y no), hipertrigliceridemia (sí y no), hipercolesterolemia (sí y no), GIM carotídeo en cada una de las carótidas comunes derecha (CCD) e izquierda (CCI) medido por ultrasonido (EIM igual o superior a 0,8 mm) y densidad hepática medida por tomografía simple de abdomen (con densidad igual o inferior a los 65 UH hay grasa hepática y determina la enfermedad de HGNA).

Se incluyeron en el estudio: pacientes presumiblemente sanos con aterosclerosis subclínica, que no presentaron ninguna contraindicación para realizarse los estudios imagenológicos, que no ingirieran más de 2 unidades diarias de alcohol por más de 1 año (equivale a 350 ml de cerveza, o 120 ml de vino, o 30 ml de licor o ron) que estuvieron de acuerdo con realizarse el estudio y expresaron su consentimiento informado de forma escrita.

Los datos de cada paciente se recogieron en la planilla de recolección de datos elaborada al efecto. Se creó una base de datos en el sistema Excel de Microsoft Office donde se introdujo la información de la planilla de recolección de datos y se procesaron en el programa estadístico SPSS 18,0. Se emplearon medidas de resumen descriptivo, medias, desviación estándar y porcentajes según el tipo de variables. Se utilizó el estadígrafo χ^2 para variables cualitativas y el de la t-Students para variables cuantitativas. Se realizaron tablas de contingencia y se correlacionaron los factores de riesgo aterogénico y los valores del GIM carotídeo derecho e izquierdo con la densidad hepática. Para establecer correlación entre edad, GIM carotídeo y la densidad hepática se calculó el coeficiente de correlación de Pearson. Todos los procedimientos estadísticos se calcularon con un intervalo de confianza del 95 %.

El control de los sesgos estuvo dado por el cumplimiento estricto de lo que está establecido en el protocolo de investigación y la vigilancia estrecha en la realización de los estudios ecográficos y tomográficos.

Se explicó detalladamente a cada paciente en qué consistía la investigación, que se realizarían estudios imagenológicos no invasivos y cumpliendo con todas las normas éticas y de bioseguridad establecidas.

Resultados

En la tabla 1, se muestra la distribución de pacientes según sexo, factores de riesgo aterogénico, EIM y la presencia de HGNA en la muestra de estudio. Se incluyeron la misma cantidad de mujeres (50 %) que de hombres (50 %) y los factores de riesgo que predominaron fueron la hipertrigliceridemia con un 56 % y la HTA con un 46 % de la muestra. Más del 45 % de los pacientes presentaron un EIM superior a 0,8 mm. El 54 % de los pacientes estudiados presentaron el diagnóstico de HGNA.

Tabla 1. Distribución de los pacientes según edad, sexo, factores de riesgo aterogénico, GIM de CCD, GIM de CCI y presencia de grasa hepática. CIMEQ, septiembre 2017- agosto 2018.

	Media	Mediana
Edad		
	50,04	58
	Cant. (N = 50)	%
Sexo		
Femenino	25	50
Masculino	25	50
Factores de riesgo aterogénico		
Tabaquismo	18	36
Obesidad	15	30
HTA	23	46
DM	13	26
Hipercolesterolemia	11	22
Hipertrigliceridemia	28	56
GIM CCD		
EIM	23	46
GIM CCI		
EIM	27	54
Grasa Hepática		
HGNA	27	54

Fuente. Ficha de recolección de datos.

En los gráficos 1 y 2, se muestra el comportamiento del GIM carotídeo de la CCD (gráfico 1) y de la CCI (gráfico 2) en relación con el incremento de la edad. En ambos casos se puede apreciar un incremento lineal de la variable antes mencionada a medida que aumentaba la edad de los pacientes.

