

**ORIGINAL**

Recibido: 3/2/2023  
 Aceptado: 20/5/2023  
 Publicado: 21/6/2023

e202306053

el-e15

*Risk factors for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in the Hispanic-Mexican population*

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

**FINANCIACIÓN**

Fondo Sectorial de Salud-Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), México. Registro número 233533.

**CORRESPONDENCIA**

**Rebeca García-Román**  
 Av. Luis Castelazo Ayala, s/n. Col. Industrial Anímas. CP 91190. Xalapa (Veracruz), México. [rbgarcia@uv.mx](mailto:rbgarcia@uv.mx)

**CITA SUGERIDA**

Morales-Romero J, Ortiz-León MC, Hernández-Gutiérrez H, Bahena-Cerón RA, Miranda-Reza A, Marín-Carmona JA, Rodríguez-Romero E, Mora SI, García-Román J, Pérez-Carreón JI, Rivadeneyra-Domínguez E, Riande-Juárez G, García-Román R. Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en población hispano-mexicana. *Rev Esp Salud Pública*. 2023; 97: 21 de junio e202306053.

# Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en población hispano-mexicana

**AUTORES**

Jaime Morales-Romero	(1)	Silvia I. Mora	(6)
María Cristina Ortiz-León	(1)	Jonathan García-Román	(7)
Héctor Hernández-Gutiérrez	(2)	Julio I. Pérez-Carreón	(8)
Roberto A. Bahena-Cerón	(3)	Eduardo Rivadeneyra-Domínguez	(3)
Aidé Miranda-Reza	(4)	Gabriel Riande-Juárez	(1)
José A. Marín-Carmona	(5)	Rebeca García-Román	(1)
Edit Rodríguez-Romero	(1)		

**FILIACIONES**

- (1) Instituto de Salud Pública, Universidad Veracruzana. Xalapa (Veracruz), México.
- (2) Clínica Hospital ISSSTE. Xalapa (Veracruz), México.
- (3) Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad Veracruzana. Xalapa (Veracruz), México.
- (4) Facultad de Estadística e Informática, Universidad Veracruzana. Xalapa (Veracruz), México.
- (5) Facultad de Biología, Universidad Veracruzana. Xalapa (Veracruz), México.
- (6) Unidad de Procedimientos Preparativos y de Acceso a Servicios de Proteómica (UPASPro), Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM. Ciudad de México, México.
- (7) Facultad de Medicina-Región Poza Rica-Tuxpan, Universidad Veracruzana. Poza Rica. (Veracruz), México.
- (8) Laboratorio de Bioquímica y Estructura de Proteínas, Instituto Nacional de Medicina Genómica. Ciudad de México, México.

**CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA**

**ADQUISICIÓN DE FONDOS**  
 R García Román

**ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO, CONCEPTUALIZACIÓN DEL ARTÍCULO, ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN, FORMULACIÓN Y DISEÑO DE LA METODOLOGÍA, ESCRITURA DEL MANUSCRITO**  
 J Morales Romero  
 MC Ortiz León  
 R García Román

**RECOPIACIÓN DE LA INFORMACIÓN**  
 H Hernández-Gutiérrez  
 RA Bahena-Cerón  
 A Miranda-Reza  
 JA Marín-Carmona

**PROCESO DE CAPTACIÓN Y CONDUCCIÓN DE PACIENTES**  
 H Hernández-Gutiérrez  
 G Riande Juárez

**REVISIÓN Y SUGERENCIAS AL MANUSCRITO**  
 E Rodríguez-Romero  
 SI Mora  
 J García-Román  
 JI Pérez-Carreón

**RESUMEN**

**FUNDAMENTOS //** La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD) es una enfermedad poco considerada, que ha recibido atención debido al número de casos en países como México, donde ocupa el 4º lugar mundial de incidencia. La MAFLD se desarrolla en personas con sobrepeso u obesidad y se caracteriza por la acumulación de triglicéridos en el hígado, donde puede evolucionar hacia carcinoma hepatocelular. Se ha observado que la MAFLD depende de la genética y del estilo de vida. Tomando en cuenta la alta prevalencia de MAFLD en la población hispana, nos enfocamos en este trabajo en estudiar la prevalencia y características relacionadas con esta enfermedad en pacientes mexicanos.

**MÉTODOS //** En este estudio se incluyeron 572 pacientes con sobrepeso u obesidad, a los cuales se les realizó un análisis de cribado mediante el índice de hígado graso (IHG), se analizaron parámetros clínicos, demográficos y comorbilidades. Se obtuvieron frecuencias de las variables y se analizaron los datos mediante chi cuadrado o exacta de Fisher, razón de momios (OR) y regresión logística binaria.

**RESULTADOS //** Se obtuvo una prevalencia del 37% de MAFLD, donde la historia familiar de obesidad, el uso de paracetamol, así como el consumo de carbohidratos y grasas fueron factores de riesgo para su desarrollo. Se encontró que la hipertensión arterial, la obesidad visceral y la hipertrigliceridemia también estaban asociados al desarrollo de la MAFLD. Por otro lado, el ejercicio fue un factor protector.

**CONCLUSIONES //** Nuestros resultados ponen de manifiesto la necesidad de realizar estudios relacionados con las causalidades de la MAFLD en los pacientes mexicanos, principalmente en el uso del paracetamol.

**PALABRAS CLAVE //** Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica; Factores de riesgo; Población mexicana.

**ABSTRACT**

**BACKGROUND //** Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is a poor attended disease, which has gained attention due the elevated number of cases in countries as Mexico, where the incidence is the number 4<sup>th</sup> globally. MAFLD develops in obese or overweight individuals and is characterized by triglycerides accumulation in the liver, this condition can develop to hepatocellular carcinoma. It has been observed that MAFLD depends on the genetics and lifestyle. Due to the high prevalence of this disease among Hispanic population, we focused on this study in the characteristics and prevalence of MAFLD in Mexican patients.

**METHODS //** In this study were included 572 overweighted and obese patients, who underwent a screening analysis using the fatty liver index (IHG), clinical parameters were analysed, demographic and comorbidities. Frequency of variables were obtained, and the data were analysed by Chi-square test or Fisher test, odd ratio (OR) and binary logistic regression.

**RESULTS //** A MAFLD prevalence of 37% were obtained, where the history of familiar obesity, paracetamol usage, carbohydrate and fat intake are shown to be risk factors. It was found that high blood pressure, central obesity and hypertriglyceridemia were also associated to the MAFLD development. On the other hand, physical exercise was a protector factor.

**CONCLUSIONS //** Our results show the necessity to study the MAFLD causalities in Mexican patients, focused on the paracetamol intake.

