



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“INSULINORRESISTENCIA EN PACIENTES CON HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.”

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: SANTIAGO PATRICIO TORAL SÁNCHEZ

DIRECTOR: DRA. LIZETTE ESPINOSA MARTÍN

CUENCA- ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*

ÍNDICE

Resumen.....	3
Abstract.....	4
Antecedentes.....	5
Introducción.....	7
Justificación.....	9
Objetivo General.....	10
Objetivos Específicos	10
Materiales y Métodos.....	11
Criterios de Inclusión y exclusión.....	11
Estrategia de Búsqueda.....	11
Términos de la búsqueda o palabras clave.....	12
Diseño de estudio.....	12
Tipo de estudio.....	12
Síntesis y presentación de los resultados.....	12
Argumentación crítica de resultados.....	12
Marco teórico.....	13
Resultados.....	24
Discusión.....	28
Conclusión.....	30
Financiamiento y conflicto de interés.....	30
Anexos.....	31
Referencias Bibliográficas.....	35

RESUMEN:

Antecedentes: El hígado graso no alcohólico(HGNA) actualmente es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica a nivel mundial.

Se estima una prevalencia de 20 a 40% de la población global, que varía según la región y también a factores que pueden involucrarse en el desarrollo de esta patología como son la insulinoresistencia (IR), obesidad, nivel socioeconómico, genética, etc.

Objetivo general: Relacionar la Insulinoresistencia en pacientes con Hígado Graso no Alcohólico.

Método: Revisión bibliográfica basada en revisiones sistemáticas de artículos científicos con la extracción de datos por medio de páginas como: Medline, Elsevier, Scielo, libros, páginas web. restringiendo la información a 5 años de antigüedad.

Resultado: Se determinó que la prevalencia de HGNA en la población en general varía según la región y que el porcentaje aumenta al atribuir diversos factores predisponentes. Se observó en los estudios analizados, que la insulinoresistencia favorece al desarrollo y al progreso de HGNA, aunque no hay que centrarse solamente en el factor de la IR, sino hay que estudiarlo en conjunto a factores genéticos y ambientales.

Limitaciones: Una falta de artículos sobre la relación de Insulinoresistencia en pacientes con HGNA. Falta de bibliografía sobre el porcentaje de la prevalencia de resistencia a la insulina, ya que al ser una patología que su preciso diagnóstico solo se realiza mediante pruebas que no son de rutina, por lo tanto, existe escasas en este dato.

Conclusiones: Se determinó la prevalencia general de pacientes con HGNA y el porcentaje que se presenta de IR en estos pacientes mediante la ecuación de HOMA-IR. También se obtuvo varios estudios en donde se confirma que la IR es el principal factor predisponente para el desarrollo y el progreso de HGNA.

Palabras clave: Hígado Graso, Resistencia a la insulina, Obesidad, Dislipidemias, Estrés oxidativo, Inflamación.

ABSTRACT

Background: Nonalcoholic fatty liver (NAFLD) is currently one of the main causes of chronic liver disease worldwide.

A prevalence of 20 to 40% of the global population is estimated, which varies according to the region and also to factors that may be involved in the development of this pathology such as insulin resistance (IR), obesity, socioeconomic status, genetics, etc.

General objective: To relate Insulin resistance in patients with Non-Alcoholic Fatty Liver.

Method: Bibliographic review based on systematic reviews of scientific articles with data extraction through pages such as: Medline, Elsevier, Scielo, books, web pages. restricting the information to 5 years old.

Result: It was determined that the prevalence of NAFLD in the general population varies according to the region and that the percentage increases when various predisposing factors are attributed. It was observed in the studies analyzed that insulin resistance favors the development and progress of NAFLD, although it is not necessary to focus only on the IR factor, but rather it must be studied in conjunction with genetic and environmental factors.