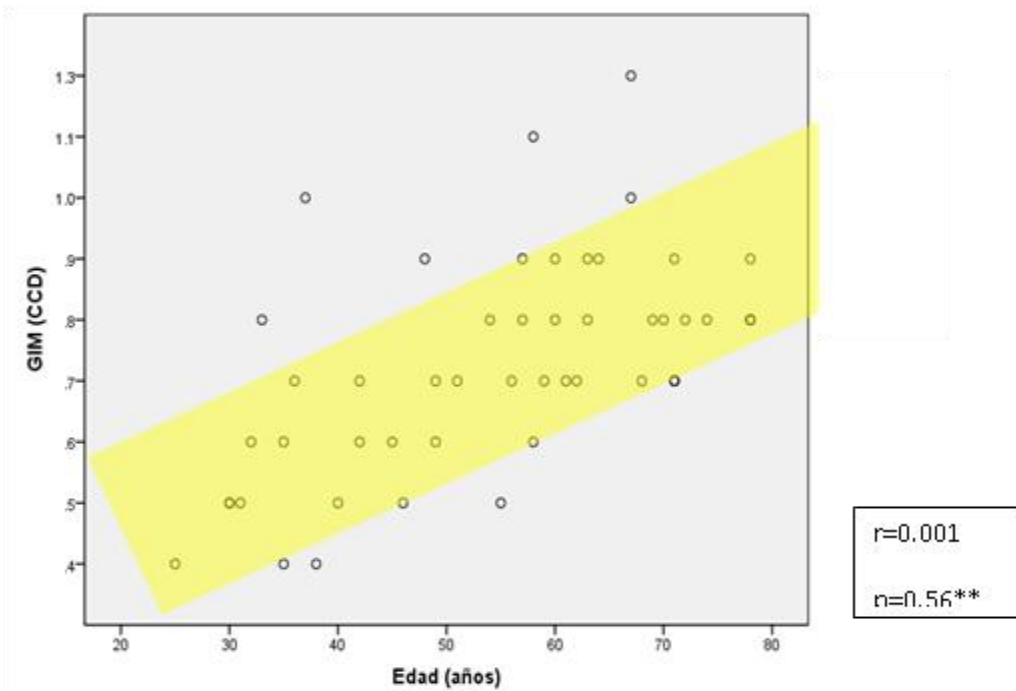


Gráfico 1. Distribución del GIM carotídeo de la CCD según edad del paciente. CIMEQ, septiembre 2017 – agosto 2018.

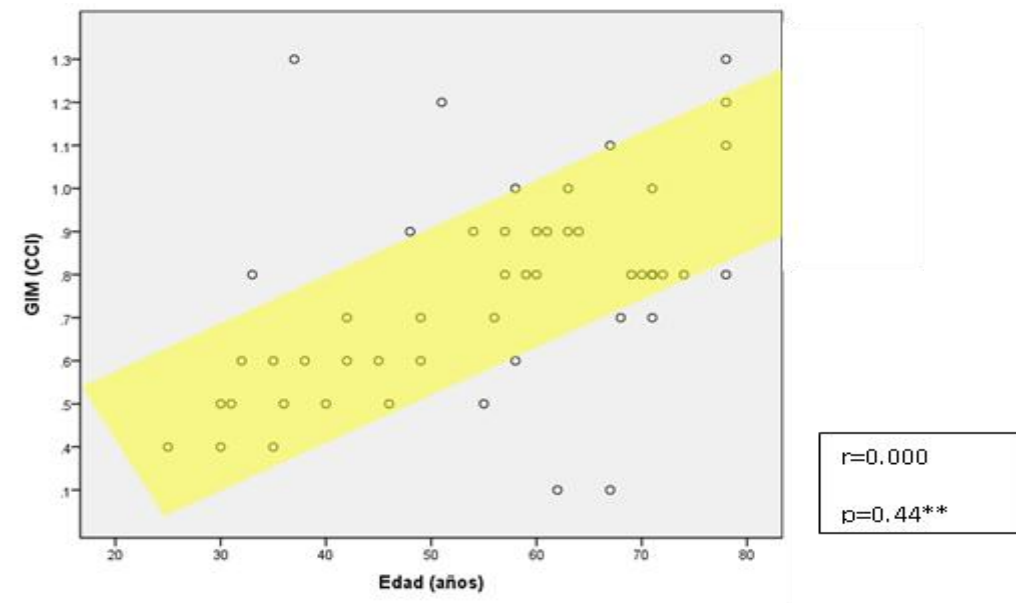


Gráfico 2. Distribución del GIM carotídeo de la CCI según edad del paciente. CIMEQ, septiembre 2017 – agosto 2018.