**KEYWORDS //** Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; Risk factors; Mexican population.

## INTRODUCCIÓN

LOS INDIVIDUOS CON SOBREPESO U OBESIDAD pueden desarrollar una condición denominada enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (en inglés, *Metabolic Fatty Liver Disease* [MAFLD]), anteriormente denominada Enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA), la cual fue descrita a partir de 1980 (1). La acumulación de triglicéridos en el hígado (esteatosis hepática) caracteriza a esta condición patogénica considerada como la manifestación hepática del síndrome metabólico (SM) (1). Esta condición abarca desde la esteatosis benigna, la esteatohepatitis (NASH) hasta la cirrosis hepática. La frecuencia de la MAFLD es influenciada por las características de cada población, la genética y el estilo de vida (2,3). Se estima que su prevalencia es del 25% en la población mundial, mientras que en personas obesas es del 80% al 90%. Asimismo, del 30% al 50% de los pacientes con diabetes mellitus presentan MAFLD y el 90% en aquellos con hiperlipidemia (4). La población hispana se ha caracterizado por ser la que presenta la prevalencia más alta cuando se compara con blancos caucásicos, afroamericanos y asiáticos. En hispanos se han reportado prevalencias del 21,2%-58,3%, en caucásicos del 12,5%-44,4%, y en afroamericanos del 11,6%-35,1% (5-9). Incluso las frecuencias más altas de NASH también son encontradas en latinos (63%) y, sorprendentemente, en individuos jóvenes (10). Sin embargo, entre los mismos hispanos existen diferencias en las prevalencias, donde las tasas más altas se encuentran en mexicanos (22%), seguidos de centroamericanos (21%), cubanos y puertorriqueños (16%), y de dominicanos (15%) (5). A nivel mundial, los mexicanos se encuentran en el 4º lugar de prevalencia global por MAFLD, precedidos de chinos, brasileños y de neerlandeses (11). Al parecer, esta diferencia étnica radica en la distribución de grasa, en donde la grasa visceral juega un papel importante en el desarrollo de esteatosis a través de la liberación de ácidos grasos libres directamente a la circulación portal (12).

También se ha postulado que polimorfismos en los genes *PNPLA3*, *NCAN*, *LYPLAL1*, *GCKR* y *PPP1R3B* están asociados en el desarrollo de la MAFLD (2,13-16), pero que sólo en el 20%-34% de familias hispanas es heredable (2). Lo anterior refuerza el fundamento de que la MAFLD está influenciada parcialmente por la genética, y que otros elementos del medio ambiente afectan su desarrollo. En México se reportó una prevalencia de MAFLD del 17% en la población general en 2006, siendo el sobrepeso, la obesidad y la hiperlipidemia las condiciones más frecuentemente encontradas en estos pacientes (17). Sin embargo, este dato varía de acuerdo al tipo de diagnóstico que se emplea para su detección. La población con sobrepeso y obesidad tiende a ser de las más susceptibles en el desarrollo de MAFLD, aunque se presenta también en personas con peso normal y con desnutrición, con una prevalencia del 8,2%-18,33% (18-21). Por otro lado, se ha encontrado la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en sujetos mexicanos con cirrosis criptogénicas, sugiriendo que dicha condición se deriva de la evolución de la MAFLD, por lo que se estima que, en el futuro, la progresión de MAFLD a cirrosis será una causa importante del incremento en el cáncer hepatocelular (22). La MAFLD ha sido identificada como el padecimiento hepático más común entre la población (23). Los factores asociados al desarrollo de MAFLD han sido ampliamente caracterizados a nivel global y se consideran como principales la etnia, el género, la edad, la DM 2, el SM y la obesidad. Aunque, a nivel racial, la presencia de DM2 y MAFLD no se presentan con la misma tendencia al comparar afroamericanos con hispanos, incluso ambas poblaciones presentan niveles altos de DM 2 pero no de MAFLD (7). Esto indica que existen diferencias raciales que no son completamente comprendidas y que podrían envolver mecanismos epigenéticos, medioambientales y de acceso a los sistemas de salud de cada población. Siendo la población mexicana una de las que presenta las tasas de prevalencia de MAFLD más altas, existen pocos

Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en población hispano-mexicana

JAIME  
MORALES-  
ROMERO  
et al.

estudios hechos en México que describan a la población y a sus factores asociados. Ni tampoco existen datos sobre el estado nutricional y la MAFLD que caracteriza a esta población. Por ello, el objetivo de esta investigación fue identificar los factores asociados a la MAFLD en pacientes mexicanos y las propiedades que los caracterizaban.

## SUJETOS Y MÉTODOS

SE REALIZÓ UN ESTUDIO TRANSVERSAL donde se seleccionaron mediante un muestreo de casos consecutivos a pacientes de la consulta externa de dos hospitales ubicados en Veracruz (México). Los criterios de inclusión fueron: edad igual o mayor de 20 años; cualquier sexo o estado nutricional; y residentes en México en el momento del estudio. Se excluyeron a pacientes que no asistieron a la cita de toma de muestra hemática y datos antropométricos, con antecedentes de hepatitis viral B o C, con historial de alcoholismo crónico determinado a través del *Cuestionario de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol* (AUDIT), y con cualquiera de las siguientes condiciones: hepatitis autoinmune; enfermedad de Wilson; hemocromatosis hereditaria; y diagnóstico actual de neoplasia maligna que no fuera de origen hepático. No fueron excluidos del estudio a pacientes con cirugías hepáticas previas, trasplante hepático o DM tipo 1.

Se aplicó un cuestionario que recabó datos demográficos como: antecedentes familiares; hábitos de alimentación; estilo de vida y consumo de paracetamol y/o naproxeno. También se midió el peso, la talla, el IMC, la tensión arterial y la circunferencia de cintura (CC). Finalmente, se realizó un cribado para el diagnóstico probable de MAFLD mediante el índice de hígado graso (IHG) (24). Para ello, se les extrajo una muestra de sangre y se analizaron características analíticas para complementar la identificación de SM. Finalmente, a los pacientes con un IHG mayor a 60 puntos, se les realizó un ultrasonido hepático para confirmar el diagnóstico de MAFLD.

