

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

**TRIGLICÉRIDOS COMO MARCADOR INDEPENDIENTE DE  
ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN DIABÉTICOS  
TIPO 2 HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI  
MARTINS. 2016-2017**

TESIS

PARA OPTAR

EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN  
EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTADA POR

NANCY PATRICIA URIBE TEJEDA

ASESORA

ROSA GUTARRA VILCHEZ

LIMA - PERÚ

2023



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada**

**CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**TRIGLICÉRIDOS COMO MARCADOR INDEPENDIENTE  
DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN  
DIABÉTICOS TIPO 2  
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI**

**TESIS  
PARA OPTAR  
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON  
MENCIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTADA POR  
NANCY PATRICIA URIBE TEJEDA**

**ASESORA  
DRA. ROSA GUTARRA VILCHEZ**

**LIMA, PERÚ**

**2023**

## **JURADO**

**Presidente:** Paul Rubén Alfaro Fernández, Doctor en Medicina.

**Miembro:** Juan Carlos Velasco Guerrero, Doctor en Salud Pública

**Miembro:** Doris Otilia Medina Escobar, Magister en Literatura Peruana y Latinoamericana.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, por su apoyo incondicional.

Al personal de salud del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati  
Martins, por su colaboración en el desarrollo del estudio.

## ÍNDICE

	Págs.
<b>Portada</b>	i
<b>Jurado</b>	ii
<b>Agradecimientos</b>	iii
<b>Índice</b>	iv
<b>Resumen</b>	v
<b>Abstract</b>	vi
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	4
<b>III. METODOLOGÍA</b>	23
<b>IV. RESULTADOS</b>	27
<b>V. DISCUSIÓN</b>	34
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	40
<b>VII. RECOMENDACIONES</b>	41
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	42
<b>ANEXOS</b>	

## RESUMEN

El estudio tuvo como **objetivo** evaluar si la hipertrigliceridemia es un marcador independiente de Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) en diabéticos tipo 2. Se realizó un estudio analítico, transversal y retrospectivo que incluyó 374 pacientes diabéticos quienes cumplían los criterios establecidos, durante el periodo de enero de 2016 a junio de 2017. Los resultados indicaron predominancia del sexo femenino (64.2 %), una mediana de edad de 61 años y del tiempo de diagnóstico de diabetes tipo 2 de 12 años. El 60.4 % tuvo sobrepeso u obesidad, solo el 17.1 % contaban con adecuado control glicémico, el 85.6 % se trataba con metformina y el 72.7 % presentaban HDL bajo. La frecuencia de hipertrigliceridemia fue 52.7 % y el 57.5 % de la población tuvo algún grado de EHNA. En el análisis bivariado se encontró evidencia estadísticamente significativa, ya que el 73.6 % de los pacientes con hipertrigliceridemia tuvieron algún grado de EHNA. Hubo asociación significativa entre EHNA con sexo, sobrepeso u obesidad, inadecuado control glicémico, HDL bajo y tratamiento con metformina. En el análisis por modelos lineales generalizados se observa que a nivel crudo la hipertrigliceridemia incrementa la probabilidad de tener EHNA en 86 % frente a los pacientes con valores normales de triglicéridos. La asociación se mantiene tanto en el modelo ajustado por criterio estadístico (incremento de 46 %) como epidemiológico (incremento de 58 %). Se concluye que la hipertrigliceridemia se asocia a la EHNA independientemente de las variables clínicas y demográficas medidas en esta población de diabéticos tipo 2.

**Palabras clave:** Diabetes, esteatosis hepática no alcohólica, hipertrigliceridemia.

## ABSTRACT

The study was conducted to evaluate whether hypertriglyceridemia is an independent marker of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in type 2 diabetics. An analytical, cross-sectional and retrospective study was performed, including 374 diabetic patients who met the established criteria, during period from January 2016 to June 2017. The results found a predominance of females (64.2%), a median age of 61 years and the median time of diagnosis of DM2 of 12 years. 60.4% were overweight or obese, only 17.1% had adequate glycemic control, 85.6% were treated with metformin and 72.7% had low HDL. The frequency of hypertriglyceridemia was 52.7% and 57.5% of the population had some degree of NAFLD. In the bivariate analysis we found statistically significant evidence since 73.6% of patients with hypertriglyceridemia had some degree of NAFLD. There was association between NAFLD with sex, overweight or obesity, inadequate glycemic control, low HDL and treatment with metformin. In the analysis by generalized linear models it is observed that at the crude level hypertriglyceridemia increases the probability of having NAFLD in 86% compared to patients with normal triglyceride values. The association is maintained in both the model adjusted by statistical criterion (increase of 46%) and by epidemiological criterion (increase of 58%). We conclude that hypertriglyceridemia is associated with NAFLD regardless of the clinical and demographic variables measured in this type 2 diabetic population.

**Keywords:** Diabetes, non-alcoholic fatty liver, hypertriglyceridemia.

NOMBRE DEL TRABAJO

**TRIGLICÉRIDOS COMO MARCADOR INDE  
PENDIENTE**

AUTOR

**NANCY PATRICIA URIBE TEJEDA**

RECuento de palabras

**12518 Words**

RECuento de caracteres

**66141 Characters**

RECuento de páginas

**50 Pages**

Tamaño del archivo

**193.3KB**

Fecha de entrega

**May 31, 2023 9:40 AM GMT-5**

Fecha del informe

**May 31, 2023 9:41 AM GMT-5**

● **12% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 11% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 5% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

# I. INTRODUCCIÓN

## 1. Descripción de la realidad problemática

La *diabetes mellitus tipo 2* (DM2) es uno de los problemas de salud más importantes en el mundo por la carga de enfermedad en términos de discapacidad y mortalidad prematura que ocasiona (1).

El número creciente de personas con diabetes está en aumento, debido al incremento de factores como la obesidad, el sobrepeso, el sedentarismo y los hábitos inadecuados de alimentación. Se estima que en 2012 fue la causa directa de 1.5 millones de muertes, y que otros 2.2 millones de muertes eran atribuibles a la hiperglucemia. Asimismo, se calcula que la mitad de estas muertes se producen antes de los 70 años (1).

La prevalencia de *diabetes mellitus* en adultos ha aumentado en todas las regiones del mundo. En 2014, había 8.5% de la población mundial, en comparación con el 4.7 % en 1980. En número de personas diabéticas, había 108 millones en 1980 en comparación con 422 millones en 2014 (1). La prevalencia en las Américas varía entre 10 y 15 % (2).

En el estudio PERUDIAB, se encontró que la prevalencia estimada, en el Perú, fue de 7,0 % (IC 95 % 5,3 % a 8,7 %) y de 8,4 % (IC 95 % 5,6 % a 11,3 %) en Lima metropolitana. No se detectaron diferencias de género. Las prevalencias de diabetes conocida y recién diagnosticada se estimaron en 4,2 % y 2,8 %, respectivamente (3).

La *diabetes mellitus* es una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores (1). Los a

dultos con diabetes tienen un riesgo dos veces mayor de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (26). La retinopatía diabética es una causa importante

de ceguera y es la consecuencia del daño de los pequeños vasos sanguíneos de la retina que se va acumulando a lo largo del tiempo. El 2.6 % de los casos mundiales de ceguera es consecuencia de esta enfermedad (27). Así también, la diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal (28).

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es una de las causas más comunes de daño hepático en adultos. Es una gama de enfermedades hepáticas que van desde simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la fibrosis y la cirrosis. Los pacientes con NASH tienen un mayor riesgo de desarrollar fibrosis, cirrosis o carcinoma hepatocelular. NASH es, actualmente, la segunda indicación para el trasplante hepático y en las próximas dos décadas se convertirá en su principal indicación (4).

Los hispanos chilenos presentan una alta prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica. La obesidad, la resistencia a la insulina, los niveles anormales de aminotransferasa y la PCR-hs elevada se asociaron de forma independiente con la presencia de esteatosis hepática no alcohólica. La elevación de ALT subestima la presencia de hígado graso ultrasonográfico, mientras que la hs-CRP es un marcador independiente sensible de esteatosis hepática no alcohólica, que puede ser útil para detectar hígado graso en la población general (30).

Se han evaluado otros predictores independientes de esteatosis hepática no alcohólica como fueron obesidad, menor duración de la diabetes, hemoglobina glicosilada A1c, triglicéridos y uso de metformina (14). Los pacientes con mayores proporciones de lípidos tienen un riesgo significativamente mayor de EHNA avanzado (20). Se ha recomendado la medición de triglicéridos y HDL-Colesterol para predecir la esteatosis hepática incidente debido a que se ha encontrado que la proporción TG/HDL-C elevada podría predecir esta enfermedad y prevenir la futura enfermedad hepática grasa (24).

## **2. Problema de investigación**

¿Cuáles son los principales factores asociados al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con *diabetes mellitus tipo 2*?

### **3. Objetivos**

#### **3.1 General**

Determinar los principales factores asociados al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con *diabetes mellitus tipo 2*.

#### **3.2 Específicos**

Determinar el estado nutricional, el porcentaje de hipertrigliceridemia y HDL bajo, el control metabólico a través del valor de HbA1c, el tiempo de diagnóstico de DM2 y el uso de metformina en pacientes diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica.

### **4. Justificación**

#### **4.1 Importancia**

La *diabetes mellitus* es considerada el principal factor de riesgo de enfermedad hepática avanzada en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (6).

#### **4.2 Viabilidad**

El estudio fue viable dado que se contó con los recursos humanos, administrativos, logísticos y éticos para respectivos. Asimismo, se tuvo acceso a las Historias Clínicas de los pacientes con *diabetes mellitus* y a los informes de ecografías hepáticas durante el periodo de estudio de diciembre de 2016 a marzo de 2017.

### **5. Limitaciones**

Una limitación del estudio fue que, a los sujetos no se les realizó una biopsia hepática para la identificación de EHNA. Este procedimiento invasivo no fue factible ni ético en los participantes de la investigación, dada la magnitud de este. Sin embargo, para validar el resultado ecográfico de hígado se procedió a realizar en un subgrupo de pacientes la comparación de las gradaciones ecográficas de esteatosis hepática con la Resonancia Magnética Nuclear, teniendo en cuenta que

este último examen representa el patrón de oro no invasivo para la cuantificación de la grasa hepática.

## II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la Investigación

Revilla, en el año 2013, publicó en el boletín epidemiológico acerca de la situación de la vigilancia de diabetes en el Perú, señalando que la magnitud de esta enfermedad se encuentra en aumento, debido al incremento de factores como la obesidad, el sobrepeso, el sedentarismo y los hábitos inadecuados de alimentación y describió en la situación del I semestre de 2013 un registro de 5001 casos de *diabetes mellitus* en Lima (2).