En la tabla 2 se muestra la distribución de pacientes con y sin HGNA según factores de riesgo aterogénico. El 48 % de los casos con HGNA fueron del sexo masculino. Se observó también que en la distribución de pacientes con y sin HGNA según hábito de fumar, el mayor porcentaje de pacientes fue en pacientes no fumadores (64 %), de los cuales la mitad presentó HGNA. Además, se encontró que el 46 % de los pacientes eran hipertensos, de ellos 15 pacientes (30 %) tenían diagnosticado una enfermedad de HGNA. Por otro lado el 74 % de los pacientes no eran diabéticos, pero de los 13 pacientes diabéticos encontrados (26 %), 11 (22 % del total) tenían diagnosticado un HGNA. En cuanto a la presencia de dislipidemias en los pacientes estudiados, predominó la hipertrigliceridemia, con un 56 % y el 36 % de los pacientes estudiados presentaron HGNA e hipertrigliceridemia. Según la presencia de hipercolesterolemia, el 36 % de los pacientes estudiados presentaban HGNA e hipercolesterolemia. El 78 % de los pacientes tenían cifras de colesterol normal.

Tabla 2. Distribución de los pacientes según presencia de factores de riesgo aterogénico por la presencia o no de HGNA. Centro de Investigaciones Médico quirúrgicas, septiembre 2017 – agosto 2018.

Factores de riesgo aterogénico	HGNA (n)	%	No HGNA (n)	%	Total	%
Sexo						
Femenino	13	26	12	24	25	50
Masculino	14	28	11	22	25	50
Tabaquismo						
Sí	11	22	7	14	18	36
No	16	32	16	32	32	64
HTA						
Sí	15	30	8	16	23	46
No	12	24	15	30	27	54
DM						
Sí	11	22	2	4	13	26
No	16	32	21	42	37	74
Hipertrigliceridemia						
Hipertrigliceridemia	18	36	10	20	28	56
Hipercolesterolemia	9	18	2	4	11	22

Fuente. Ficha de recolección de datos.

En el gráfico 3, se muestra la distribución de pacientes con y sin HGNA según valoración nutricional, encontrando que el mayor por ciento de pacientes con HGNA eran obesos (26 %) y sobrepeso (22 %).

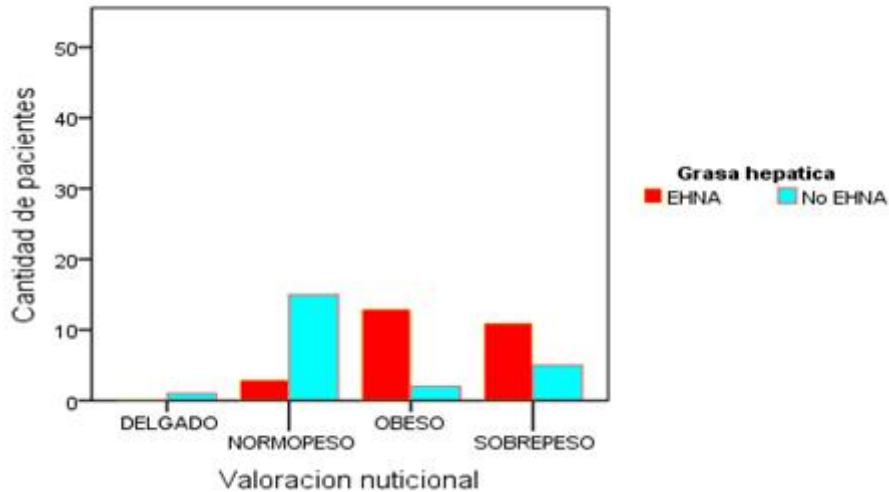


Gráfico 3. Distribución los pacientes por presencia de HGNA según su valoración nutricional. CIMEQ, septiembre 2017 – agosto 2018.