**Variables.** Las variables medidas fueron: edad; sexo; escolaridad (primaria o menos frente a primaria o mayor); ingreso económico familiar mensual expresado en pesos mexicanos; antecedente de transfusiones (sí o no); historia familiar de DM2 u obesidad crónica (clasificados en las siguientes categorías: ninguno; algún familiar; madre; padre; ambos con el antecedente de interés). En el estilo de vida se incluyó el antecedente personal de tabaquismo en los últimos tres meses (sí o no), ejercicio físico regular o participación en algún tipo de deporte (al menos una vez a la semana en el último año previo a la entrevista) (sí o no). Por otro lado, se le solicitó al entrevistado que identificara cuáles fueron los grupos de alimentos que consumió diariamente y en mayor cantidad durante el año previo a la entrevista (agrupados como carbohidratos, grasas, proteínas, frutas, o verduras); también se indagó si habitualmente le agregaba sal a la comida (sí o no). Adicionalmente, se incluyeron preguntas sobre el uso frecuente de medicamentos como paracetamol y naproxeno, entre otros, consumidos al menos una vez por semana (sí o no); y también se indagó el antecedente personal de DM 2, hipertensión arterial y obesidad (sí o no). El estado nutricional fue medido a través del índice de masa corporal (IMC), expresado en las siguientes categorías: normopeso (IMC menor de 25); sobrepeso (IMC igual o mayor de 25 y menor de 30); obesidad (IMC igual o mayor de 30). El SM fue determinado de acuerdo a los criterios propuestos por el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III), para lo cual deberían cumplirse al menos tres criterios: 1) glucosa en ayuno elevada (igual o mayor a 100 mg/dL o antecedente de tratamiento hipoglucemiante); 2) presión arterial elevada (sistólica igual o mayor a 130 mm Hg o diastólica igual o mayor a 85 mm Hg o antecedente de tratamiento antihipertensivo); 3) triglicéridos elevados (igual o mayor a 150 mg/dL o antecedente menor de 50 mg/dL en mujeres o antecedente para tratamiento de hipocolésterolemia HDL); y 4) circunferencia de cintura elevada con puntos de corte ajustados a la



**Tabla 1**  
Comparación de características bioquímicas y antropométricas de acuerdo al estado nutricional.

<b>Características</b>	<b>Normopeso n=72</b>	<b>Sobrepeso n=188</b>	<b>Obesidad n=312</b>	<b>p</b>
Edad (años), media ± DE	57,1 ± 12,1	55,9 ± 11,3	53,1 ± 11,0	<b>0,003<sup>(*)</sup></b>
Edad ≥60 años, n (%)	31/72 (43,1) [0]	78/186 (41,9) [2]	87/312 (27,9) [0]	<b>0,002</b>
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	27/72 (37,5) [0]	59/185 (31,9) [3]	91/311 (29,3) [1]	0,383
Hipertrigliceridemia (± 150 mg/dL), n (%)	41/72 (56,9) [0]	116/188 (61,7) [0]	204/312 (65,4) [0]	0,363
Síndrome metabólico, n (%)	25/43 (58,1) [29]	92/113 (81,4) [75]	195/242 (80,6) [70]	<b>0,003</b>
Padre o madre obeso, n (%)	1/70 (1,4) [2]	14/172 (8,1) [16]	56/306 (18,3) [6]	<b>&lt;0,001</b>
GGT (U/L), P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	24,8 (15,1-42,6)	24,6 (17, -43,3)	30,3 (20,2-49,7)	<b>0,002</b>
ALT (U/L), P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	11,9 (8,0-16,6)	13,9 (9,95-19,4)	15,4 (10,6-27,7)	<b>&lt;0,001</b>
Perímetro de cintura (cm), P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	80 (85-90)	90 (95-100)	100 (107-114)	<b>&lt;0,001</b>
Índice de Hígado Graso, P50 (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	33,0 (16,9-48,7)	62,6 (47,1-74,8)	89,4 (79,5-95,5)	<b>&lt;0,001</b>

Normopeso: IMC≥18,5 y <25 Kg/m<sup>2</sup>; Sobrepeso: IMC≥25 y <30 Kg/m<sup>2</sup>; Obesidad: IMC≥30 Kg/m<sup>2</sup>. Comparación de proporciones mediante la prueba chi cuadrada o exacta de Fisher. Comparación de medias mediante ANOVA con prueba de Scheffé. Comparación de medianas mediante la prueba de Kruskal-Wallis. **(\*)** Diferencia significativa entre obesidad frente a sobrepeso (p=0,03) y obesidad frente a normopeso (p=0,02). n/N=sujetos con la característica de interés/sujetos con datos disponibles. Los valores perdidos se expresan entre corchetes [].

mente menor de SM y de antecedente materno o paterno de obesidad. Las medianas del perímetro de cintura, de los niveles sanguíneos de GGT y ALT, y del puntaje del IHG fueron mayores en el grupo obeso.

**Frecuencia de MAFLD.** De acuerdo con el IHG, en los 572 sujetos incluidos, 408 (71,3%) fueron identificados con probable MAFLD y en 164 (28,7%) no se encontró. De estos 408, solo 205 acudieron a realizarse un USG hepático, donde se corroboró MAFLD en 137 personas (66,8%) **[FIGURA 1]**. La prevalencia de MAFLD en toda la muestra de estudio fue del 37% (137/[205 + 164]; IC 95%; 32,1% a 41,9%). Dentro del grupo con MAFLD se encontró una prevalencia de DM 2 del 30,7% (n=42), de hipertensión del 59,4% (n=79), así como de 79,2% (n=95) de SM.

En la **TABLA 2** se comparan los sujetos según su estado nutricional, de acuerdo con la pre-