Limitations: A lack of articles on the relationship of Insulin Resistance in patients with NAFLD. Lack of bibliography on the percentage of the prevalence of insulin resistance, since being a pathology that its precise diagnosis is only made through tests that are not routine, therefore, there is a lack of this data.

Conclusions: The general prevalence of patients with NAFLD and the percentage of IR in these patients were determined using the HOMA-IR equation. Several studies were also obtained that confirm that IR is the main predisposing factor for the development and evolution of NAFLD.

Key words: Fatty liver, Insulin resistance, Obesity, Dyslipidemias, Oxidative stress, Inflammation.

Antecedentes

El hígado graso no alcohólico(HGNA) actualmente es considerado como una de las principales causas de la enfermedad hepática crónica. El HGNA tiene una gran relación con la obesidad y la insulinoresistencia. Sin embargo, también se puede presentar esta enfermedad en individuos desnutridos y en aquellos que padecen lipodistrofia (1,2).

Tiene una incidencia en rápido crecimiento y un gran aumento de la prevalencia en las últimas décadas, con una tasa de morbilidad del 25%(6). De hecho, esta enfermedad asociada a cirrosis es actualmente la tercera causa más frecuente de trasplante hepático en Estados Unidos, mediante estudios realizados por la Sociedad Española de gastroenterología (4).

En la población latina, la prevalencia evaluada por ecografía hepática es del 25 al 40% en México y de igual manera en Brasil. También se estima un % 60 de prevalencia de esta enfermedad en mujeres obesas, resultados obtenidos en investigaciones realizadas por la Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo (5).

El consenso médico del 2017 de la Asociación Mexicana de Gastroenterología y la Asociación Mexicana de Hepatología, ponen en conocimiento, que en general a nivel mundial un tercio de población padecen HGNA y en México, al ser uno de los países cuya población reúne múltiples factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, su prevalencia podría superar hasta un 50%. Es por esto que se observa un panorama desalentador a corto plazo y los porcentajes de los mismos aumentarían y se deberían tomar medidas inmediatas a nivel de la salud pública, ya que este es un problema de salud nacional y mundial (12).

En el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" en la Habana, Cuba, en el año 2017, en el servicio de gastroenterología, realizaron una investigación en donde se sostiene una consulta verticalizada en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de HGNA. En dicha investigación, se tomó a pacientes atendidos por consulta externa por esta condición. Llegan a un concepto, en donde la IR, promueve la aparición del HGNA mientras que al mismo tiempo hubo un

aumento de triglicéridos, lo que puede agravar la IR. También se recalca que mientras más grave es la condición de HGNA, por obvias razones es mayor el daño hepático y con una mayor resistencia periférica a la acción de la insulina (9).

INTRODUCCION

En el año 2017, la Asociación Mexicana de Gastroenterología y de Hepatología, define al hígado graso no alcohólico (HGNA) como un trastorno metabólico que se caracteriza por la acumulación de grasa en la célula hepática (hepatocitos) de individuos sin consumo de alcohol significativo (<30 g / d para hombres, <20 g / d para mujeres), o de medicamentos hepatotóxicos, ni otras causas conocidas de esteatosis secundaria (12).

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es un término clínico patológico que comprende un conjunto de enfermedades, desde una simple esteatosis hasta una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y puede avanzar a fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma (11).

La Sociedad Argentina de Gastroenterología, utilizó el término de esteatopaneatitis no alcohólica por primera vez en el año 1980, al describir características de hepatitis alcohólica en adultos con ausencia de consumo de alcohol. Después de 3 años, en el año 1983, se reportó el primer caso en niños. La EHGNA se define en la biopsia hepática, como una acumulación de grasa en más de un 5% en las células hepáticas, que no se relacione con etiologías de infecciones virales como Hepatitis B y C o hepatitis autoinmune, enfermedades metabólicas o la ingesta de medicamentos (5).