En los gráficos 4 y 5 se muestra la correlación entre el GIM de la CCD (gráfico 4) y la CCI (gráfico 5) con la presencia de HGNA, en ambos casos la moda y el valor máximo del GIM de los pacientes con HGNA fue superior a los que no tuvieron la enfermedad, presentó una significación estadística con $p = 0,41$ y $p = 0,55$ respectivamente.

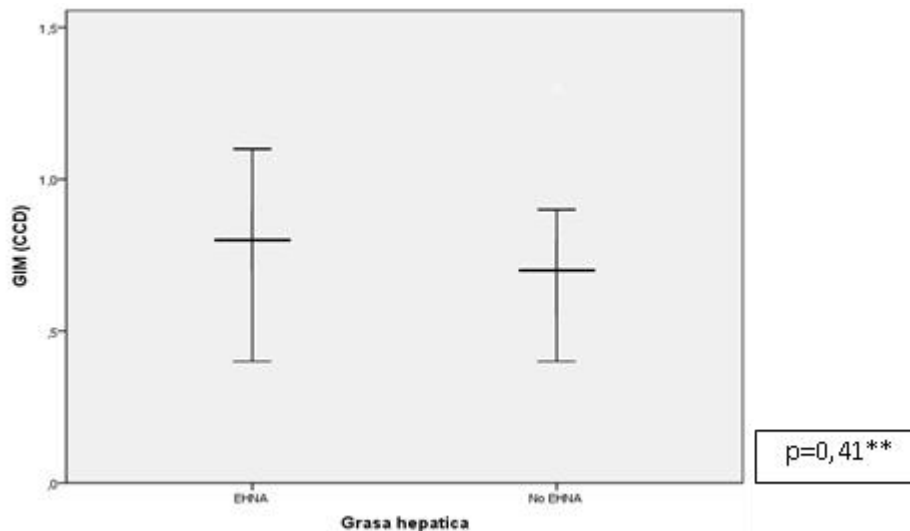


Gráfico 4. Correlación del HGNA con el GIM de la CCD. CIMEQ, septiembre 2017 – agosto 2018

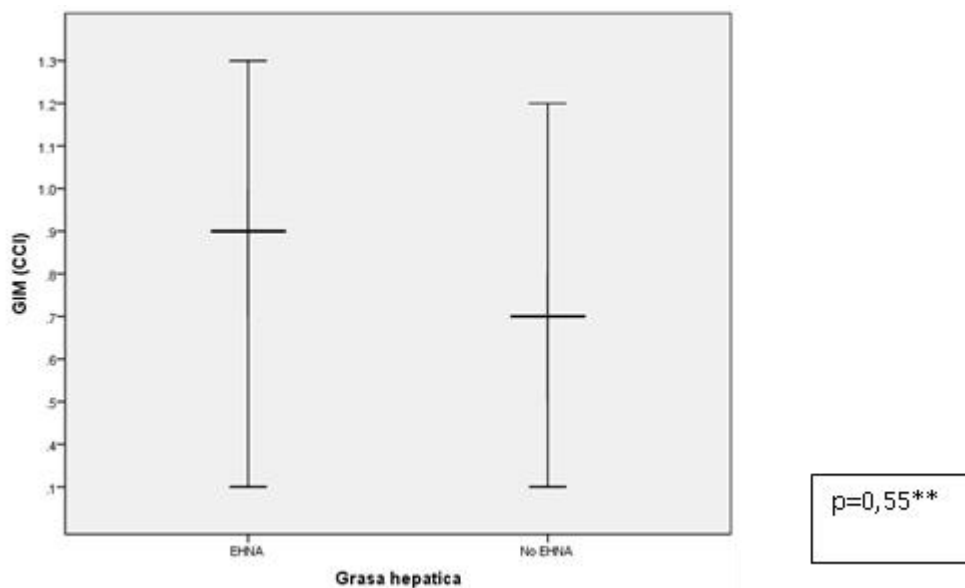


Gráfico 5. Correlación del HGNA con el GIM carotídeo de la CCI. CIMEQ, septiembre 2017 – agosto 2018.