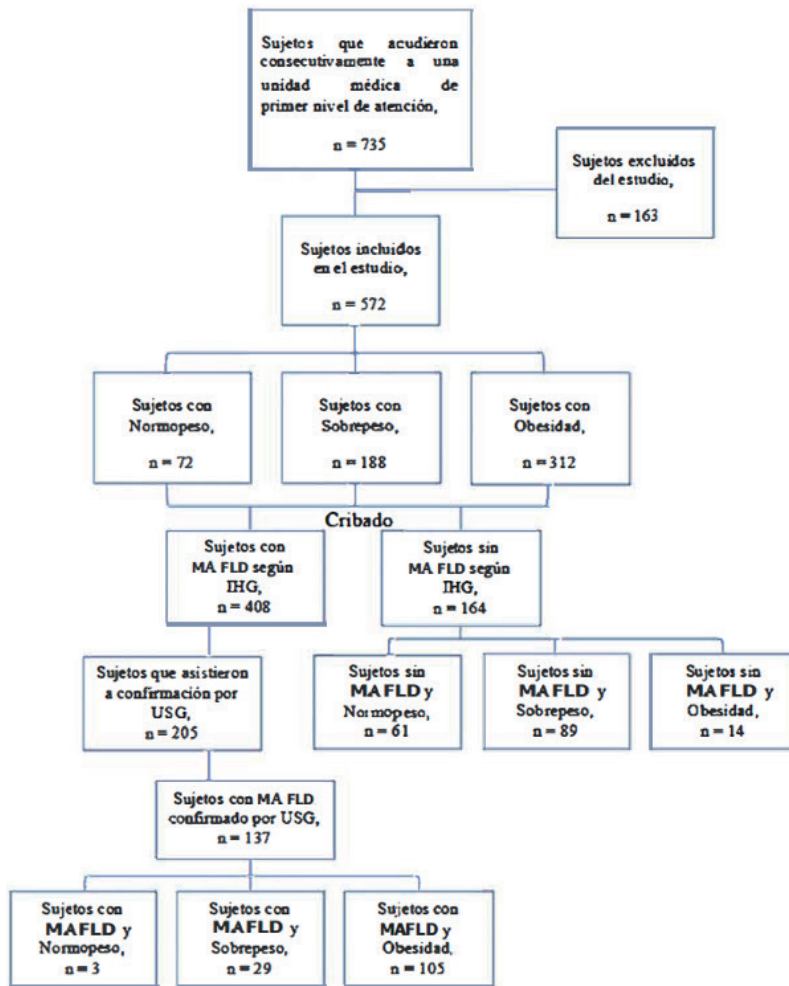
sencia/ausencia de MAFLD. Mientras que en el grupo con MAFLD la proporción de adultos mayores fue menor en el grupo con obesidad en comparación con el grupo con el de sobrepeso, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo sin MAFLD. Por otro lado, y contrario a lo esperado, la frecuencia de hipertrigliceridemia fue significativamente mayor en los pacientes con un menor IMC, tanto para el grupo con MAFLD como en el de sin MAFLD. Inversamente, tanto en pacientes con y sin MAFLD, las medianas del perímetro de cintura y del IHG se incrementaron a medida que los grupos que se comparan presentaban un mayor IMC. Cabe aclarar que el IHG fue considerado altamente probable cuando el puntaje fue mayor a 60 puntos **[TABLA 2]**.

**Factores asociados a la MAFLD.** En la **TABLA 3** se presenta un análisis univariado de posibles factores asociados a la MAFLD. La historia ▶

Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en población hispano-mexicana

JAIME MORALES-ROMERO et al.

Rev Esp Salud Pública  
Volumen 97  
21/6/2023  
e202306053



n: sujetos con las características de interés; MAFLD: Enfermedad Hepática Grasa Asociada a Disfunción Metabólica (siglas en inglés); IHG: Índice de hígado graso; USG: Ultrasonografía.

Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en población hispano-mexicana

JAIME  
MORALES-  
ROMERO  
*et al.*

Tabla 2

Comparación de características bioquímicas y antropométricas de acuerdo al estado nutricional en sujetos con y sin MAFLD.

<b>Con MAFLD confirmado por USG<sup>(*)</sup></b>	<b>Sobrepeso n=29</b>	<b>Obesidad n=105</b>	<b>p</b>	
Edad (años), media ± DE	57,8 ± 12,2	54,5 ± 10,7	0,160	
Edad ≥60 años, n (%)	16/29 (55,2) [0]	34/105 (32,4) [0]	<b>0,025</b>	
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	7/29 (24,1) [0]	33/105 (31,4) [0]	0,448	
Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dL), n (%)	26/29 (89,7) [0]	70/105 (66,7) [0]	<b>0,015</b>	
Síndrome metabólico, n (%)	21/25 (84,0) [4]	72/93 (77,4) [12]	0,475	
GGT (U/L), P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	35,5 (22,9-48,9)	29,2 (20,9-46,6)	0,230	
ALT (U/L), P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	15,5 (10,3-21,6)	16,7 (10,6-28,4)	0,425	
Perímetro de cintura (cm), P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	96 (92,5-104,0)	108 (102-117)	<b>&lt;0,001</b>	
Índice de Hígado Graso, P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	73,7 (67,2-82,3)	91,0 (80,3-96,2)	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Sin MAFLD</b>	<b>Normopeso n=61</b>	<b>Sobrepeso n=89</b>	<b>Obesidad n=14</b>	<b>p</b>
Edad (años), media ± DE	56,7 ± 12,9	55,2 ± 10,3	52,4 ± 8,5	0,399
Edad ≥60 años, n (%)	25/61 (41,0) [0]	35/88 (39,8) [1]	4/14 (28,6) [0]	0,685
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	20/61 (32,8) [0]	22/87 (25,3) [2]	4/13 (30,8) [1]	NC <sup>(**)</sup>
Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dL), n (%)	32/61 (52,5) [0]	35/89 (39,3) [0]	1/14 (7,1) [0]	<b>0,007</b>
Síndrome metabólico, n (%)	19/35 (54,3) [26]	29/39 (74,4) [50]	2/6 (33,3) [8]	NC <sup>(**)</sup>
GGT (U/L), P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	20,5 (13,8-30,0)	18,5 (14,5-22,8)	16,6 (12,7-21,1)	0,147
ALT (U/L), P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	11,6 (7,6-15,1)	12,4 (9,2-16,5)	10,3 (6,6-13,3)	0,134
Perímetro de cintura (cm), P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	85 (80-90)	91 (85,8-96,0)	94,5 (92,8-97,0)	<b>&lt;0,001</b>
Índice de Hígado Graso, P <sub>50</sub> (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	25,8 (15,7-41,0)	45,3 (33,5-54,1)	55,2 (50,3-57,2)	<b>&lt;0,001</b>

MAFLD: siglas en inglés de *Metabolic-Associated Fatty Liver Disease*, en español Enfermedad Hepática Grasa Asociada a Disfunción Metabólica; USG: Ultrasonografía. Normopeso: IMC≥18,5 y <25 Kg/m<sup>2</sup>; Sobrepeso: IMC≥25 y <30 Kg/m<sup>2</sup>; Obesidad: IMC≥30 Kg/m<sup>2</sup>. Comparación de proporciones mediante la prueba chi cuadrada o exacta de Fisher. Comparación de medias mediante t de Student o ANOVA con prueba de Scheffé según corresponda. Comparación de medianas mediante la prueba de U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis según corresponda. **(\*)** Tres sujetos con MAFLD diagnosticados por USG que presentaron normopeso fueron excluidos de la comparación; n/N = sujetos con la característica de interés/sujetos con datos disponibles. Los valores perdidos se expresan entre corchetes []; **(\*\*)** NC: Valor de p no calculable mediante la prueba chi cuadrada debido a que al menos una celda tiene un valor esperado menor que 5.

Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en población hispano-mexicana

JAIME  
MORALES-  
ROMERO  
et al.