Seclén et al., en el año 2015, publicó el estudio PERUDIAB 2012, que se realizó en 1,677 hogares de todo el Perú representativo de más de diez millones de adultos mayores de 25 años, una prevalencia estimada de diabetes *mellitus* en el Perú de 7,0 % (IC 95% 5,3% a 8,7%) y de 8,4 % (IC 95% 5,6 % a 11,3 %) en Lima metropolitana. Además, encontró un 23 % de hiperglicemia en ayunas (3).

Ortiz-López et al., en el año 2012, ejecutaron un estudio en que los pacientes con enfermedad hepática no alcohólica pueden beneficiarse de la detección temprana de DM2, porque la prevalencia del metabolismo anormal de la glucosa es mucho más alta de lo que se creía anteriormente. Independientemente del estado de tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina grave es frecuente. En pacientes con DM2, la resistencia a la insulina del tejido adiposo parece desempeñar un papel importante en la gravedad de la esteatosis hepática no alcohólica (4).

Younossi et al., 2011, evaluaron los cambios en la prevalencia de los diferentes tipos de enfermedad crónicas del hígado en los Estados Unidos. Las encuestas realizadas entre 1988 y 2008 se utilizaron para estimar los cambios en la prevalencia y los factores predictivos de la enfermedad hepática crónica. Se utilizaron datos serológicos y clínicos para establecer los diagnósticos

de la enfermedad crónica del hígado en 39 500 adultos. Las tasas de prevalencia fueron 11,78 % (1988 -1994), 15,66 % (1999 -2004), y 14,78 % (2005-2008). Durante el mismo período, la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, 9,84 y enfermedad hepática alcohólica se mantuvo en general estable. En contraste, la prevalencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico aumentó de 5,51 % a 11,01 %. De 1988 a 1994, hígado graso no alcohólico representó el 46,8% de los casos enfermedades crónicas del hígado; 1994-2004 su prevalencia aumenta hasta el 62,84 %, y luego a 75,1 % entre 2005 y 2008. Durante estos períodos de tiempo, constante aumentos se observaron en la obesidad (21,74 %, 30,02 % y 33,22 %), obesidad visceral (35,18 %, 48,16 % y 51,43 %), diabetes tipo 2 (5,55 %, 7,88 % y 9,11 %), resistencia a la insulina (23,29 %, 32,50 %, y 35,00 %), y la hipertensión (22,68 %, 33,11 % y 34,08 %). El análisis multivariado mostró que, durante todos los períodos de tiempo, obesidad fue un predictor independiente de hígado graso no alcohólico (5).

Williams et al., en el año 2013, recopiló datos suficientes que respaldan la asociación entre la DM2 y la EHNA. La DM2 predice el desarrollo de EHNA y viceversa, y cada uno de ellos puede condicionar la progresión de desarrollo de la otra enfermedad. Es probable que esto se produzca por una base fisiopatológica común, a través de las vías metabólicas interrelacionadas, que aún faltan por esclarecer adecuadamente, la diabetes *mellitus* parece acelerar la progresión de esteatosis hepática no alcohólica a esteatohepatitis no alcohólica con diversos grados de fibrosis hepática (6).

Saponaro et al. en el año 2015, publicó que existen evidencias que la EHNA es un factor de riesgo independiente para la enfermedad hepática avanzada, la DM2 y los eventos cardiovasculares. Se estima que su prevalencia es de alrededor de 30 % en la población general y que esto aumenta hasta el triple en los pacientes con DM2. Se propone que sería sobre todo la resistencia a la insulina de la grasa quien produce como consecuencia aumento de la lipogénesis hepática de novo, inflamación y lipotoxicidad. Aunque la genética predispone a esteatosis hepática no alcohólica, un estilo de vida poco saludable, incluyendo dietas altas en grasas, altas en azúcar y poca actividad física, aumenta el riesgo. Además, las

alteraciones de la microbiota intestinal y los agentes químicos ambientales, que actúan como disruptores endocrinos, pueden desempeñar un papel importante (7).

Portillo et al. en 2014 realizó un estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de EHNA, mediante espectroscopia y resonancia magnética hepática estándar de oro, en pacientes con DM2 y aminotransferasas normales, y caracterizar su perfil metabólico. La prevalencia de EHNA y NASH fue de 76% y 56% respectivamente. Es así que, la prevalencia de EHNA fue mayor en pacientes obesos en comparación con los no obesos, así como con el aumento del IMC ( $p = 0,03$  para la tendencia). Una HbA1c plasmática más alta se asoció con una mayor prevalencia de esteatosis hepática grave no alcohólica y una peor acumulación de triglicéridos en el hígado ( $p < 0,01$ ). En comparación con los pacientes no obesos sin EHNA, los pacientes con EHNA tenían una resistencia a la insulina sistémica grave (hígado/músculo) y, en particular, del tejido adiposo (en ayunas/posprandial) (todos  $p < 0,01$ ). En conclusión, la prevalencia de EHNA es mucho mayor de lo esperado en pacientes con sobrepeso/obesidad con DM2 y aminotransferasas normales. Además, una gran parte de ellos tiene un mayor riesgo de enfermedad hepática grave (8).

Bazick et al. en el año 2015, evaluó en un estudio los predictores independientes de esteatosis hepática no alcohólica como fueron índice de masa corporal, menor duración de la diabetes, hemoglobina glicosilada A1c, triglicéridos y uso de metformina. Es posible que la asociación de la enfermedad hepática con estas características podría utilizarse para realizar el tamizaje de la EHNA. Si el riesgo de progresión de la EHNA a la cirrosis en pacientes con diabetes *mellitus tipo 2* en el contexto clínico es tan alto como se predijo, de ser así, esto proporcionaría un mayor impulso para el diagnóstico precoz, de modo que pudieran ser elegibles para la entrada en ensayos clínicos, la detección de complicaciones y, en última instancia, nuevas terapias (9).

Loomba et al. en el año 2012, estudiaron si la historia familiar de diabetes mellitus se asocia con la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y la fibrosis en pacientes

con hígado graso no alcohólico. Se contó para este estudio con 1069 datos disponibles sobre la historia familiar de DM2. Fueron 63 mujeres, con una edad media de 49,6 ( $\pm$  11.8) años y el índice de masa corporal (IMC) de 34.2 ( $\pm$  6.4) kg / m (2). El 30 % tenía DM2 y el 56 % tenían una historia familiar de DM2. Tanto la DM2 y la historia de la historia familiar de DM2 se asociaron significativamente con NASH, OR de 1.93 IC 95 %;  $p < 0.001$  y 1.48 IC 95 %;  $p = 0.01$ . Cuando los modelos se ajustaron por edad, sexo, índice de masa corporal, origen étnico, y los rasgos metabólicos, la asociación entre la diabetes y antecedentes familiares de DM2 con NASH mostró un aumento OR ajustada de 1.76 (IC del 95 %: 1.13 a 2.72;  $p < 0.001$ ) y (IC del 95 %: 0.99 a 1.81;  $P = 0.06$ ) 1.34, respectivamente, y con cualquier fibrosis significativa con una OR ajustada de 2.57 (IC del 95 %: 1.61 a 4.11;  $P < 0.0001$ ) y 1.38 (IC del 95 %: 1.02- 1.87;  $P = 0.04$ ), respectivamente. Concluyeron que la diabetes está fuertemente asociada con el riesgo de EHNA, la fibrosis y la fibrosis avanzada. Los antecedentes familiares de diabetes, especialmente entre los no diabéticos, se asocia con NASH y fibrosis en el hígado graso no alcohólico (10).

Adams et al. en 2010, estudiaron si la EHNA influyó sobre la mortalidad en una cohorte de pacientes con DM2. Fueron incluidos 337 residentes de Minnesota con DM2 diagnosticados entre 1980-2000 y seguidos durante  $10.9 \pm 5.2$  años. 116 participantes fueron diagnosticados con EHNA de  $0.9 \pm 4.6$  años después del diagnóstico de la DM2. El 29 % pacientes fallecieron. En los resultados, luego del análisis multivariado, la mortalidad global se asoció significativamente con un diagnóstico de EHNA (hazard ratio [HR] 2.2; 95% [IC] del 1.1, 4.2;  $p = 0.03$ ), a la presencia de la enfermedad isquémica del corazón (HR 2.3 ; IC del 95 %: 1.2, 4.4), y a la duración de la diabetes (HR por 1 año, 1.1; IC del 95%: 1.03, 1.2). Las causas más frecuentes de mortalidad en el grupo de EHNA eran 33 % tumores malignos, 19 % las complicaciones relacionadas con el hígado, y 19 % cardiopatía isquémica. Concluyeron que el diagnóstico de EHNA se asocia con un mayor riesgo de muerte en general en diabéticos (11).

Zobair M et al. en el año 2011, evaluaron los cambios en la prevalencia de los diferentes tipos de Enfermedad Crónicas del Hígado en los Estados Unidos. Se

realizó entre 1988 y 2008 y las encuestas se utilizaron para estimar los cambios en la prevalencia y los factores predictivos de la enfermedad hepática crónica. Se usó estudios serológicos y clínicos para establecer los diagnósticos de la enfermedad crónica del hígado en 39 500 adultos. Las tasas de prevalencia de enfermedad crónica de hígado fueron 11,78 % (1988-1994), 15.66 % (1999-2004), y 14.78 % (2005-2008). Se encontró que la prevalencia de la EHNA aumentó de 5.51 % a 11.01 %. De 2005 a 2008, la EHNA representó el 75.1 % de los casos enfermedades crónicas del hígado. En estos períodos de tiempo se evidenciaron constante aumentos en la obesidad (33.22 %), obesidad visceral (51.43 %), diabetes tipo 2 (9.11 %), resistencia a la insulina (35.00 %), y la hipertensión (34.08 %). Concluyeron que, durante todos los períodos de tiempo estudiados, la obesidad fue un predictor independiente de EHNA (12).

Fung et al. en el año 2015, estudió una población china de casi 2500 pacientes, encontraron que el sexo masculino estaba asociado con esteatosis hepática no alcohólica. Del total de casos, los varones constituyeron el 53% de los pacientes en EHNA, mientras que sólo el 40 % de los sujetos de control sin EHNA eran varones (13)

Williamson et al. en el año 2011, evaluaron la prevalencia y factores de riesgo de esteatosis hepática y EHNA en personas con DM2 en Edimburgo. Participaron 939 personas y de edades comprendidas entre 61 y 76 años, entre los años 2006 y 2007, a quienes se les realizó ecografía hepática. Encontraron una prevalencia de esteatosis hepática de 56.9 % y la prevalencia de EHNA fue 42.6 %. Los hallazgos indicaron como predictores independientes de ENHA a la IMC (OR 1.07 [IC 95% 1.03-1.10]), a la menor duración de la diabetes (OR para la diabetes de duración de registro 0.46 [0.25-0.83]), a la HbA1c (OR 1.29 [1.08-1.54]), triglicéridos OR para los triglicéridos logarítmicos 17.57 [6.68-46.18]), y al uso de metformina (OR 2.25 [1.60-3.17]). Estos hallazgos podrían ser útiles para el diagnóstico precoz (14).