Discusión

Los métodos intervencionistas y no intervencionistas para detectar aterosclerosis son ampliamente usados en la práctica clínica. La medición del GIM carotídeo, un método no intervencionista, ha sido recomendada como la más útil herramienta empleada para estos fines. La técnica ha mostrado valor por su correlación positiva con los factores de riesgo (clásicos y emergentes) y con la prevalencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, teniendo un importante rol en el control de la progresión, estabilización y regresión de la aterosclerosis con el tratamiento hipolipemiante, antihipertensivo y el de otros factores de riesgo coronario.⁽¹³⁾

Hay varios estudios epidemiológicos prospectivos: *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*⁽¹⁴⁾ y el *Cardiovascular Health Study (CHS)*,⁽¹⁵⁾ que apoyan la correlación directa entre el GIM carotídeo con el riesgo de infarto del miocardio y *stroke* en pacientes sin historia de enfermedad cardiovascular.

En el 2006 la *Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force*⁽¹⁶⁾ compara las investigaciones sobre la base a los factores de riesgo y las investigaciones de la aterosclerosis subclínica. Muestra el beneficio de la

evaluación de la enfermedad oclusiva de las coronarias al medir la aterosclerosis subclínica y estima una disminución del 10 % de muerte por enfermedades cardiovasculares y de 25 % de prevalencia de infarto del miocardio con un incremento en el número de pacientes elegibles para terapia agresiva. La *SHAPE Task Force*⁽¹⁶⁾ presenta la nueva Guía Práctica para pesquisa cardiovascular en pacientes asintomáticos en población de riesgo y usa imágenes no invasivas tales como la medición del GIM carotídeo por ultrasonido. Esta estrategia está basada en el principio de que el principal determinante del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes asintomáticos es la enfermedad aterosclerótica subclínica. Recomienda el pesquiasaje en todo hombre asintomático de 45 a 75 años de edad y mujeres sintomáticas de 55 a 75 años, además de la evaluación de los factores de riesgo tradicionales para detectar y tratar los que tengan aterosclerosis subclínica. Los pacientes con resultados positivos deben ser reevaluados durante 5 años, los que sean negativos deben ser tratados de acuerdo con las guías del *National Cholesterol Education Program (NCEP)*⁽¹⁷⁾ con una reevaluación cada 5 o 10 años.

Los pacientes con HGNA, presentan un incremento en la mortalidad por enfermedad coronaria aterosclerótica.^(18,19) Se señala que la enfermedad coronaria, es la segunda causa más frecuente de muerte en las personas con HGNA.⁽²⁰⁾ Se ha observado al comparar estos pacientes con controles, una mayor prevalencia de placas coronarias calcificadas y no calcificadas, de estenosis coronaria no obstructiva, mayor insulinoresistencia y mayores niveles de triglicéridos. La HGNA, parece ser un fuerte predictor de aterosclerosis coronaria independientemente de otros indicadores del Síndrome Metabólico, por lo que puede ser útil en la estratificación del riesgo coronario.⁽²¹⁾

Por todo lo expuesto en la literatura consultada, se considera en este trabajo establecer la relación entre el GIM carotídeo (marcador de riesgo coronario establecido), y la enfermedad de HGNA (señal de alerta para el incremento del riesgo de enfermedad coronaria aterosclerótica), en pacientes con aterosclerosis subclínica.^(21,22)

En el estudio realizado la caracterización de la muestra se comportó como sigue:

Se incluyeron en el estudio igual cantidad de pacientes del sexo femenino y masculino, con una edad promedio de 55 años. Con respecto a la distribución por género existe cierta controversia, pues al inicio en múltiples estudios se describió con mayor frecuencia en mujeres, no obstante, investigaciones posteriores mostraron lo contrario,⁽¹²⁾ lo que se demuestra en la presente investigación.