Variables	OR	IC95%	p	
Edad $\geq 60$ años	1,0	0,6 a 1,5	0,85	
Sexo (hombre)	1,3	0,7 a 2,2	0,41	
Escolaridad primaria o menos	1,1	0,6 a 2,0	0,87	
Ingreso económico familiar <5.000\$ (pesos mexicanos)	0,9	0,6 a 1,5	0,77	
Antecedente de padres con diabetes	Ninguno			
	Algún familiar con diabetes	1,04	0,6 a 1,7	0,87
	Madre con diabetes	1,02	0,6 a 1,7	0,94
	Padre con diabetes	0,97	0,6 a 1,7	0,91
Antecedente de padres con obesidad crónica	Padre o madre (o ambos) con diabetes	0,97	0,6 a 1,6	0,90
	Ninguno			
	Algún familiar con obesidad crónica	1,9	1,1 a 3,1	<b>0,02</b>
	Madre con obesidad crónica	1,4	0,6 a 3,2	0,44
	Padre con obesidad crónica	6,8	1,5 a 31,1	<b>0,005</b>
	Padre o madre (o ambos) con obesidad crónica	2,0	0,9 a 4,4	0,08
Transfusiones previas	1,1	0,6 a 2,1	0,76	
Tabaquismo (en los últimos tres meses)	1,2	0,7 a 2,2	0,49	
Ejercicio físico (una vez a la semana)	0,5	0,3 a 0,8	<b>0,005</b>	
Alimentación rica en carbohidratos	2,0	1,1 a 3,5	<b>0,02</b>	
Alimentación rica en grasas	3,0	1,5 a 6,2	<b>0,002</b>	
Añade sal adicional a los alimentos en la mesa	1,3	0,8 a 2,4	0,31	
Consumo frecuente de naproxeno	1,8	0,9 a 3,5	0,10	
Consumo frecuente de paracetamol	2,3	1,3 a 3,9	<b>0,002</b>	
Criterios de síndrome metabólico	DM o glucemia en ayuno $\geq 100$ mg/dL	1,4	0,9 a 2,2	0,20
	HAS o TAS $\geq 130$ mmHg o TAD $\geq 85$ mmHg	1,7	1,1 a 2,7	<b>0,03</b>
	Obesidad abdominal	NA	NA	<b>&lt;0,001</b>
	Hipertrigliceridemia	3,7	2,3 a 6,0	<b>&lt;0,001</b>
	Hipocolesterolemia HDL	1,1	0,6 a 2,0	0,77
	Con síndrome metabólico	2,3	1,2 a 4,3	<b>0,01</b>

MAFLD: siglas en inglés de *Metabolic-Associated Fatty Liver Disease*, en español Enfermedad Hepática Grasa Asociada a Disfunción Metabólica, definida como un puntaje del IHG  $\geq 60$  y ultrasonido compatible; DM2: Antecedente de diabetes mellitus tipo 2; HAS: Antecedente de hipertensión arterial sistémica; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; OR: razón de momios; IC95%: Intervalos de confianza al 95%; Obesidad abdominal fue definida como una cintura  $>90$  cm (hombres) o  $>80$  cm (mujeres); Hipertrigliceridemia fue definido como triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL; Hipocolesterolemia HDL fue definido como HDL  $<40$  mg/dL (hombres) o  $<50$  mg/dL (mujeres); Se consideró síndrome metabólico cuando el sujeto cumplió al menos tres criterios de cinco posibles según lo establece ATP III; NA: No aplica, es decir, no se puede calcular debido a que hubo cero sujetos con diagnóstico de MAFLD sin obesidad abdominal. Comparación de proporciones mediante la prueba chi cuadrada o exacta de Fisher.

Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en población hispano-mexicana

JAIME  
MORALES-  
ROMERO  
et al.



Tabla 4  
Análisis multivariado de factores asociados a MAFLD.

Modelo 1	Método I		Método II	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Padre o madre (o ambos) con obesidad crónica <sup>(*)</sup>	6,5 (1,2 a 36,2)	0,03	6,6 (1,3 a 33,9)	0,02
Alimentación rica en carbohidratos	0,98 (0,4 a 2,4)	0,97	-	0,92
Alimentación rica en grasas	3,1 (1,04 a 9,3)	0,04	2,7 (1,01 a 7,4)	0,048
Ejercicio físico (una vez a la semana)	0,6 (0,2 a 1,4)	0,22	-	0,16
Añade sal adicional a los alimentos en la mesa	1,6 (0,5 a 5,2)	0,40	-	0,50
DM o glucemia en ayuno $\geq 100$ mg/dL	1,1 (0,4 a 2,7)	0,85	-	0,72
HAS o TAS $\geq 130$ mmHg o TAD $\geq 85$ mmHg	1,9 (0,8 a 4,6)	0,18	-	0,09
Hipertrigliceridemia	4,9 (2,0 a 11,7)	<0,001	5,1 (2,2 a 11,6)	<0,001
Hipocolesterolemia HDL	0,8 (0,3 a 2,2)	0,72	-	0,82
Edad $\geq 60$ años	1,1 (0,4 a 2,8)	0,90	-	0,63
Sexo (hombre)	1,1 (0,3 a 3,4)	0,92	-	0,68

Modelo 2	Método I		Método II	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Padre o madre (o ambos) con obesidad crónica <sup>(*)</sup>	4,1 (0,8 a 21,2)	0,10	-	0,13
Alimentación rica en carbohidratos	1,2 (0,5 a 2,8)	0,73	-	0,57
Alimentación rica en grasas	2,7 (0,95 a 7,7)	0,06	3,2 (1,2 a 8,3)	0,02
Ejercicio físico (una vez a la semana)	0,6 (0,3 a 1,3)	0,20	0,4 (0,2 a 0,95)	0,04
Añade sal adicional a los alimentos en la mesa	1,3 (0,4 a 3,7)	0,68	-	0,37
Síndrome metabólico	2,6 (0,98 a 6,7)	0,06	-	0,09
Edad $\geq 60$ años	1,4 (0,6 a 3,3)	0,50	-	0,25
Sexo (hombre)	1,5 (0,5 a 4,7)	0,45	-	0,32

OR: Razón de momios obtenidos por regresión logística binaria; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; Obesidad abdominal fue definida como una cintura  $>90$  cm (hombres) o  $>80$  cm (mujeres); Hipertrigliceridemia fue definido como triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL; Hipocolesterolemia HDL fue definido como HDL  $<40$  mg/dL (hombres) o  $<50$  mg/dL (mujeres); Se consideró síndrome metabólico cuando el sujeto cumplió al menos tres criterios de cinco posibles según lo establece ATP III; Método I: Enter; Método II: Forward condicional; No se calcula el OR en aquellas variables excluidas en el método II; (\*) Grupo de referencia: sujetos sin antecedente de padre o madre con obesidad crónica.

Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en población hispano-mexicana

JAIME  
MORALES-  
ROMERO  
et al.

familiar de obesidad mostró asociación como factor de riesgo con la presencia de MAFLD, pero cuando el portador de obesidad era el padre, dicha asociación se incrementó aún más. Dentro de las características del estilo de vida, la alimentación rica en carbohidratos y en grasas mostró asociación como factor de riesgo de manera independiente. En cambio, el practicar ejercicio físico al menos una vez a la semana se mostró como factor protector. Por otro lado, el consumo frecuente de paracetamol también presentó asociación estadísticamente significativa como factor de riesgo. En cuanto a la comorbilidad, el SM mostró asociación con la MAFLD en términos de riesgo, siendo la hipertensión arterial, la obesidad abdominal y la hipertrigliceridemia los criterios de SM que mostraron asociación estadísticamente significativa. Finalmente, no hubo asociación entre MAFLD con el resto de las variables de la **TABLA 3**.

En la **TABLA 4** se presenta un análisis multivariado de los factores asociados a la MAFLD. En ambos modelos, la variable dependiente fue la presencia de MAFLD. En el modelo 1, los criterios de SM se desglosaron por separado, mientras que en el modelo 2 se englobaron en una sola variable dicotómica. Después de realizar el ajuste estadístico, en el modelo 1 se mostraron como factores de riesgo estadísticamente significativos con la presencia de MAFLD las siguientes variables: obesidad crónica en el padre o madre; hipertrigliceridemia; alimentación rica en grasas. Por su parte, en el modelo 2, al englobar a todos los criterios de SM en una sola variable dicotómica, solo resultaron asociadas a MAFLD, la alimentación rica en grasas como factor de riesgo y el practicar ejercicio físico al menos una vez a la semana como factor protector. No encontramos asociación estadísticamente significativa con el resto de las variables.

dos en nuestra población hispano-mexicana, comenzando con la asociación de la obesidad y MAFLD. Como ya es bien conocido, según la *Encuesta Nacional de Salud 2012* (ENSA-NUT-2012), la prevalencia de obesidad en adultos mexicanos es del 73% en mujeres y del 69,4% en hombres, lo que representa alrededor de ochenta millones de adultos mexicanos obesos que están en riesgo de desarrollar MAFLD. De acuerdo con nuestros resultados, las personas obesas tienen edades más jóvenes. Esta tendencia se puede explicar sencillamente, ya que se conoce que el envejecimiento produce una pérdida progresiva de masa magra en adultos mayores, debida a la mala nutrición y a las comorbilidades (27).

La prevalencia de MAFLD en nuestros resultados es superior a la reportada en otro estudio para población mexicana (28), pero esta variabilidad podría deberse tanto al método de muestreo como al tipo de diagnóstico (7,8,10). Incluso, también puede deberse al tipo de población estudiada, ya que a pesar de realizarse en población hispano-mexicana, muchos de estos estudios se realizaron en población que reside en EE.UU. y que poseen otros estilos de vida, así como de acceso a los servicios de salud (29).

En un estudio previo se encontró que la prevalencia de MAFLD es mayor en hombres que en mujeres (30); sin embargo, dicha tendencia parece revertirse a mayor edad, ya que se ha visto que afecta principalmente a mujeres después de los cincuenta años (31). Un aspecto para tomar en cuenta es el hecho de que nuestra muestra está sobrerrepresentada por mujeres (casi el 79%), pues es muy común que se seleccionen más mujeres que hombres cuando se hacen muestreos de pacientes que acuden en forma consecutiva, lo que podría implicar un sesgo de selección.

Como ya es ampliamente descrito, el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para la MAFLD. Sin embargo, nosotros encontramos MAFLD en personas normopeso pero con

## DISCUSIÓN



MUCHOS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A la MAFLD previamente descritos son reitera-

Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en población hispano-mexicana  
JAIME MORALES-ROMERO et al.

un promedio alto de triglicéridos. En un estudio previo realizado en personas normopeso (IMC menor de 25 Kg/m<sup>2</sup>), se encontró el nivel de triglicéridos superior a 150 mg/dL en personas con MAFLD (21). Incluso, observamos que la CC está más relacionada a la MAFLD que el IMC. Estudios previos también han relacionado mejor a la obesidad visceral con la MAFLD en lugar del IMC (32). Este hallazgo en población hispana es importante señalarlo, ya que la norma oficial mexicana para la integración del expediente clínico no incluye la medición de la CC en la exploración física del paciente, y la falta de este dato evitaría categorizar, filtrar y diagnosticar oportunamente a pacientes con mayor riesgo de desarrollar MAFLD.

Además de su relación con la hipertensión arterial, la DM 2 también se encuentra relacionada con la MAFLD. Un estudio reportó una prevalencia de DM 2 en pacientes con MAFLD del 14%, mientras que se estima que hasta un 75% de los pacientes que desarrollan MAFLD se encuentran en un estado metabólico prediabético (33). En nuestro estudio se encuentra una frecuencia de diabetes en sujetos con MAFLD mucho mayor que la reportada, lo que resulta alarmante, pues la comorbilidad diabetes-MAFLD se asocia con una inflamación hepática más severa, progresión a fibrosis y mayor mortalidad (34). En México, la DM 2 ocupa la segunda causa de muerte, por lo que sería interesante conocer en estudios posteriores cuál es la contribución de la MAFLD a la incidencia de defunciones por diabetes. Se encuentra evidencia de que la MAFLD es un factor de riesgo independiente para desarrollar, no solo diabetes e hipertensión arterial, sino también enfermedad renal crónica y enfermedades cardiovasculares (35); lo anterior podría tener importantes implicaciones para nuestro país ya que un metanálisis mostró que la MAFLD incrementa la mortalidad general. Algunos mecanismos fisiopatológicos que explican la relación entre MAFLD, obesidad e hipertensión arterial incluyen la disfunción del endotelio, la rigidez arterial,

la aterosclerosis, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, la actividad del tejido adiposo, la inflamación sistémica inespecífica y la dislipidemia (36). Otros autores mencionan que las diferencias raciales de esteatosis hepática son un reflejo de respuestas metabólicas a la obesidad y de resistencia a la insulina entre los grupos étnicos (10).