El hígado graso no alcohólico, es considerado actualmente la primera causa de enfermedad hepática crónica. El HGNA tiene una relación importante con el sobrepeso y la insulinorresistencia. En el mundo occidental, el HGNA es la primera causa de consulta por daño hepático y constituye la tercera causa a nivel mundial de enfermedad hepática. Esta solo se encuentra por detrás de la hepatopatía alcohólica y hepatitis C (13).

La entidad presenta una prevalencia global aproximadamente del 20 al 30% en adultos y del 75% en pacientes con sobrepeso y 90% en pacientes con obesidad mórbida. Se encuentra con mayor frecuencia en países desarrollados y en vías de desarrollo en donde la mayoría de pacientes se diagnostican entre un rango de edad de 40 a 50 años. Solamente en los Estados Unidos 90 millones de

personas padecen de HGNA, de 9 a 15 millones, esteatohepatitis no alcohólica y de estos un 15 al 20% pudieran evolucionar hacia la cirrosis (7).

El hígado graso se asocia con un mayor riesgo de muerte por cualquier causa secundaria a este, siendo un gran predictor de enfermedades cardiovasculares. Además, se relaciona directamente con dislipidemias, aterosclerosis y disfunción endotelial, la cual es correlacionada con hallazgos histológicos y se valora la IR con el índice de masa corporal y el índice de resistencia de la insulina que se calcula a través del HOMA (Homeostasis Model Assessment) (7).

El hígado graso pudiera jugar un papel importante en la génesis de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina. Hoy en día se acepta que la IR, es la causa principal de hepatopatía crónica. La resistencia periférica a la insulina, el aumento de la β -oxidación de los ácidos grasos y el estrés oxidativo están presentes en todos los pacientes con EHGNA, aun en ausencia de diabetes. Es de recalcar, que la insulinoresistencia es un vínculo principal con el síndrome metabólico (7).

Existen también factores étnicos, genéticos y ambientales que influyen en el desarrollo de EHGNA. Se pone en conocimiento, que los pacientes afroamericanos tienen menor prevalencia de HGNA y el porcentaje de desarrollo a fibrosis es menor que en pacientes caucásicos e hispanos, a pesar de presentar un grado similar de obesidad, esteatosis hepática e insulinoresistencia (15).

Su patogenia es variable ya que incluye estrés metabólico del hígado, respuesta de proteínas desplegadas, resistencia a la insulina, activación de vías inflamatorias y fibróticas. La disminución de la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) inducida por citocinas inflamatorias está relacionada con el desarrollo de EHGNA. IGF-1 es un miembro de la familia IGF producido por el hígado. Actúa en respuesta a la hormona del crecimiento (HG) y afecta la diferenciación, proliferación y apoptosis de los hepatocitos. Los factores de crecimiento han estado ampliamente involucrados en la patogenia de EHGNA y IGF-1 es un miembro importante de estos factores. HGNA ahora se conceptualiza como un proceso complejo y multifacético que requiere una mayor comprensión (14).

JUSTIFICACIÓN

Se realiza esta revisión bibliográfica para conocer el impacto sobre la importancia de la relación de insulinoresistencia con el HGNA y de igual manera, su prevalencia y los factores predisponentes para la aparición de esta patología. Principalmente la insulinoresistencia es de gran importancia para el desarrollo y progreso de esta enfermedad, que hoy en día se ha convertido en una de las más frecuentes, debido al aumento indiscriminado de la ingesta de alimentos grasos no saturados, la obesidad y un mal estilo de vida, como el sedentarismo.

Es por ello que hay que recalcar el gran valor de la IR como factor predisponente de esta enfermedad y junto a una explicación exhaustiva de su patogenia explicar la importancia de esta, sin dejar a un lado los factores ambientales y familiares que también son indispensables como predictores de HGNA.