Se observó un incremento del GIM carotídeo con la edad de los pacientes. Estos resultados relacionan parcialmente este trabajo con otros estudios que han encontrado que el GIM carotídeo es una variable continua, se incrementa con la edad y es mayor en los hombres,⁽²²⁾ también en los negros y en los pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, y más delgado en hispanos e intermedio en blancos, aunque la raza no fue una variable tomada en cuenta. La diferencia se hace significativa en pacientes de 40 años o más.⁽²³⁾

Los investigadores del *Heinz Nixdorf Recall Study*⁽²⁴⁾ sobre los efectos de la edad y los factores de riesgo en la carga aterosclerótica de las carótidas y las coronarias observaron que el GIM carotídeo se incrementó con la edad desde 0,64 + / - 0,12 mm en grupo de 45 - 54 años hasta 0,76 + / - 0,14 mm en los de 65 - 74 años.

Al analizar la relación de los factores de riesgo aterogénico ampliamente documentados, con la enfermedad de HGNA, encontramos que el mayor número de pacientes con este diagnóstico, eran hipertensos (30 %), presentaban hipertrigliceridemia (36 %) y eran obesos (26 %) o sobrepeso (22 %). Este resultado está en concordancia con lo revisado en la literatura que documenta que la HGNA, se ha incrementado en la actualidad, por el aumento de la obesidad, lo que causa aumento en la morbilidad y mortalidad relacionada con el hígado. Puede ser debida a numerosas causas, pero la inmensa mayoría, ocurre en obesos o se presenta con los otros componentes del síndrome metabólico (SM) (HTA, dislipidemias, DM tipo 2, etcétera).⁽²⁰⁻²³⁾

El HGNA es muy común en las personas con DM tipo 2 y se asocia con mayor prevalencia de afectación coronaria, independientemente de los factores de riesgo clásicos; control glucémico, medicamentos y rasgos del SM. En el presente estudio a pesar de que el total de pacientes diabéticos (26 %) fue inferior a los que

no presentaban la enfermedad (74 %), la mayoría de los diabéticos (n = 13) presentaban HGNA (n = 11). Los pacientes con HGNA y DM tipo 2 tienen mayor prevalencia, no solo de afectaciones coronarias sino también de enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, que los diabéticos sin HGNA.⁽²⁰⁻²²⁾ Se han realizado estudios de cohorte en pacientes con DM tipo 2, para valorar la asociación entre HGNA y enfermedad renal crónica y retinopatía. Los pacientes diabéticos con HGNA tienen mayor de retinopatía no proliferativa y proliferativa y enfermedad renal crónica, que los diabéticos sin HGNA. Se ha señalado, que los pacientes diabéticos tipo 2 con HGNA, tienen mayor EIM que aquellos diabéticos que no tienen HGNA y que el SM es más prevalente en los diabéticos que tienen HGNA.⁽²⁰⁾ Similar comportamiento observamos entre la DM y la hipercolesterolemia, es decir, aunque un mayor número de pacientes presentaron cifras de colesterol normal (78 %), de los pacientes con hipercolesterolemia (n = 11 para un 22 % del total), la mayor parte presentaron HGNA (n = 9). Este afirma lo consultado en la bibliografía que asocia la hipercolesterolemia con el HGNA.⁽²⁰⁾ La HGNA es un componente del SM⁽²⁰⁾ y se considera la manifestación hepática de este síndrome, con la insulinoresistencia como el principal mecanismo patogénico. Los pacientes con SM y HGNA, tienen mayor índice de masa corporal, circunferencia de cintura, niveles de triglicéridos, menor concentración del HDL-Colesterol, coronario angiografía con mayor afectación, que los pacientes con SM sin HGNA. Por lo que se plantea que la presencia de HGNA en el SM se asocia a mayor afectación coronaria. Debe investigarse la presencia de HGNA en todo paciente con SM para el seguimiento de posible afectación coronaria. Estudios recientes, han señalado que las transaminasas hepáticas, se asocian a componentes del SM como; la obesidad central, DM tipo 2, dislipidemia e HTA. Se ha señalado que la elevación de niveles de transaminasas hepáticas en las mujeres con HGNA, predice la aterosclerosis coronaria, independientemente de la presencia del SM.⁽²⁵⁾