Se ha reportado que alrededor del 50% de los pacientes con hiperlipidemia presentan evidencia ultrasonográfica de MAFLD (37). Esto es muy importante a la luz de la asociación encontrada entre una alimentación diaria rica en grasas (pero no rica en carbohidratos) con la MAFLD. En México, más del 50% de su población se caracteriza por un consumo alto en grasas en la dieta habitual de comida frita, carne de cerdo y embutidos (38); incluso, se ha observado que una variante genética en el receptor de sabor de grasa CD36 juega un papel importante en este fenómeno (38). Lo anterior supone un reto al sector Salud si se quisiera educar a la población mexicana sobre una alimentación equilibrada.

Se encuentra una relación positiva entre el sedentarismo y el desarrollo de MAFLD, cuya explicación ha sido propuesta por el desarrollo de inflamación sistémica (39). Congruente con esto, el ejercicio físico regular está indicado como parte del tratamiento contra la MAFLD (40). La población mexicana se caracteriza por una actividad física reducida, incluso se observa que la actividad física total y durante el tiempo libre se asocian como factores protectores frente a la presencia de MAFLD (41). De igual manera, se observa que la actividad física de intensidad moderada normaliza los niveles de la enzima hepática ALT en pacientes con NASH (42). No tan sólo es beneficioso para la MAFLD sino para el control de la DM2, el síndrome metabólico y la hipertensión. La actividad física regula al receptor muscular de insulina en el tejido muscular, incrementando la captación de glucosa a los músculos, potenciando la oxidación lipídica y disminuyendo la captación de ácidos grasos libres (FFA) (43).

Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en población hispano-mexicana

JAIME  
MORALES-  
ROMERO  
et al.

Rev Esp Salud Pública  
Volumen 97  
21/6/2023  
e202306053

Aunque en nuestros resultados, el hacer ejercicio una vez por semana resulta ser un factor de protección, según los Centros para el control y prevención de enfermedades (CDC) de EE.UU. es recomendable el ejercicio moderado de tipo aeróbico y de larga duración durante al menos treinta minutos al día, todos los días de la semana o la actividad vigorosa-intensa más de tres veces por semana.

En México existen más de cincuenta productos que contienen acetaminofén, sólo o en combinación con otros fármacos (44). El acetaminofén es el analgésico más utilizado en el mundo y su efecto dañino a dosis altas (más de 4 g/día) sobre la función hepática está bien demostrado (45). Sin embargo, poco se sabe de su papel sobre la MAFLD. En modelos animales se ha demostrado que los hepatocitos esteatóticos ejercen mayor sensibilidad a la acción tóxica de su principio activo, el acetyl-para-aminofenol (APAP), en comparación con los hepatocitos no esteatóticos y que es entre cuatro y siete veces más tóxico para el hígado afectado por MAFLD (46). Por otro lado, se observa que el acetaminofén puede producir daño hepático en obesidad y MAFLD (47), y se ha propuesto un modelo celular para explicarlo (48). El fundamento de este daño se explica mediante el metabolismo hepático del APAP, ya que necesita ser detoxificado a través de la producción del metabolito tóxico N-acetyl-p-benzoquinona imina (NAPQI), el cual a su vez es conjugado


de forma segura mediante la reducción del glutatión hepático (GSH) (49). Debido a la disminución del GSH en hepatocitos esteatóticos, la toxicidad del APAP es más aguda.

Las limitaciones de nuestro estudio pueden deberse a la naturaleza transversal del diseño, derivado de la posibilidad de un sesgo de memoria en las respuestas de los sujetos en el momento de realizar la encuesta. Además, la información recabada fue limitada, ya que no se preguntó la dosis ni la duración del uso de paracetamol; por lo tanto, esta asociación debe ser interpretada con cautela e indagada en nuevos estudios con un diseño metodológico mucho más sólido.

A modo de conclusiones, nuestro estudio demuestra que la hipertrigliceridemia, la obesidad central, tener padres con obesidad, una alimentación rica en grasas y el consumo frecuente de paracetamol son factores de riesgo para el desarrollo de MAFLD en la población mexicana. Por otro lado, el ejercicio físico al menos una vez por semana se considera como un factor de protección.

## AGRADECIMIENTOS



Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el financiamiento al proyecto del Fondo Sectorial de Salud y Seguridad Social, con número de registro 233533. 

Factores de riesgo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en población hispano-mexicana

JAIME  
MORALES-  
ROMERO  
*et al.*

## BIBLIOGRAFÍA



1. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M *et al.* *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome.* Diabetes. 2001;50(8):1844-1850.
2. Palmer ND, Musani SK, Yerges-Armstrong LM, Feitosa MF, Bielak LF, Hernaez R *et al.* *Characterization of European ancestry nonalcoholic fatty liver disease-associated variants in individuals of African and Hispanic descent.* Hepatology. 2013;58(3):966-975.
3. Day CP. *The potential role of genes in nonalcoholic fatty liver disease.* Clinics in liver disease. 2004;8(3):673-91, xi.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes.* Hepatology. 2016;64(1):73-84.
5. Kallwitz ER, Daviglius ML, Allison MA, Emory KT, Zhao L, Kuniholm MH *et al.* *Prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic/Latino individuals differs by heritage.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(3):569-576.
6. Schneider AL, Lazo M, Selvin E, Clark JM. *Racial differences in nonalcoholic fatty liver disease in the U.S. population.* Obesity (Silver Spring). 2014;22(1):292-299.
7. Lazo M, Bilal U, Perez-Escamilla R. *Epidemiology of NAFLD and Type 2 Diabetes: Health Disparities Among Persons of Hispanic Origin.* Curr Diab Rep. 2015;15(12):116.
8. Kalia HS, Gaglio PJ. *The Prevalence and Pathobiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients of Different Races or Ethnicities.* Clin Liver Dis. 2016;20(2):215-224.
9. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M *et al.* *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study.* Gastroenterology. 2011;140(1):124-131.
10. Bambha K, Belt P, Abraham M, Wilson LA, Pabst M, Ferrell L *et al.* *Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology. 2012;55(3):769-780.
11. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. *Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World.* Clin Liver Dis. 2016;20(2):205-214.
12. Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, Browning JD. *Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox?* Hepatology. 2009;49(3):791-801.
13. Liu YL, Patman GL, Leathart JB, Piguat AC, Burt AD, Dufour JF *et al.* *Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma.* Journal of hepatology. 2014;61(1):75-81.
14. Kallwitz ER, Kumar M, Aggarwal R, Berger R, Layden-Almer J, Gupta N *et al.* *Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: the impact of triglycerides.* Digestive diseases and sciences. 2008;53(5):1358-1363.
15. Wainwright P, Byrne CD. *Bidirectional Relationships and Disconnects between NAFLD and Features of the Metabolic Syndrome.* International journal of molecular sciences. 2016;17(3):367.
16. Hernaez R, McLean J, Lazo M, Brancati FL, Hirschhorn JN, Borecki IB *et al.* *Association between variants in or near PNPLA3, GCKR, and PPP1R3B with ultrasound-defined steatosis based on data from the third National Health and Nutrition Examination Survey.* Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2013;11(9):1183-1190 e2.
17. Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chavez-Tapia NC, Ostos ME, Esquivel MU. [Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects]. Rev Gastroenterol Mex. 2006;71(4):453-459.
18. Sookoian S, Pirola CJ. *Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients.* Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(2):85-95.