Lazo et al. en el año 2011, realizó un estudio para evaluar la asociación entre la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la mortalidad por todas las causas y por causas específicas en una muestra representativa de la población general de

EE. UU. Se encontró que la prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico con y sin aumento de las enzimas hepáticas en la población fue del 3,1 % y del 16,4 %, respectivamente. En comparación con los participantes sin esteatosis, aquellos con enfermedad del hígado graso no alcohólico, pero con niveles normales de enzimas hepáticas, tenían cocientes de riesgos instantáneos multivariados ajustados para muertes por todas las causas de 0,92 (intervalo de confianza del 95 %: 0,78 a 1,09), por enfermedad cardiovascular de 0,86 (0,67 a 1,12), de cáncer de 0,92 (0,67 a 1,27), y de enfermedad hepática de 0,64 (0,12 a 3,59). En comparación con los participantes sin esteatosis, aquellos con enfermedad de hígado graso no alcohólico y niveles elevados de enzimas hepáticas tenían cocientes de riesgos instantáneos ajustados para muertes por todas las causas de 0,80 (0,52 a 1,22), por enfermedad cardiovascular de 0,59 (0,29 a 1,20), por cáncer de 0,53 (0,26 a 1,10), y por enfermedad hepática de 1. Concluyó que la enfermedad del hígado graso no alcohólico no se asoció con un mayor riesgo de muerte por todas las causas, enfermedad cardiovascular, cáncer o enfermedad hepática (15).

Angulo et al. en el año 2007, realizaron un estudio para identificar predictores independientes de la fibrosis hepática grave en pacientes con EHNA. Se estudiaron ciento cuarenta y cuatro pacientes y a todos se les realizó biopsia hepática. El 26% de los pacientes no presentaban fibrosis anormal, el 37% tenían fibrosis leve, el 10% tenían fibrosis moderada, el 10% tenían fibrosis en puente, y el 17% tenían cirrosis. El análisis realizado encontró que la edad avanzada ( $p = 0.001$ ), la obesidad ( $p = 0.002$ ), la diabetes mellitus ( $p = 0.009$ ) y la relación aspartato aminotransferasa / alanina aminotransferasa mayor que 1 ( $p = 0.03$ ) fueron predictores significativos de la fibrosis hepática grave. El Índice de masa corporal ( $p = 0.003$ ) fue el único predictor independiente del grado de infiltración de grasa. Concluyeron que la edad avanzada, la obesidad, y la presencia de *diabetes mellitus* ayuda a identificar a los pacientes con EHNA que podrían tener fibrosis hepática severa (16).

Frith et al. en el año 2009, realizaron un estudio retrospectivo de 351 pacientes con EHNA diagnosticado por biopsia hepática. Se dividieron en un grupo de edad avanzada ( $\geq 60$ ), de edad media ( $50 < 60$ ) y menor ( $< 50$ ). Los pacientes

mayores tenían significativamente más factores de riesgo (hipertensión, obesidad, diabetes, hiperlipidemia). Se evidenció que los pacientes mayores de edad tenían fibrosis significativamente mayor en la biopsia y los pacientes cirróticos significativamente mayores que los no cirróticos. La resistencia a la insulina fue similar en los grupos más jóvenes y mayores. Concluyeron que la EHNA afecta principalmente a las personas de mediana edad y los ancianos, esto debido a que con el avance de la edad se desarrollan más factores de riesgo para su desarrollo (17).

Leite et al. en el año 2011, investigaron la prevalencia y las correlaciones de las características histopatológicas más graves de la EHNA y fibrosis avanzada en DM2. De los 125 pacientes con evidencia ecográfica de hígado graso no alcohólico, 98 fueron sometidos a biopsia hepática y estos fueron examinados por dos patólogos independientes en cuanto a la presencia de EHNA y se clasificaron de acuerdo con el sistema de puntuación Red de Investigación Clínica EHNA. Noventa y dos (94 %) pacientes presentaron EHNA histológica. La prevalencia de la EHNA fue del 78 %, y sus predictores independientes fueron hipertrigliceridemia ( $p = 0.034$ ), alto nivel de alanina aminotransferasas ( $p = 0.044$ ) y bajas concentraciones séricas de HDL colesterol ( $p = 0.079$ ). La prevalencia de fibrosis avanzada varió de 34% al 60%. Siendo sus predictores independientes, el incremento de gammaglutamil transferasa ( $p = 0.002$ ), mayor edad ( $p = 0.022$ ) y el sexo masculino ( $p = 0.064$ ). Concluyeron que la prevalencia de las características graves de EHNA es alta en pacientes con DM2 y la biopsia hepática deberá ser considerada en todos los pacientes diabéticos con evidencia ecográfica de EHNA (18).

Oni, et al. en el año 2015, evaluó la relación entre la actividad física y la enfermedad hepática no alcohólica independientemente del síndrome metabólico o la obesidad. La enfermedad hepática no alcohólica está asociada con la obesidad y la resistencia a la insulina y se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular.

Participaron en el estudio 5,743 sujetos brasileños sanos ( $43 \pm 10$  años, 79 % hombres) sin cardiopatía coronaria clínica desde diciembre de 2008 hasta diciembre de 2010. La esteatosis hepática no alcohólica se diagnosticó mediante

ecografía y la actividad física autoinformada se evaluó mediante la escala del Cuestionario Internacional de Actividad Física. En una regresión logística multivariada ajustada por factores de riesgo cardiometabólicos, se evaluó la asociación independiente de actividad física y la enfermedad hepática no alcohólica. En la población total del estudio, la prevalencia de EHNA fue del 36 % (n = 2075), la obesidad del 23 % (1300) y la EM del 20 % (1152). EHNA fue más frecuente en sujetos con EM (74 %) que en los que no la tenían (26 %) y en los obesos (73 %) que en los no obesos (25 %). En general, 1305 (23 %) sujetos informaron actividad baja, 1990 (35 %) actividad moderada y 2448 (42 %) actividad alta. La prevalencia de EHNA fue menor en los niveles más altos de actividad física informada (45 % bajo, 38 % moderado y 30 % alto,  $p < 0,001$ ). Después de ajustar los factores de riesgo, los sujetos con mucha actividad tenían menos probabilidades de tener EHNA. La asociación favorable fue independiente de la obesidad o la EM. Se concluyó que, la actividad física presenta una asociación dosis-respuesta con la EHNA independiente del síndrome metabólico o la obesidad. Los resultados son compatibles con la idea de que los beneficios de la actividad física son relevantes para todos, independientemente del riesgo cardiometabólico (19).

Wu et al. en el año 2016, estudiaron si el exceso de riesgo de enfermedad cardiovascular puede ser atribuido a la EHNA en un meta-análisis. Se incluyeron treinta y cuatro estudios (164 494 participantes, 21 estudios transversales, y 13 estudios de cohorte) encontrados de la búsqueda realizada en PubMed, EMBASE, Web of Science, y la Cochrane Library publicados entre 1965 y 2015. Se encontró que EHNA no se asoció con la mortalidad global (HR = 1.14 IC del 95%: 0.99 a 1.32) y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (HR = 1.10 IC del 95 %: 0.86 a 1.41). Sin embargo, EHNA se asoció con un mayor riesgo de prevalencia (OR = 1.81, IC del 95 %: 1.23 a 2.66) y de incidente (HR = 1.37; IC del 95 %: 1.10 a 1.72) de enfermedad cardiovascular. Concluyeron que la presencia de EHNA se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos, pero que no está relacionado con la mortalidad por todas las causas o las enfermedades cardiovasculares (20).

Hashimoto et al. en el año 2016, evaluaron la asociación entre la historia del IMC y el hígado graso incidente. Se incluyó 4427 individuos japoneses sanos que recibieron programas anuales de control de salud durante una década y fueron diagnosticados de esteatosis hepática mediante ultrasonografía. Durante el período observacional, el 38.7 % de los hombres y el 17.3 % de las mujeres fueron diagnosticados con esteatosis hepática. Entre estos, sólo el 18.9 % de los hombres y el 18.5 % de las mujeres desarrollaron esteatosis hepática cuando alcanzaron el máximo IMC de por vida. El OR ajustado de la diferencia entre el IMC máximo a lo largo de toda la vida y el IMC a los 20 años de edad ( $\Delta$ BMI<sub>max-20 años</sub>) para la esteatosis hepática incidente fue de 1.33 % [95 % IC 1.28-1.39, P <0.001] en hombres o 1.40 % [95% CI 1.33-1.49, P <0.001) en mujeres. Concluyeron que el  $\Delta$ BMI<sub>max-20 años</sub> se asoció con un mayor riesgo de hígado graso incidente y que más pacientes desarrollaron esteatosis hepática no en el punto máximo de la historia del IMC (21).

Fukuda et al. en el año 2016, realizaron un estudio relacionando los triglicéridos con el colesterol HDL como predictores independientes de EHNA. Fue una cohorte histórica que incluyó 4 518 japoneses sanos que recibieron programas anuales de control de salud y la realización de ecografía hepática durante una década. Se observó que el 38.8% de hombres y el 17.2% de mujeres desarrollaron esteatosis hepática. Por los hallazgos, han recomendado la medición de triglicéridos y HDL-Colesterol para predecir la esteatosis hepática debido a que la proporción TG/HDL-C encontrada fue elevada, esto podría predecir la esteatosis hepática incidente y prevenir el desarrollo enfermedad hepática grasa (22).

Niriella et al. en el año 2017, realizaron un estudio de seguimiento de 7 años en adultos de Sri Lanka para conocer la incidencia y factores de riesgo para la EHNA. La población fue estudiada primero en 2007 y reevaluada en 2014. La esteatosis hepática fue diagnosticada con criterios de ecografía hepática. De 2985 de la cohorte original, 2148 (72.0 %) asistieron a seguimiento en 2014 y se encontró 1320 (61.5 %) sujetos con EHNA. De los 778 que inicialmente no tenían EHNA y no eran bebedores intensos durante el seguimiento, 338 (43.4 %) [221 (65.4 %)

mujeres, edad media 57.8 (SD-8.0) años] habían desarrollado EHNA después de 7 años (Incidencia anual-6.2 %). La obesidad central [OR = 3.82 (95 % -CI 2.09-6.99)], aumento de la cintura > 5 % [OR = 2.46 (95 % -CI 1.20-5.05)] sobrepeso [OR = 3.26 (95 % ICC 1.90-5.66) ], Aumento de peso 5-10% [OR = 5.70 (95 % -CI 2.61-12.47)], aumento de peso > 10% [OR = 16.94 (95 % - IC 6.88-41.73)], triglicéridos plasmáticos elevados [OR = 1.96 (95 % -CI 1.16-3.29)] y la diabetes [OR = 2.14 (95 % -CI 1.13-4.06)], predijeron de forma independiente el desarrollo del EHNA incidente en el análisis multivariante. En conclusión, se encontró incidencia anual de EHNA fue de 6.2 %. La esteatosis hepática incidente se asoció con obesidad general y central, triglicéridos elevados y diabetes (23).