Los mecanismos patológicos de la obesidad, se asemejan a los de la aterosclerosis, como el estado inflamatorio crónico. La obesidad y la inflamación están integradas a procesos en la patogénesis de la insulinoresistencia, diabetes,

aterosclerosis y HGNA. La producción local de citoquinas proaterogénicas por el tejido adiposo perivascular, es de particular interés, lo cual puede proveer de un nuevo mecanismo que relacione la obesidad y la aterosclerosis. Por eso es de interés asociar la HGNA a los factores de riesgo aterogénico ampliamente estudiados y documentados. En general, el GIM carotídeo es mayor en los pacientes con HGNA.⁽²⁵⁾

Los individuos con HGNA están en riesgo de aterosclerosis carotídea, independientemente de la presencia del SM y de factores clásicos de riesgo cardiovascular, por lo tanto, la detección del HGNA, nos debe alertar de la existencia del incremento del riesgo de enfermedad coronaria aterosclerótica. Es por eso que se recomienda la medición rutinaria del grosor en los pacientes con HGNA.⁽²⁵⁾

Se ha señalado relación entre el EIM carotídeo, con el grado de esteatosis o de necroinflamación, (esteatohepatitis), sugiriéndose que la severidad de la histopatología hepática entre los pacientes con HGNA, está fuertemente asociada con la aterosclerosis temprana, independientemente de los factores de riesgo clásicos.⁽²⁰⁾ Otros estudios señalan que el HGNA se asocia con rigidez arterial (valorada por la medición de la velocidad del pulso carotídeo y femoral) y disfunción endotelial. La acumulación de grasa en los depósitos viscerales, es un predictor más confiable para enfermedad coronaria que el IMC. Estudios han planteado, que cambios en las adipohormonas⁽²⁵⁾ como los niveles elevados de leptina, y TNF alfa y los bajos niveles de adiponectina pueden ser marcadores de la HGNA.⁽²⁶⁾ Estos hallazgos apoyan la interacción entre adipoquinas y la patogénesis del HGNA.

En el presente estudio existió una correlación entre el GIM en ambas carótidas comunes y la grasa depositada en el hígado, encontrando un valor máximo y una moda de GIM superior en los pacientes con HGNA, lo cual concuerda con la literatura revisada.⁽²⁶⁾

Conclusiones

Se encontró una relación entre HGNA y el GIM carotídeo, resultando este último, notablemente más alto en los pacientes con HGNA. De los factores de riesgo aterogénico investigados, la hipertrigliceridemia se presentó con mayor frecuencia en pacientes con HGNA. El GIM carotídeo se relacionó con el HGNA, de forma lineal y directa.

Referencias bibliográficas

1. Kaifeng G, Lei Z, Junxi L, Haoyong Y, Mian W, Yuqian B, Haibing C. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with late but not early atherosclerotic lesions in Chinese in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*. Elsevier. January 2017; 31 (1): 80 – 85
2. Luo J, Xu L, Li J, Zhao S. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27: 193 – 9
3. Jilin Z, Young Z, *et al*. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis a cross-sectional over 40 years old. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018; 18: 147. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0877-2>
4. Machado MV, Cortez – Pinto H, *et al*. Non-alcoholic fatty liver: what the clinican needs to know. *WJ Gastroenterol* 20. 2014; 12: 956 – 80.
5. Yoshicota K, Hashimoto S, Kawabe N. Measurement of liver as a non-invasive method for diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2015; 45: 142 - 51
6. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, *et al*. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*. [Internet] 2017; 541: 37 – 46. Disponible en: <https://www.elseiver.es/es-revista-argentina-endocrinología-metabolismo-185-articulo-diagnostico-esteatosis-hepatica-por-metodos-S0326461016300651>
7. Laclé Murray A, Esquivel Chaverrí M, Madrigal López M, Alpizar Chacón C. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. *Acta méd costarric* 2014: 56 (1) 17 - 22.