Es muy importante conocer detalladamente sobre HGNA, puesto que al ser tan frecuente en países desarrollados y en vías de desarrollo, puede tener un gran impacto en la sociedad, ya que su evolución es sin duda de gran valor al ser una patología que puede evolucionar en los peores escenarios a una cirrosis o un hepatocarcinoma. Hay que tener precaución sobre esta enfermedad, ya al conocer con más detalle su patogenia, habrá como prevenirla o tratarla de mejor manera para evitar mayores porcentajes de morbimortalidades a nivel mundial que hoy en día se reportan.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Relacionar la Insulinorresistencia en pacientes con Hígado Graso no Alcohólico.

Objetivos Específicos:

- Determinar la prevalencia de la insulinorresistencia en individuos con HGNA.
- Estudiar la fisiopatología de la insulinorresistencia en pacientes con HGNA.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿CUÁL ES LA RELACION DE LA INSULINORRESITENCIA EN PACIENTES CON HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO?

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios de Inclusión y Exclusión.

Criterios de inclusión:

- Estudios de revistas científicas de pacientes con un diagnóstico de HGNA mediante laboratorio, ecografía o biopsia hepática, que este comprobado el no consumo de bebidas alcohólicas.
- Temas de revista científicas que estudien a pacientes de cualquier sexo.
- Revistas científicas que estudien a poblaciones de cualquier edad, principalmente adultos mayores.
- Bases de datos de 5 años de relevancia.

Criterios de exclusión:

- Se excluyeron trabajos de revisión con falta de base científica.
- +Bases de datos que se estudien en aquellas personas con otras enfermedades hepáticas (virales) asociadas a HGNA.
- Revistas científicas en los cuales se basan en el uso de fármacos que puedan afectar la función hepática en pacientes con HGNA.

Estrategia de Búsqueda:

Se llevó a cabo una recolección de datos por medio de un sondeo de información que se obtuvo mediante bases de datos privadas como NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE (NEJM), PubMed, MedLine, Elsevier, The Lancet y en bases de datos gratuitas como google académico. Información recolectada con un tiempo figurado de 5 años de antigüedad.

Se analizó de igual manera en conjunto con las bases de datos antes descritas, manuales y consensos, que fueron útiles para una guía adecuada para llegar a un objetivo en común de este trabajo de revisión bibliográfica.

Términos de la búsqueda o palabras clave.

Se utilizó ejemplos de búsqueda mediante descriptores de la salud como MeSh, DeCs, PubMed, Pub Med central: se incluyeron insulinoresistencia en HGNA, lipotoxicidad, inflamación, B-oxidación, factores de necrosis tumoral. En conjunto, también dentro de la EHGNA, se incluyó términos generales para la búsqueda como su prevalencia, fisiopatología y evolución de la enfermedad.

Idioma.

Se utilizaron bibliografías en idioma español e inglés.

Diseño del estudio:

Se incluyeron estudios con un diseño tipo descriptivo, observacional, retrospectivo y prospectivo.

Tipo de publicación: Primarias, secundarias y terciarias.

Este trabajo tendrá un tipo de publicación terciaria, ya que se citará publicaciones científicas para extender conocimiento acerca el tema, es decir, será una revisión narrativa o bibliográfica sobre un tema específico, en este caso, la relación de la insulinoresistencia en pacientes con HGNA.

Síntesis y presentación de los resultados:

Se realizará la síntesis de los múltiples artículos que se hayan buscado según el método PRISMA, en donde tras la realización de un flujograma, se marcará el número de artículos que se obtuvieron, después de una revisión exhaustiva se excluirán los artículos que no cuenten con calidad científica y con las características que este trabajo solicita, hasta llegar a un número reducido y que sea necesario y que cuente con ciertos artículos científicos que sirvan para el desarrollos de este proyecto.

Para la presentación de resultados se realizarán cuadros tipo de resumen que consten de variables tales como: tipo de estudio que se realizó, prevalencia de HGNA, la relación que presenta la IR con HGNA, objetivos planteados, resultados obtenidos y conclusión de su estudio. Con esto se podrá corroborar

según análisis de cada estudio, llegar a una conclusión general que sirva para detallar de mejor manera el tema planteado.