Miranda, en el año 2016, realizó un estudio sobre los parámetros metabólicos que presentan los pacientes con EHNA y DM2 controlados versus los no controlados. El diseño de estudio fue retrospectivo de casos y controles llevado a cabo en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de Lima, Perú, entre 2014 y 2015. La población que incluyó fue 147 pacientes con NASH y DM2 de control deficiente y 84 pacientes con NASH y DM2 de control adecuado. Concluyó que es importante diagnosticar EHNA en forma temprana a los pacientes diabéticos tipo 2 para un control glicémico más estricto, no sólo de la glucosa sérica sino de otros parámetros metabólicos como los triglicéridos (24).

Peng et al. en el año 2017, estudiaron las asociaciones de los índices de lípidos séricos con EHNA en varones adultos. La población incluída fue 830 pacientes con EHNA y 2357 individuos sanos. Se compararon los niveles séricos de colesterol total (TC), triglicéridos (TG), colesterol de lipoproteínas de alta densidad y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) entre los pacientes con EHNA y los controles. De los 3187 sujetos del estudio, el EHNA ocurrió en 830 (26.04 %), hubo 504 (60.72 %) pacientes con enfermedad leve y 326 (39.28 %) pacientes con enfermedad moderada a grave. Las frecuencias de los pacientes con EHNA con niveles de TC, TG y LDL-C marginalmente altos y altos fueron significativos en comparación con los controles. Concluyeron que una asociación significativa se encontró entre las características de la dislipidemia y EHNA en los hombres adultos (25).

## **2.2 Bases teóricas**

### **2.2.1 Diabetes *mellitus* y sus complicaciones**

La *diabetes mellitus tipo 2* (DM2) es uno de los problemas de salud más importantes en el mundo por la carga de enfermedad en términos de discapacidad y mortalidad prematura que ocasiona (1).

El número creciente de personas con diabetes está en aumento, debido al incremento de factores como la obesidad, el sobrepeso, el sedentarismo y los hábitos inadecuados de alimentación. Se estima que en 2012 la diabetes fue la causa directa de 1.5 millones de muertes, y que otros 2.2 millones de muertes eran atribuibles a la hiperglucemia. Asimismo, se calcula que la mitad de estas muertes se producen antes de los 70 años de edad (1).

La prevalencia de diabetes *mellitus* en adultos ha aumentado en todas las regiones del mundo. En 2014 había 8.5 % de la población mundial, en comparación con el 4.7 % en 1980. En número de personas diabéticas, había 108 millones en 1980 en comparación con 422 millones en 2014 (1). La prevalencia de diabetes en las Américas varía entre 10 y 15 % (2).

En el estudio PERUDIAB, se encontró que la prevalencia estimada en el Perú fue de 7,0 % (IC 95 % 5,3 % a 8,7 %) y de 8,4 % (IC 95 % 5,6 % a 11,3 %) en Lima metropolitana. No se detectaron diferencias de género. Las prevalencias de diabetes conocida y recién diagnosticada se estimaron en 4,2 % y 2,8 %, respectivamente (3).

La diabetes *mellitus* es una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores (1). Los adultos con diabetes tienen un riesgo dos veces mayor de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (26). La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera y es la consecuencia del daño de los pequeños vasos sanguíneos de la retina que se va acumulando a lo largo del tiempo. El 2.6 % de los casos mundiales de ceguera es consecuencia de la diabetes (27). Así

también, la diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal (28).

### **2.2.2 Esteatosis Hepática No Alcohólica**

En 2011, Younossi et al. evaluaron los cambios en la prevalencia de los diferentes tipos de Enfermedad Crónicas del Hígado en los Estados Unidos. Las encuestas realizadas entre 1988 y 2008 se utilizaron para estimar los cambios en la prevalencia y los factores predictivos de la enfermedad hepática crónica. Se utilizaron datos serológicos y clínicos para establecer los diagnósticos de la enfermedad crónica del hígado en 39.500 adultos. Las tasas de prevalencia de Enfermedad Crónica de hígado fueron 11,78% (1988 -1994), 15,66 % (1999 - 2004), y 14,78 % (2005-2008). Durante el mismo período, la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, 9,84 y enfermedad hepática alcohólica se mantuvo en general estable. En contraste, la prevalencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico aumentó de 5,51% a 11,01%. De 1988 a 1994, hígado graso no alcohólico representó el 46,8% de los casos enfermedades crónicas del hígado; 1994-2004 su prevalencia aumenta hasta el 62,84%, y luego a 75,1% entre 2005 y 2008. Durante estos períodos de tiempo, constante aumentos se observaron en la obesidad (21,74 %, 30,02 % y 33,22 %), obesidad visceral (35,18 %, 48,16 % y 51,43 %), diabetes tipo 2 (5,55 %, 7,88 % y 9,11 %), resistencia a la insulina (23,29 %, 32,50 %, y 35,00 %), y la hipertensión (22,68 %, 33,11 % y 34,08 %). El análisis multivariado mostró que, durante todos los períodos de tiempo, obesidad fue un predictor independiente de hígado graso no alcohólico (5).

En 2009, Frith et al. realizaron un estudio retrospectivo de 351 pacientes con EHNA diagnosticado por biopsia hepática. Se dividieron en un grupo de edad avanzada ( $\geq 60$ ), de edad media ( $50 < 60$ ) y menor ( $< 50$ ). Los pacientes mayores tenían significativamente más factores de riesgo (hipertensión, obesidad, diabetes, hiperlipidemia). Se evidenció que los pacientes mayores de edad tenían fibrosis significativamente mayor en la biopsia y los pacientes cirróticos significativamente mayores que los no cirróticos. La resistencia a la insulina fue

similar en los grupos más jóvenes y mayores. Concluyeron que la EHNA afecta principalmente a las personas de mediana edad y los ancianos, esto debido a que con el avance de la edad se desarrollan más factores de riesgo para su desarrollo (17).

En el año 2011, Leite et al. investigaron la prevalencia y las correlaciones de las características histopatológicas más graves de la EHNA y fibrosis avanzada en DM2. De los 125 pacientes con evidencia ecográfica de hígado graso no alcohólico, 98 fueron sometidos a biopsia hepática y estos fueron examinados por dos patólogos independientes en cuanto a la presencia de EHNA y se clasificaron de acuerdo con el sistema de puntuación Red de Investigación Clínica EHNA. Noventa y dos (94%) pacientes presentaron EHNA histológico. La prevalencia de la EHNA fue del 78%, y sus predictores independientes fueron hipertrigliceridemia ( $p = 0.034$ ), alto nivel de alanina aminotransferasas ( $p = 0.044$ ) y bajas concentraciones séricas de HDL colesterol ( $p = 0.079$ ). La prevalencia de fibrosis avanzada varió de 34 % al 60 %. Siendo sus predictores independientes, el incremento de gammaglutamil transferasa ( $p = 0.002$ ), mayor edad ( $p = 0.022$ ) y el sexo masculino ( $p = 0.064$ ). Concluyeron que la prevalencia de las características graves de EHNA es alta en pacientes con DM2 y la biopsia hepática deberá ser considerada en todos los pacientes diabéticos con evidencia ecográfica de EHNA (18).

### **2.2.3 Relación entre *diabetes mellitus* y esteatosis hepática no alcohólica**

En el 2012, Ortiz-López ejecutaron un estudio en que los pacientes con enfermedad hepática no alcohólica pueden beneficiarse de la detección temprana de DM2, porque la prevalencia del metabolismo anormal de la glucosa es mucho más alta de lo que se creía anteriormente. Independientemente del estado de tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina grave es frecuente. En pacientes con DM2, la resistencia a la insulina del tejido adiposo parece desempeñar un papel importante en la gravedad de la esteatosis hepática no alcohólica (4).

En 2015, Saponaro et al. publicaron que la esteatosis hepática no alcohólica es un factor de riesgo independiente para la enfermedad hepática avanzada, la DM2

y los eventos cardiovasculares. Se estima que su prevalencia es de alrededor de 30 % en la población general y que esto aumenta hasta el triple en los pacientes con DM2. Entre las personas con obesidad y DM2 la epidemia de esteatosis hepática alcohólica va en aumento. Se propone que sería sobre todo la resistencia a la insulina de la grasa quien produce como consecuencia aumento de la lipogénesis hepática de novo, inflamación y lipotoxicidad. Aunque la genética predispone a esteatosis hepática no alcohólica, un estilo de vida poco saludable, incluyendo dietas altas en grasas, altas en azúcar y poca actividad física, aumenta el riesgo. Además, las alteraciones de la microbiota intestinal y los agentes químicos ambientales, que actúan como disruptores endocrinos, pueden desempeñar un papel importante (7).

Se ha evaluado en un estudio si el diagnóstico de hígado graso no alcohólico influyó sobre la mortalidad en una cohorte de pacientes con *diabetes mellitus tipo 2*. Las causas más comunes de mortalidad en la cohorte de hígado graso no alcohólico eran tumores malignos (33 %), las complicaciones relacionadas con el hígado (19 %), y la cardiopatía isquémica (19 %). Concluyeron que el diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica se asocia con un mayor riesgo de mortalidad en general en los pacientes con *diabetes mellitus tipo 2* (10).

#### **2.2.4 Marcadores independientes de esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2**

Oni et al., evaluaron en 2015 la relación entre la actividad física y la enfermedad hepática no alcohólica independientemente del síndrome metabólico o la obesidad. La enfermedad hepática no alcohólica está asociada con la obesidad y la resistencia a la insulina y se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular. Se concluyó que, la actividad física presenta una asociación dosis-respuesta con la esteatosis hepática no alcohólica independiente del síndrome metabólico o la obesidad. Los resultados son compatibles con la idea de que los beneficios de la actividad física son relevantes para todos, independientemente del riesgo cardiometabólico (19).

En 2016, un estudio relacionó los triglicéridos con el colesterol HDL como predictores independientes de la esteatosis hepática no alcohólica. Los hallazgos recomiendan la medición de triglicéridos y HDL-Colesterol por predecir la esteatosis hepática debido a que la proporción TG/HDL-C encontrada fue elevada, esto podría predecir la esteatosis hepática incidente y prevenir el desarrollo enfermedad hepática grasa (22).