19. Naderian M, Kolahdoozan S, Sharifi AS, Garmaroudi G, Yaseri M, Poustchi H *et al.* *Assessment of Lean Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease in a Middle Income Country; Prevalence and Its Association with Metabolic Disorders: A Cross-sectional Study.* Arch Iran Med. 2017;20(4):211-217.
20. Feng RN, Du SS, Wang C, Li YC, Liu LY, Guo FC *et al.* *Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population.* World J Gastroenterol. 2014;20(47):17932-17940.
21. Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, Lim SK *et al.* *Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults.* Arch Intern Med. 2004;164(19):2169-2175.
22. Gonzalez Huezo MS, Sanchez Avila JF, Asociacion Mexicana de H, Asociacion Mexicana de G, Sociedad Mexicana de Radiologia e I, Sociedad Mexicana de O *et al.* *Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma.* Rev Gastroenterol Mex. 2014;79(4):250-262.
23. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H *et al.* *Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(6):524-30 e1; quiz e60.
24. Zelber-Sagi S, Webb M, Assy N, Blendis L, Yeshua H, Leshno M *et al.* *Comparison of fatty liver index with noninvasive methods for steatosis detection and quantification.* World J Gastroenterol. 2013;19(1):57-64.
25. NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. (2010).
26. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Pas-salacqua M, Castiglione A *et al.* *The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population.* BMC Gastroenterol. 2006;6:33.
27. Munro HN. *Nutrition and the elderly: a general overview.* J Am Coll Nutr. 1984;3(4):341-350.
28. Roesch-Dietlen F, Dorantes-Cuéllar A, Carrillo-Toledo MG, Martínez-Sibaja C, Rojas-Carrera S, Bonilla-Rojas QC *et al.* [Frequency of NAFLD in a group of patients with metabolic syndrome in Veracruz, Mexico]. Rev Gastroenterol Mex. 2006;71(4):446-452.
29. Ortega AN, Rodriguez HP, Vargas Bustamante A. *Policy dilemmas in Latino health care and implementation of the Affordable Care Act.* Annu Rev Public Health. 2015;36:525-544.
30. Pan JJ, Fallon MB. *Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease.* World J Hepatol. 2014;6(5):274-283.
31. Cheng H-Y, Wang H-Y, Chang W-H, Lin S-C, Chu C-H, Wang T-E *et al.* *Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Prevalence, Influence on Age and Sex, and Relationship with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance.* International Journal of Gerontology. 2013;7(4):194-198.
32. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J, Egawa I, Sawa T, Hazama H *et al.* *Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics.* J Gastroenterol Hepatol. 2002;17(10):1098-1105.
33. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG *et al.* *Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).* Diabetes Care. 2012;35(4):873-878.
34. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Therneau T *et al.* *Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study.* Am J Gastroenterol. 2010;105(7):1567-1573.
35. Ryoo JH, Suh YJ, Shin HC, Cho YK, Choi JM, Park SK. *Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension.* J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(11):1926-1931.
36. Kuzminova N, Gribenyuk O, Osovska N, Knyazkova I. *Arterial hypertension, obesity and non-alcoholic fatty*

liver disease: is there any connection? *Arterial Hypertens.* 2016;20(4):216-227.

37. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. *Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients.* *Dig Dis Sci.* 2000;45(10):1929-1934.

38. Ramos-Lopez O, Martinez-Lopez E, Roman S, Fierro NA, Panduro A. *Genetic, metabolic and environmental factors involved in the development of liver cirrhosis in Mexico.* *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11552-11566.

39. Wei H, Qu H, Wang H, Deng H. *Associations between sitting time and non-alcoholic fatty liver diseases in Chinese male workers: a cross-sectional study.* *BMJ Open.* 2016;6(9):e011939.

40. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. *Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis.* *J Hepatol.* 2012;57(1):157-166.

41. González-Salazar MC, Medina-Urrutia AX, Juárez-Rojas JG, Cardoso-Saldaña GC, Posadas-Sánchez R, Martínez-Alvarado R *et al.* [Dietary patterns and physical activity in the mexican population: association with fatty liver]. *Gac Med Mex.* 2014;150 Suppl 1:39-47.

42. Sreenivasa Baba C, Alexander G, Kalyani B, Pandey R, Rastogi S, Pandey A *et al.* *Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis.* *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(1 Pt 1):191-198.

43. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. *Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemio-*

*logical evidence.* *World J Gastroenterol.* 2011;17(29):3377-3389.

44. Guzmán NA, Molina DR, Núñez BF, Soto-Sosa JC, Abarca JE. *Bioequivalence and Pharmacokinetic Evaluation Study of Acetaminophen vs. Acetaminophen Plus Caffeine Tablets in Healthy Mexican Volunteers.* *Drugs R D.* 2016;16(4):339-345.

45. Khedun SM, Maharaj B, Leary WP, Naicker T. *The effect of therapeutic doses of paracetamol on liver function in the rat perfused liver.* *J Pharm Pharmacol.* 1993;45(6):566-569.

46. Kucera O, Al-Dury S, Lotkova H, Rousar T, Rychtrmoc D, Cervinkova Z. *Steatotic rat hepatocytes in primary culture are more susceptible to the acute toxic effect of acetaminophen.* *Physiol Res.* 2012;61 Suppl 2:S93-101.

47. Michaut A, Moreau C, Robin MA, Fromenty B. *Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease.* *Liver Int.* 2014;34(7):e171-179.

48. Michaut A, Le Guillou D, Moreau C, Bucher S, McGill MR, Martinais S *et al.* *A cellular model to study drug-induced liver injury in nonalcoholic fatty liver disease: Application to acetaminophen.* *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;292:40-55.

49. Massart J, Begriche K, Moreau C, Fromenty B. *Role of nonalcoholic fatty liver disease as risk factor for drug-induced hepatotoxicity.* *J Clin Transl Res.* 2017;3(Suppl 1):212-232.