8. Suarez Gonzalez M, Lopez Mejia VM, Eirin Rey JM, González González EL, Medina Garrido Y, Diaz Oliva SE. Enfermedad hepática grasa no alcohólica. Algunas consideraciones diagnósticas. Acta Médica del Centro. 2017. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/811/1017>
9. Brito Portuondo C, Hernández Perera JC, Fernández I, Díaz Rondón B, Alfonso Sabatier C. Enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica en afecciones vasculares y oncológicas. Invest Medicoquir. 2015 (enero-junio); 7 (1): 77-90.
10. Montes Teves P. Enfermedad por hígado graso no alcohólico: una epidemia en ascenso. Revista de gastroenterología del Perú [Internet]. Julio 2016; 36 (3); 195 – 196. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sciarttex&pid=S1022-51292016000300001&Ing=es>
11. Sarmiento Quintero F, Botero V, D` Agostino D, Delgado Carbajal L, Dewaele Oliver MR, Guzmán C, *et al.* Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de Trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). Acta de Gastroenterol Latinoam. 2016; 46 (3): 246 – 264
Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1993/199347749013.pdf>
12. Li Y, Liu B, Jing X, Deng S, Yan Y, *et al.* Epicardial fat tissue in patient with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc. Diabetol. 2019; 18: 3. Diponible en: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0807-3>.
13. Kozakova M, Palombo C. Imaging subclinical atherosclerosis in cardiovascular risk stratification. Eur J Prev Cardiol. 2021; 28 (3): 247-49. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/28/3/247/6145683>
14. Paris Edison R. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), more than a liver disease. Arg. Gastroenterol. [en línea] 2019; 56 (3). Disponible en: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=csiarttex&pid=S000420032019000300243>
16. Farcas AD, Vonica CL, Adela C, *et al.* Nonalcoholic fatty liver deseas, bulb carotid intima-media thicknessand obesity phenotypes: results of a prospective

- observationalstudy. Med Ultr [Internet]. 2017; 19 (3): 265 – 71. Disponible en: <https://www.medultrasond.ro/medultrasond/index.php/medultrasond/article/viewFile/10/15/995>
17. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam study. *Circulat.* 1997; 96 (30):1432-7.
 18. Ramnarine KV, Garrard JW, Kanber B, Nduwayo S, Hartshorne TC, Robinson TG. Shear wave elastography imaging of carotid plaques: feasible, reproducible and of clinical potential. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014; 12: 49.
 19. Medina Gamarra MD, Medina Montoya FA, Puya Quinto JA, Anchundia GM. Marcadores de aterosclerosis temprana. RECIAMUC. Ed Saberes del Conocimiento. *Art Rev.* 2020 (1): 279 - 85. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/805>
 20. American Diabetes Association S14. Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014 Standards of Medical Care in Diabetesd. 2014 Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org>
 21. Reyes GR, Rozas MP, LLamoza TCJ, Mezquita RP. Hígado graso no alcohólico y diabetes. *Med Clin (Barc).* 2017; 148 (1): 33 - 8.
 22. Herrera A, González D. Asociación entre enfermedad de hígado graso no alcohólico y aterosclerosis subclínica. Editorial Ciencias Médicas. *Gaceta médica estudiantil.* 2020; 1(3). Disponible en: <https://www.google.com/revgacetaestudiantil.sld.cu>
 23. Rodriguez G, Arufe D, Berg G. Grasa epicardica y esteatosis hepatica como marcadores de riesgo cardiovascular. *Rev Arg de Cardiologia.* 2020; 88 (4): 343-54. Disponible en: <https://doi.org/10.7775/rac.es.v88.i4.18387>
 24. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park JG, Sever PS, *et al.* Inflammatory and CholesterolRisk in the FOURIER Trial. *Circulation.* 2018; 138: 131-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034032>
 25. Sung KT, Kuo R, Sun JY, Hung TC, Chang SC, Liu CC, *et al.* Associations between CT-determined visceral fat burden, hepatic steatosis, circulating white

- blood cell counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio. PloS One. 2018; 13:e0207284. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207284>
26. Kim D, Oh BH, Kim M, Park HE, Lee CH. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. Hepatology. 2012. 56, 605–13.