En el año 2017 Niriella et al. realizaron un estudio de seguimiento de 7 años en adultos para conocer la incidencia y factores de riesgo para la esteatosis hepática no alcohólica. La esteatosis hepática fue diagnosticada con criterios de ecografía hepática. De 2985 de la cohorte original, 2148 (72.0%) asistieron a seguimiento en 2014 y se encontró 1320 (61.5%) sujetos con EHNA. De los 778 que inicialmente no tenían EHNA y no eran bebedores intensos durante el seguimiento, 338 (43.4%) [221 (65.4%) mujeres, edad media 57.8 (SD-8.0) años] habían desarrollado EHNA después de 7 años (Incidencia anual-6.2 %). La obesidad central [OR = 3.82 (95% -CI 2.09-6.99)], aumento de la cintura > 5 % [OR = 2.46 (95 % -CI 1.20-5.05)] sobrepeso [OR = 3.26 (95 % ICC 1.90-5.66) ], Aumento de peso 5-10% [OR = 5.70 (95 % -CI 2.61-12.47)], aumento de peso > 10 % [OR = 16.94 (95 % - IC 6.88-41.73)], triglicéridos plasmáticos elevados [OR = 1.96 (95 % -CI 1.16-3.29)] y la diabetes [OR = 2.14 (95% -CI 1.13-4.06)], predijeron de forma independiente el desarrollo de la esteatosis hepática incidente en el análisis multivariante. En conclusión, se encontró incidencia anual de esteatosis hepática no alcohólica fue de 6.2%. La esteatosis hepática incidente se asoció con obesidad general y central, triglicéridos elevados y diabetes (23).

Aproximadamente 18 millones de personas en los EE. UU. tienen diabetes tipo 2 y enfermedad del hígado graso no alcohólico coexistentes. El estudio realizado por Bazick et al. determinó los factores que están asociados con NASH y fibrosis avanzada en pacientes con diabetes y esteatosis hepática no alcohólica para identificar a quién se debe priorizar para la derivación a un hepatólogo para una evaluación diagnóstica y tratamiento adicionales. El modelo para predecir la fibrosis avanzada incluyó edad, etnia hispana, IMC, relación cintura-cadera,

hipertensión, relación ALT-AST, fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina anormal aislada, bilirrubina (total y directa), globulina, albúmina, suero insulina, hematocrito. Concluyeron que las variables clínicas disponibles de forma rutinaria se pueden utilizar para cuantificar la probabilidad de EHNA o fibrosis avanzada en pacientes diabéticos adultos con EHGNA. Los modelos clínicos presentados se pueden utilizar para guiar la toma de decisiones clínicas sobre la derivación de pacientes con diabetes y EHGNA a hepatólogos (9).

Miranda en 2016, en Lima, Perú realizó un estudio sobre los parámetros metabólicos en pacientes con EHNA y diabéticos controlados versus no controlados. Un estudio retrospectivo de casos y controles que incluye a 231 pacientes y estudia dos grupos, uno de diabéticos con reciente diagnóstico con control deficiente y otro con diagnóstico reciente con adecuado control. Encontró una población de 147 pacientes con NASH y DM2 de control deficiente y 84 pacientes con NASH y DM2 de control adecuado. Concluyó que es importante diagnosticar esteatosis hepática no alcohólica en forma temprana a los pacientes diabéticos tipo 2 para un control glicémico más estricto, no solo de la glucosa sérica sino de otros parámetros metabólicos como los triglicéridos (24).

### **2.3 Definición de términos**

**Hipertrigliceridemia:** Se definió como hipertirgliceridemia a valores de triglicéridos séricos superiores a 150 mg/dl. Esta variable fue definida en dos categorías: con hipertrigliceridemia y sin hipertrigliceridemia.

**Esteatosis hepática no alcohólica:** Se definió como diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica mediante el estudio ecográfica del hígado y se clasificó según la gravedad:

Grado 0: hígado normal.

Grado 1: aumento ligero de la ecogenicidad del hígado respecto a la corteza renal o visualización ligeramente deteriorada del diafragma o de los vasos intrahepáticos.

Grado 2: aumento definido de ecogenicidad hepática y / o visualización defectuosa definida de los vasos intrahepáticos y diafragma.

Grado 3: aumento marcado de la ecogenicidad hepática y / o mala o nula visualización del diafragma y de los vasos intrahepáticos.

**Estado nutricional:** Se definió el estado nutricional de acuerdo a la evaluación realizada con el índice de masa corporal (IMC), según lo siguiente:

< 20: Delgadez

20 a 24.9: Normal

25 a 29.9: Sobrepeso

30 a más: Obesidad

**Nivel de colesterol HDL bajo:** Se definió Colesterol HDL bajo a la disminución de HDL séricos de la siguiente manera: Mujeres: < 40 mg/dl y Varones < 50 mg/dl.

**Tiempo de diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2):** Se definió como tiempo de diagnóstico de DM2, al número de años transcurridos desde que el paciente fue diagnosticado hasta el momento en que se le hace el diagnóstico de Esteatosis Hepática No Alcohólica.

**Control glicémico de la DM2:** Se definió el control glicémico a través de la medida de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Se consideró buen control si HbA1c < 7% y mal control si HbA1c ≥ 7%.

**Tratamiento con metformina:** Se definió como tratamiento con Metformina si el paciente diabético se encontraba con metformina o sin metformina al momento del diagnóstico de esteatosis hepática.

**Edad:** Se definió la edad como el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento del estudio, la cual se expresó en años enteros.

**Sexo:** Características fenotípicas para el estudio se definieron en masculino y femenino.

#### **4. Hipótesis de Investigación**

La hipertrigliceridemia es un marcador independiente de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes adultos *con diabetes mellitus tipo 2*: ante mayor nivel de triglicéridos existe mayor probabilidad de presentar esteatosis hepática no alcohólica.

### III: METODOLOGÍA

#### 1. Diseño Metodológico:

- Según la intervención del investigador: Observacional porque se observó a los pacientes para medir ciertos resultados sin que estos sean influenciados; es decir, el investigador no tuvo control sobre las variables de estudio.
- Según el alcance que tienen de demostrar una relación causal: Analítico de tipo Casos y Controles
- Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Transversal, porque se analizaron las variables una vez, en una población definida y en un punto específico.
- Según la planificación de la toma de datos: Prospectivo

#### 2. Diseño muestral

##### 2.1 Población de universo

La población de Universo estuvo constituida por todos los pacientes diabéticos tipo 2 atendidos en el Hospital E. Rebagliati Martins atendidos entre diciembre del 2016 y marzo del 2017.

##### 2.2 Población de estudio

La población que incluyó el estudio fueron pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus tipo 2*, mayores de 18 años, a quienes se les había realizado una ecografía hepática durante el periodo entre enero de 2016 a junio 2017, tiempo en el que fueron atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Se realizó un estudio de casos y controles incidental, donde los pacientes diabéticos que resultaron con diagnóstico ecográfico de Esteatosis Hepática No Alcohólica fueron los casos y los que no fueron los controles.

## **Criterios de elegibilidad**

### **De inclusión**

#### Pacientes

- con DM2 atendidos en el Hospital Rebagliati entre diciembre del 2016 y marzo del 2017;
- con DM2 mayores de 18 años.

### **De Exclusión**

#### Pacientes

- con DM2 con historia de exceso de consumo de alcohol;
- con DM 2 con antecedentes de hepatitis viral, autoinmune o medicamentosa:
- con antecedentes de diagnóstico de hemocromatosis;
- con diagnóstico de cirrosis, carcinoma hepatocelular o metástasis hepática;
- con DM1, DM2 y gestación, diabetes gestacional y diabetes secundaria a fármacos.

## **3. Tamaño de muestra**

Se calculó un tamaño de muestra mínimo de 355 participantes, en función a lo requerido para un modelo de asociación para desenlace binario de razón de proporciones que permita el ajuste por otras covariables. Consideramos un nivel de confianza del 95% para una prueba a dos colas, con una potencia estadística de 80% y una razón de probabilidades de 2 y considerando una frecuencia del desenlace del 20%. Se estimó un 5% de observaciones que podrían haber tenido

registros faltantes. Para el cálculo del tamaño muestra, se usó el software *nQueryAdvisor* versión 6.0 ® (*Statistical Solutions, Cork, Irlanda*).

### **Selección de la muestra**

La selección de los pacientes fue de manera no probabilística.

## **4. Técnicas e instrumento de recolección de datos**

Se seleccionaron a todos los pacientes con diagnóstico de DM2 a quienes se atendieron entre los meses de diciembre del 2016 hasta marzo del 2017 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en ese periodo hasta completar la cantidad de Casos y Controles calculado en la muestra.

Previamente al ingreso del estudio cada paciente tomó conocimiento del mismo y firmó el Consentimiento Informado.

Se tomaron los datos de las Historias Clínicas a fin de evaluar los criterios de inclusión y exclusión. Una vez seleccionados se tomaron de la misma Historia Clínica los datos a estudiar, que incluyeron: edad, sexo, triglicéridos, colesterol HDL, tiempo de diagnóstico de DM2, valor de HbA1c, índice de masa corporal y el uso de metformina. A estos pacientes se les realizó una ecografía hepática, la cual fue realizada sólo por dos médicos ecografistas, quienes uniformizaron criterios diagnósticos de esteatosis hepática para la realización de la prueba.

A un subgrupo de pacientes (5%) a quienes se les realizó ecografía hepática se les hizo Resonancia Magnética Nuclear de Hígado a fin de confirmar y validar el diagnóstico ecográfico.

Los datos fueron recogidos de la historia clínica, de los informes ecográficos de hígado y de los informes de RMN de hígado en una hoja de recolección de datos preparado exclusivamente para este estudio.

### **3.5 Procesamiento y análisis de los datos**

Los datos fueron ingresados en una base de datos SPSS donde se hizo un control de calidad de cada una de las variables. El análisis estadístico incluyó la

prueba t y las pruebas de Chi cuadrado para comparar las características entre los grupos. El análisis de regresión logística binaria se utilizó para evaluar la independencia de las variables en su asociación con Esteatosis Hepática No Alcohólica. Las variables incluidas fueron la edad, el sexo, la duración de la diabetes, la HbA1c, los triglicéridos, el colesterol HDL, el IMC y el uso de metformina. Al encontrar asociación se calcularon los odds ratios ajustados (aOR) con intervalos de confianza del 95% (IC) mediante una regresión logística multivariada con probables variables confusoras.

### **3.6 Aspectos éticos**

Los datos del estudio fueron tomados de la historia clínica, del informe de ecografía hepática y del informe de RMN hepática de los pacientes con DM2 atendidos en el Hospital Rebagliati entre diciembre del 2016 a marzo del 2017. Previamente al ingreso del estudio cada paciente tomó conocimiento del mismo y firmó el Consentimiento Informado. Se mantuvo la confidencialidad de los datos a registrarse.

#### IV: RESULTADOS

En el presente estudio, un total de 374 pacientes fueron incluidos en el análisis. La mediana de edad fue de 61 años, casi de los dos tercios de los pacientes fueron mujeres (64.2%) y la mediana del tiempo de diagnóstico de diabetes *mellitus tipo 2* (DM2) fue 12 años. El 60.4 % de los participantes estaban con sobrepeso u obesidad, solo el 17.1 % contaban con adecuado control glicémico y la gran mayoría se encontraba con metformina como parte de su tratamiento (85.6 %). Asimismo, se observó que el 72.7 % presentaban HDL bajo, TGO y TGP estuvieron en valores normales en un 82.4 % y 90.9 respectivamente y la frecuencia de hipertrigliceridemia fue 52.7 %. El 57.5 % de los pacientes diabéticos tipo 2 tuvo algún grado de Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). (figura 1). En la tabla 1 se describen los detalles con respecto a los participantes.

En el análisis bivariado por prueba de hipótesis encontramos evidencia significativamente estadística para la asociación entre el nivel elevado de triglicéridos y el tener algún grado de EHNA, donde se observó que el 73.6 % de los pacientes con hipertrigliceridemia tuvieron algún grado de EHNA, frente al 39.5% en aquellos con valores normales de triglicéridos (tabla 2). Cuando se consideró el análisis de la variable esteatosis hepática no alcohólica como politómica, se encontró también asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), y se observó una mayor frecuencia de esteatosis grado 1, grado 2 y grado 3 en los pacientes con hipertrigliceridemia que en aquellos con valores normales (figura 2). En cuanto a las variables de control, no se encontró evidencia estadística de asociación entre la EHNA con la edad, el tiempo de diagnóstico de DM2 y TGP. En cambio, si hubo asociación entre algún grado de EHNA con el sexo, el sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal), con los niveles de colesterol HDL bajos, el inadecuado control glicémico (hemoglobina glicosilada A1c), el tratamiento con metformina y TGO incrementada. (tabla 2).

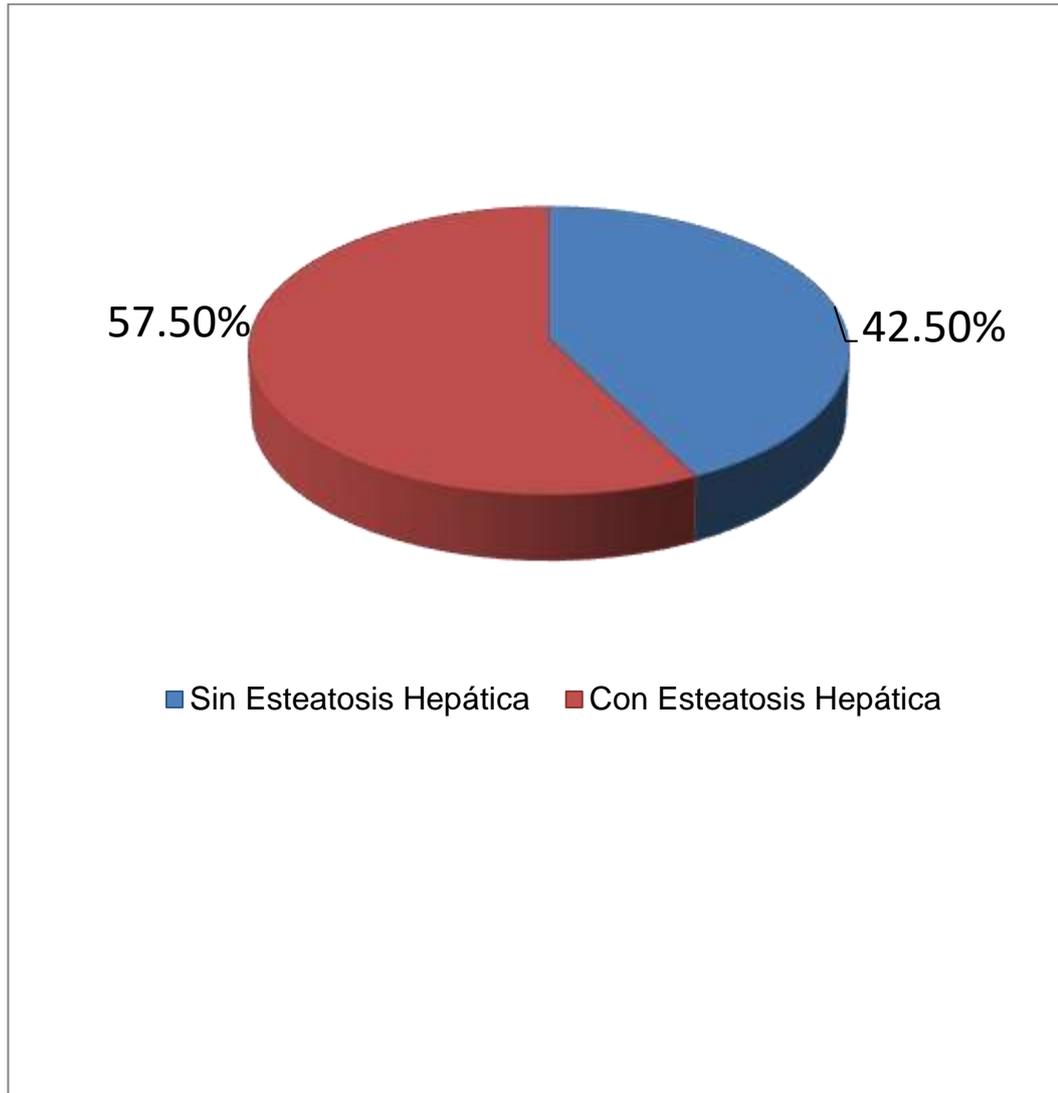
Cuando se realiza el análisis por modelos lineales generalizados, se observa que a nivel crudo la hipertrigliceridemia incrementa la probabilidad de tener algún grado de esteatosis hepática en 86 % frente a los pacientes con valores normales de triglicéridos. La asociación se mantiene tanto en el modelo ajustado por criterio

estadístico (incremento de 46 %) y como por criterio epidemiológico (incremento de 58 %). Se puede concluir que para este análisis la hipertrigliceridemia se asocia a la EHNA independientemente de las variables clínicas y demográficas medidas en esta población diabética tipo 2 estudiada.

**Tabla 1.** Descripción de las características de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. 2016-2017

	n(%)
<b>Edad (años)</b>	61[17]*
Menor de 40	18(4.8)
50 a 59	155(41.4)
60 a más	201(53.8)
<b>Sexo</b>	
Masculino	134(35.8)
Femenino	240(64.2)
<b>IMC</b>	26[5.1] *
Desnutrido	10(2.7)
Normal	138(36.9)
Sobrepeso	157(41.9)
Obesidad	69(18.5)
<b>Triglicéridos</b>	159[98] *
Normal	177(47.3)
Hipertrigliceridemia	197(52.7)
<b>HDL</b>	39[12] *
Normal	102(27.3)
Bajo	230(72.7)
<b>TGO</b>	20[9] *
Normal	308(82.4)
Alto	66(17.6)
<b>TGP</b>	21[12] *
Normal	340(90.9)
Alto	34(9.1)
<b>Hemoglobina glicosilada</b>	9.2[3.5] *
Control Glicémico Adecuado	64(17.1%)
Control Glicémico Inadecuado	310(82.9%)
<b>Tratamiento incluye metformina</b>	
No	54(14.4)
Si	320(85.6)
<b>Tiempo de diagnóstico de la DM</b>	12[11] *
5 años o menos	63(16.8)
De 6 a 10 años	106(28.3)
De 11 a 15 años	94(25.1)
Más de 15 años	111(29.6)
<b>Esteatosis hepática</b>	
Ausencia	159(42.5)
Grado 1	80(21.4)
Grado 2	87(23.5)
Grado 3	48(12.8)

\*Mediana (rango intercuartilico)

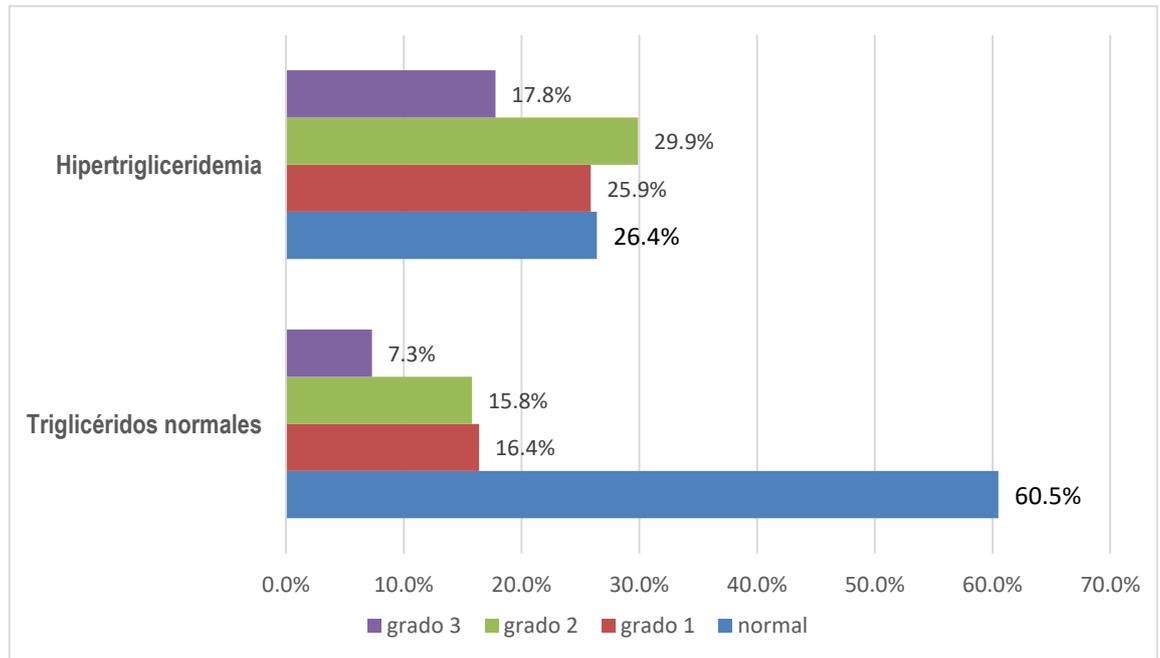


**Figura 1.** Distribución de la Esteatosis hepática no alcohólica en los diabéticos tipo 2. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.2016-2017 ( n= 374)

**Tabla 2.** Factores asociados a esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. 2016-2017. (Análisis bivariado)

	Sin evidencia de esteatosis hepática (n= 159) n(%)	Con evidencia de esteatosis hepática* (n=215) n(%)	Valor p
<b>Edad (años)</b>			
Menor de 40	5(27.8)	13(72.2)	0.432
50 a 59	67(43.2)	88(56.8)	
60 a más	87(43.2)	114(56.8)	
<b>Sexo</b>			
Masculino	77(57.5)	57(42.5)	<0.001
Femenino	82(34.2)	158(65.8)	
<b>IMC</b>			
Desnutrido	8(80)	2(20)	<0.001
Normal	97(70.3)	41(29.7)	
Sobrepeso	42(26.8)	115(73.25)	
Obesidad	12(17.4)	57(82.6)	
<b>Triglicéridos</b>			
Normal	107(60.5)	70(39.5)	<0.001
Alto	52(26.4)	145(73.6)	
<b>HDL</b>			
Normal	57 (35.8)	45 (20.9)	0.002
Bajo	102 (47.4)	170(79.1)	
<b>TGO</b>			
Normal	143(46.4)	165(53.6)	0.001
Alto	16(24.2)	50(75.8)	
<b>TGP</b>			
Normal	149 (43.8)	191 (56.2)	0.145
Alto	10 (29.4)	24(70.6)	
<b>Hemoglobina glicosilada</b>			
Control			0.037
Glicémico	35(54.7)	29(45.3)	
Adecuado			
Control			
Glicémico	124(40)	186(60)	
Inadecuado			
<b>Tratamiento incluye metformina</b>			
No	33 (61.1)	21(38.9)	0.004
Sí	196 (39.4)	124(60.6)	
<b>Tiempo de diagnóstico de la DM</b>			
Menor de 5 años	21(33.3)	42(66.8)	0.379
De 6 a 10 años	45(42.5)	61(57.6)	
De 11 a 15 años	41(43.6)	53(56.4)	
Más de 15 años	52(46.9)	59(53.2)	

\*Incluye los grados 1, 2 y 3



**Figura 2.** Distribución de los grados de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles de triglicéridos. Hospital Edgardo Rebagliati Martins. 2016-2017

**Tabla 3.** Asociación entre el nivel de triglicéridos (modelos lineales generalizados crudos y ajustados) en los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2. Hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins. 2016-2017.

	Modelo crudo		Modelo ajustado 1*		Modelo ajustado 2*	
	OR/RP (95% IC)	<i>p</i>	OR/RP (95% IC)	<i>p</i>	OR/RP (95% IC)	<i>p</i>
	Normal	base	Base	base	base	
<b>Triglicéridos</b>						
<b>Hipertrigliceridemia</b>	1.86(1,52 a 2.27)	<0.001	1.46(1.19 a 1.80)	<0.001	1.58(1,28-178)	<0.001

\*Modelo lineal generalizado familia Poissonlink log con errores estándar robustos.

\*\* Modelo estadístico: ajustado por las variables significativas en el bivariado; sexo, el IMC, HDL, TGO y HbA1c.

\*\*\*Modelo epidemiológico: ajustado por variables de confusión teóricas; sexo, IMC, HDL y HbA1c.

## V: DISCUSIÓN

El presente estudio encontró que la hipertrigliceridemia estuvo presente en el 52.7 % y se observó algún grado de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) en el 57.5 %. En los resultados del análisis bivariado se evidenció significación estadística para la asociación entre los niveles de triglicéridos y el tener algún grado de esteatosis hepática no alcohólica, donde se encontró que el 73.6 % de los pacientes con hipertrigliceridemia tuvo algún grado de esteatosis hepática no alcohólica. La asociación se mantiene tanto en el modelo ajustado por criterio estadístico y como por criterio epidemiológico. Estos datos indican que la hipertrigliceridemia se asocia a la esteatosis hepática no alcohólica independientemente de las variables clínicas y demográficas medidas en la población de diabéticos tipo 2 estudiada. Las evidencias actuales apoyan la asociación compleja que existe entre la condición metabólica de la diabetes *mellitus tipo 2* y la esteatosis hepática no alcohólica. Los datos indican que la presencia de hipertrigliceridemia es un marcador independiente de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos. Esto es de suma importancia ya que los niveles de triglicéridos, un análisis accesible y de bajo costo, puede ser utilizado ampliamente para identificar en forma precoz a los pacientes diabéticos tipo 2 en riesgo de desarrollar esteatosis hepática no alcohólica para poder realizar las intervenciones oportunas.

Con respecto a la esteatosis hepática no alcohólica se encontró que un 57.5% de la población diabética estudiada presentó algún grado de la misma, lo cual concuerda con lo reportado a nivel mundial, ya que cuando se estudia esta enfermedad en poblaciones con una patología de fondo, como la diabetes tipo 2, la prevalencia es mayor. Se conoce que la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica es de alrededor de 30% en la población general y que esto aumenta hasta el triple en los pacientes con DM2 (7).

Aproximadamente 18 millones de personas en los EE. UU. tienen diabetes tipo 2 y enfermedad del hígado graso no alcohólico coexistentes. El estudio realizado por Bazick et al. determinó los factores que están asociados con NASH y fibrosis

avanzada en pacientes con diabetes y esteatosis hepática no alcohólica para identificar a quién se debe priorizar para la derivación a un hepatólogo para una evaluación diagnóstica y tratamiento adicionales. El modelo para predecir la fibrosis avanzada incluyó edad, etnia hispana, IMC, relación cintura-cadera, hipertensión, relación ALT-AST, fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina anormal aislada, bilirrubina (total y directa), globulina, albúmina, suero insulina, hematocrito. Concluyeron que las variables clínicas disponibles de forma rutinaria se pueden utilizar para cuantificar la probabilidad de EHNA o fibrosis avanzada en pacientes diabéticos adultos con EHGNA. Los modelos clínicos presentados se pueden utilizar para guiar la toma de decisiones clínicas sobre la derivación de pacientes con diabetes y EHGNA a hepatólogos (9).

La mediana de edad encontrada fue de 61 años en toda la población estudiada, siendo que en los casos de EHNA el grupo etario predominante fueron los mayores de 60 años (56.8%), similar a los hallazgos de Frith *et al.*, quienes reportaron que la enfermedad hepática grasa no alcohólica afecta principalmente a las personas de mediana edad y los ancianos ya que, con el avance de la edad, vienen más factores de riesgo para su desarrollo (17). Sin embargo, en el análisis realizado no se encontró significancia estadística. Debemos considerar que nuestra población estudiada, tanto los que tuvieron o no esteatosis hepática no alcohólica, es un grupo de pacientes referidos a un centro de alta complejidad cuando la mayoría de ellos tienen más de 60 años al momento de ser derivados.

En cuanto al género, predominó el sexo femenino, un total de 240 pacientes (64.2 %). Del mismo modo, el grupo de pacientes de EHNA fue mayoritariamente población femenina (65.8 %) en relación con los varones (42.5 %), lo cual al análisis se encontró ser significativamente estadístico. Existen datos contradictorios sobre la asociación de género con la prevalencia de EHNA. El estudio de Hashimoto *et al.*, en 2005, sugieren una mayor prevalencia en los varones y otros sugieren que EHNA es más común entre las mujeres (29). En una población china entre casi 2500 pacientes, Fung J *et al.*, en 2015, encontraron que el sexo masculino estaba asociado con EHNA. En este estudio, los varones constituyeron el 53 % de los pacientes en EHNA, mientras que sólo el 40 % de los sujetos de control sin EHNA eran varones (13).

Al evaluar el tiempo de diagnóstico de diabetes en la población estudiada se encontró que la mediana fue de 12 años, este factor en nuestro estudio no evidenció asociación estadística contrariamente a otras investigaciones como la de Williamson et al, en 2011, que evaluaron la prevalencia y factores de riesgo de esteatosis hepática y EHNA en personas con DM2 en Edimburgo, encontrando como uno de los predictores independientes de EHNA al menor tiempo de duración de la diabetes (14). Se debe tener en cuenta que nuestra población estudiada es un grupo de pacientes referidos a un centro de alta complejidad, donde la población con más tiempo de enfermedad y diagnóstico de DM2 es recién derivada.

Es interesante encontrar que el 60.4% de la población presentaron sobrepeso u obesidad y fue significativamente estadístico como marcador de EHNA, similar a los hallazgos de otros estudios como el de Zobair et al., que evaluaron los cambios en la prevalencia de los diferentes tipos de enfermedad crónicas del hígado durante un periodo de veinte años y encontraron constantes aumentos en la obesidad, obesidad visceral, DM2, resistencia a la insulina e hipertensión. Sus resultados muestran que, durante todos los períodos de tiempo, la obesidad fue un predictor independiente de EHNA (12).

En cuanto al adecuado control glicémico de esta población diabética, medido a través del análisis de hemoglobina glicosilada (HbA1c), llama la atención que solo el 17.1% contaban con un adecuado control (HbA1c < 7%) y el 89.2% tuvo un inadecuado control glicémico. El análisis indicó que la probabilidad de tener EHNA es significativamente mayor en el grupo de diabéticos con inadecuado control glicémico. Estos hallazgos son encontrados en numerosos estudios a nivel mundial y en nuestro país, Miranda en 2016, realizó un estudio sobre los parámetros metabólicos en pacientes con EHNA y diabéticos controlados versus no controlados. Un estudio retrospectivo de casos y controles que incluye a 231 pacientes y estudia dos grupos, uno de diabéticos con reciente diagnóstico con control deficiente y otro con diagnóstico reciente con adecuado control. Encuentra significativo estadísticamente al nivel de HbA1c y concluye que es importante en diabéticos diagnosticar EHNA en forma temprana para un control más estricto tanto de la glicemia como de los triglicéridos (24). Además, se

considera que hay asociación entre la DM2 y la EHNA. La DM2 predice el desarrollo de EHNA y viceversa, y cada uno de ellos puede condicionar la progresión de desarrollo de la otra enfermedad. Es probable que esta asociación se produzca por una base fisiopatológica común, a través de las vías metabólicas interrelacionadas, que aún faltan por esclarecer adecuadamente (6). Se propone que sería sobretodo la resistencia a la insulina de la grasa quien produce como consecuencia aumento de la lipogénesis hepática de novo, inflamación y lipotoxicidad. Contribuiría a esto las alteraciones de la microbiota intestinal y agentes químicos ambientales que funcionarían como disruptores endocrinos (7).

En el 85.6 % de la población diabética tipo 2 se encontró en tratamiento con metformina y el análisis evidenció significación estadística. Estos hallazgos son similares a los encontrados en otros estudios como el de Williamson et al., en 2011, que al evaluar los factores de riesgo de Esteatosis hepática y EHNA en personas con DM2 en Edimburgo, encuentra como uno de los predictores independientes de EHNA al tratamiento con metformina de la diabetes, a pesar que estudios previos sobre el uso de metformina en la EHNA han mostrado un efecto positivo o neutro en individuos, por lo que sugiere que sería poco probable que exista una relación causal entre el uso de metformina y el EHNA (14). Este es un punto controversial, que requiere mayores estudios, ya que es posible que los participantes que recibían metformina, como parte de su tratamiento, tuvieran otros factores de riesgo para la EHNA que no fueron considerados en el presente estudio, como por ejemplo podrían ser marcadores inflamatorios o si la influencia del tiempo de uso y dosis del fármaco podrían incrementar el riesgo de desarrollar EHNA.

Al efectuar los análisis de modelos lineales generalizados se encuentra que a nivel crudo la hipertrigliceridemia se incrementa la probabilidad de tener algún grado de EHNA en 86% frente a los pacientes con valores normales de triglicéridos. Esta asociación se mantiene tanto en el modelo ajustado por criterio estadístico con un incremento de 46 % y así como por el criterio epidemiológico con un incremento de 58 %. Por lo tanto, se concluyó que la hipertrigliceridemia se asocia a la EHNA independientemente de las variables clínicas y

demográficas medidas. Los hallazgos concuerdan con los resultados existentes que evidencian que la dislipidemia es un factor de riesgo para la EHNA. Siendo el estudio de Peng k et al., publicado en marzo de 2017, donde se evaluó las asociaciones de los índices de lípidos séricos con EHNA en varones adultos. En este estudio transversal, los pacientes evaluados fueron 830 con EHNA y 2 357 individuos sanos. En los resultados se tiene que de los 830 (26.04 %) con EHNA, 504 (60.72 %) pacientes cursa con EHNA leve y 326 (39.28 %) pacientes con EHNA moderada a grave. Las frecuencias de los pacientes con EHNA con niveles de colesterol total, triglicéridos y LDL colesterol son marginalmente altos y con significado estadístico en comparación con los controles. Por lo que concluyeron que una asociación positiva significativa se encontró entre las características de la dislipidemia y EHNA en los hombres adultos (25).

En resumen, la hipertrigliceridemia se asoció a la esteatosis hepática no alcohólica independientemente de las variables clínicas y demográficas medidas en esta población de diabéticos tipo 2. Los triglicéridos pueden ser utilizados para el diagnóstico precoz de esteatosis hepática no alcohólica a fin de realizar las intervenciones oportunas y evitar su progresión a una enfermedad hepática más severa.

## VI. CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró a la hipertrigliceridemia como un marcador independiente del desarrollo de Esteatosis hepática no alcohólica en la población diabética tipo 2 estudiada. Los hallazgos encontrados de esta asociación significativa, fue independiente de las variables antropométricas, clínicas y de laboratorio evaluadas.

Del total de pacientes estudiados se encontró un 57.5 % con esteatosis hepática no alcohólica en sus diferentes grados y el hallazgo de hipertrigliceridemia estuvo presente en el 52.7 % de los pacientes.

Otros factores importantes asociados al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica, a los cuales se les encontró asociación significativa fueron el sexo femenino, el sobrepeso o la obesidad, los niveles bajos de Colesterol HDL, el inadecuado control glicémico y el tratamiento con metformina.

El impacto del desarrollo de la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2 merece una atención especial entre los endocrinólogos, gastroenterólogos y todos los médicos especialistas relacionados en la atención de pacientes diabéticos tipo 2, en vista de las importantes implicaciones pronósticas de la progresión de esta enfermedad hepática.

## VI. RECOMENDACIONES

Es interesante encontrar a la hipertrigliceridemia como marcador independiente de la Esteatosis hepática no alcohólica, debido a que puede ser utilizado para dar un mayor impulso al diagnóstico precoz de enfermedad hepática en pacientes diabéticos tipo 2 y permitir la intervención oportuna. Esto es posible de llevar a cabo, ya que el análisis de triglicéridos que se realiza es accesible y de bajo costo, por lo que puede ser utilizado ampliamente.

El hallazgo de hipertrigliceridemia permitirá a los médicos involucrados en el manejo de diabéticos tipo 2, tener un parámetro de guía para considerar el estudio ecográfico del hígado en esta población diabética de riesgo de presentar una complicación hepática.

Resaltar que es necesario el manejo más estricto del diabético no solo en el control de la glicemia sino también, en la corrección de la hipertrigliceridemia con una intervención agresiva. Asimismo, mantener niveles de colesterol HDL adecuados y corregir las alteraciones del estado nutricional como son el sobrepeso y la obesidad. La corrección de estos factores asociados a EHNA son indispensables para conseguir la regresión de la enfermedad y evitar la progresión de la misma. Para ello, se requiere programas de capacitación a los profesionales de la salud que atienden a pacientes diabéticos tipo 2, como a la misma población diabética se le imparta programas educativos de prevención.

Presentar los resultados a la institución hospitalaria para protocolizar el estudio de la complicación hepática como parte de la evaluación del diabético tipo 2. Esto permitiría la detección temprana y la corrección de los factores involucrados en el desarrollo de la esteatosis hepática no alcohólica.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. OMS. Informe mundial sobre la diabetes. [Internet]. Ginebra, 2016. [abril 2016; abril 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/diabetes/global-report/es/>.
2. Revilla L. Situación de la vigilancia de diabetes en el Perú, al I semestre de 2013. Bol. Epidemiol. (Lima) 22 (39).
3. Seclén SN, Rosas ME, Arias AJ, *et al.* Prevalencia de diabetes y glucosa en ayunas en Perú: Informe de PERUDIAB, un estudio longitudinal nacional basado en población urbana. BMJ Diabetes Research and Care 2015;3:e000110.doi:10.1136/bmjdr-2015-000110.
4. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M. Cambios en la prevalencia de las causas más comunes de las enfermedades crónicas del hígado en los Estados Unidos desde 1988 hasta 2008. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Jun;9(6):524-530.
5. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kachunov V, *et al.* La prevalencia de la prediabetes y la diabetes y el perfil metabólico de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHNA). Diabetes Care 2012;35:873–878.
6. Williams KH1, Shackel NA, Gorrell MD, McLennan SV, Twigg SM. Diabetes and nonalcoholic Fatty liver disease: a pathogenic duo. Endocr Rev. 2013 Feb;34(1):84-129.
7. Saponaro C, Gaggini M, Gastaldelli A. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: common pathophysiologic mechanisms. Curr Diab Rep. 2015 Jun;15(6):607.

8. Portillo P, Sánchez B, Máximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. J Clin Endocrinol Metab.10 de octubre de 2014; 100(5).doi: 10.1210/jc.2014-2739. Epub 2014 10 de octubre.
9. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri B, Kleiner D, Brunt E, Wilson L, et al. Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients With Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD. Diabetes Care 2015 Jul; 38(7): 1347-1355.
10. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. NASH Clinical Research Network. Asociación entre la diabetes, historia familiar de diabetes y el riesgo de la esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis.Hepatology. 2012;56:943–951.
11. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, Charatcharientwithaya P, Enders FB, Therneau T, et al. Enfermedad del hígado graso no alcohólico aumenta el riesgo de muerte entre los pacientes con diabetes: un estudio de cohorte basado en la comunidad. El American Journal of Gastroenterology.2010;105:1567–1573.
12. Zobair M, Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, et al. Cambios en la prevalencia de las causas más comunes de las enfermedades crónicas del hígado en los Estados Unidos desde 1988 hasta 2008. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Jun;9(6):524-530.
13. Fung J, Lee CK, Chan M, Seto WK, Lai CL, Yuen MF, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Chinese: results from the Hong Kong liver health census. Liver Int 2015;35:542–9.
14. Williamson R, Price J, Glancy S, Perry E, Nee L, Hayes P, et al. Prevalencia y Factores de riesgo de Esteatosis Hepática y Enfermedad Hepática Grasa

No Alcohólica en personas con Diabetes tipo 2: el Estudio de Diabetes tipo 2 de Edimburgo. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1139 – 1144.

15. Lazo M, Hernández R, Bonekamp S, Kamel I, Brancati F, *et al*. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y mortalidad entre adultos estadounidenses: estudio de cohorte prospectivo. *BMJ*: 18 de noviembre de 2011; 343: d6891.doi:10.1136/bmj.d6891.
16. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrel GC, *et al*. El índice de fibrosis de hígado graso no alcohólico: un sistema no invasivo que identifica la fibrosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico. *Hepatology*. 2007;45:846-854.
17. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009;55:607–13.
18. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Pannain VL, Bottino AC, Rezende GF, Cardoso CR, *et al*. Etapas histopatológicas de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en la diabetes tipo 2: prevalencia y factores correlacionados. *Liver International*.2011;31:700–706.
19. Oni ET, Kalathiya R, Aneni EC, Martin SS, Blaha MJ, Feldman T *et al*. Relation of physical activity to prevalence of nonalcoholic Fatty liver disease independent of cardiometabolic risk. *Am J Cardiol* 2015;115:34–9.
20. Wu K, Kuo PL, Su SB, Chen YY, Yeh ML, Huang CI *et al*. La gravedad de la enfermedad hepática grasa no alcohólica se asocia con las proporciones de colesterol total y triglicéridos con el colesterol de lipoproteínas de alta densidad. *Journal of Clinical Lipidology*. March–April, 2016 Volume 10, Issue 2, Pages 420–425.
21. Hashimoto Y, Hamaguchi M, Fukuda T, Nakamura N, Ohbora A, Kojima T, *et al*. Historial de IMC y riesgo de hígado graso incidente: un estudio de

cohorte a gran escala basado en la población. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016 Oct; 28 (10):1188-93.

22. Fukuda Y, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Fukuda T, Nakamura N, Ohbora A, *et al.* Triglicéridos a la proporción de colesterol de lipoproteínas de alta densidad es un predictor independiente del hígado graso incidente; Un estudio de cohortes basado en la población. *Int. Hígado* 2016 May; 36 (5): 713 - 20.
  
23. Niriella MA, Pathmeswaran A, De Silva ST, Kasturiratna A, Perera R, Subasinghe CE, *et al.* Incidencia y factores de riesgo para la enfermedad hepática grasa no alcohólica: un estudio de seguimiento de 7 años entre adultos de Sri Lanka. *Int. Hígado* 2017 19 de mayo. Doi: 10.1111 / liv.13478.
  
24. Miranda G. Parámetros metabólicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y diabetes tipo 2 controlados versus no controlados. *Rev Gastroenterol Perú.* 2016 Oct - Dic, 36 (4): 336 - 339.
  
25. Peng K, Mo Z, Tian G. Anomalías de los lípidos séricos y enfermedad hepática grasa no alcohólica en varones adultos. *Am J Med Sci.* 2017 Mar; 353 (3): 236 - 241.
  
26. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio *et al.* Diabetes mellitus, concentración de glucosa en sangre en ayunas y riesgo de enfermedad vascular: un metaanálisis colaborativo de 102 estudios prospectivo. *Lancet.* 2010; 26;375: 2215-2222.
  
27. Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H *et al.* Causas de la pérdida de la visión en todo el mundo, 1990-2010: un análisis sistemático. *Lancet Global Health* 2013;1:e339-e349

28. United States Renal Data System. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014:188–210.
29. Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, Yoshioka Y, Taniai M, Tokushige K, *et al.* The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2005;33:72–6.
30. Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 2009;29:82–8

## ANEXOS

1: Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA NRO.: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

#### ECOGRAFIA HEPÁTICA:

Diagnóstico de Ecografía Hepática:

Normal	
Esteatosis Hepática I	
Esteatosis Hepática II	
Estaetosis Hepática III	

VARIABLES	VALOR	MEDIDA
Sexo	Femenino	
	Masculino	
Edad		Años
Tiempo de Diagnóstico de DM2		Años
Hemoglobina Glicosilada (HbA1c)		%
Índice de Masa Corporal (IMC)		Kg/m <sup>2</sup>
Triglicéridos		mg/dl
Colesterol HDL		mg/dl
Tratamiento con Metformina	SÍ	
	NO	