Argumentación Crítica de los resultados:

De acuerdo a la información que se sustrajo de diferentes fuentes, se utilizó de forma predominante un diseño descriptivo-observacional, al igual que retrospectivos, analizados en diferentes instituciones como estudios de campo.

Se presentó sesgos de información ya que la recolección de datos en algunos estudios variaba según el país en donde se realizaba dicha investigación, ya que, en este caso, se sabe que la prevalencia de HGNA puede variar según la región. Las limitantes más importantes fueron la generalización en ciertos estudios, falta de artículos específicos sobre la relación como tal de la insulinoresistencia con HGNA.

MARCO TEORICO

HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (HGNA)

Concepto.

El HGNA es la acumulación excesiva de grasa en el hígado en ausencia de un consumo importante de alcohol (en hombres no mayor a 30 g día y en mujeres 20g día) y por otras causas de esteatosis hepática secundaria (hepatitis, lipodistrofia, medicamentos, fallo hepático agudo, etc). También se define como un contenido de triglicéridos intrahepáticos superior al 5,56% mg de grasa sobre 100mg de tejido hepático (2).

En los últimos años, el hígado graso no alcohólico (HGNA) se ha convertido en un importante problema de salud pública en países desarrollados y en vías de desarrollo y se relaciona con la esteatohepatitis, cirrosis hepática y hepatocarcinoma, de igual manera con la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y síndrome metabólico (SM). También se encuentra en menor prevalencia en personas no obesas y sin comorbilidades como la diabetes (1,7).

Epidemiología.

HGNA es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en países desarrollados y en vías de desarrollo. Es difícil determinar la verdadera prevalencia, sobre todo por un difícil acceso a su diagnóstico preciso, que se basa en biopsia hepática y resonancia magnética (2,6).

La prevalencia de HGNA puede ir entre un 20 al 40% a nivel global, dependiendo de la región. Se puede elevar hasta un 60 al 90% en personas obesas, con DM2 o SM. En personas delgadas se estima un 12% aproximadamente de padecer HGNA (2,6).

Hay discrepancia entre estudios al determinar el sexo predominante para HGNA, aunque se habla que afecta por igual a hombres y mujeres en algunas investigaciones. En otras se revela una mayor predisposición para presentar esta enfermedad en el sexo masculino con una relación 2/1 al sexo femenino, esto debido a un posible efecto protector hepático de los estrógenos, que facilita la

función de la insulina. En otras palabras, los estrógenos protegen, pero los andrógenos realizan una tarea negativa al agravar el HGNA (7)

Factores de riesgo de HGNA.

El HGNA se reconoce como un factor de riesgo de insulinorresistencia (IR), DM2 y de enfermedad cardiovascular. Es por ello, que presenta mayor riesgo de morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular que por hepatopatía crónica. Existe una asociación significativa entre el aumento de grasa corporal y la IR. Lo importante de este punto, es la localización de grasa en distintos tejidos (subcutánea, visceral y/o hepática), lo que conlleva a un proceso inflamatorio crónico e IR (1,7).

La causa inicial del desarrollo del HGNA primario es la IR que se asocia a un exceso de depósitos de grasa corporal (6,7).

Pueden interferir factores genéticos y metabólicos, siendo la obesidad, DM2 y el SM los más importantes. La mayoría de pacientes con esta enfermedad no presentan un factor genético que sea identificable (9).

Factores genéticos.

Estudios polimorfo genéticos han manifestado 2 fenotipos diferentes, uno con tendencia a desarrollar enfermedad hepática crónica, el otro y el cual es el más importantes por presentar resistencia a la insulina (9).

Factores metabólicos.

La mayor parte de personas que presentan HGNA, no tienen un componente genético, por lo tanto, se le confiere bases metabólicas, denominada también como HGNA metabólico. En estos pacientes, la acumulación de triglicéridos intrahepáticos es consecuencia de una ingesta excesiva de calorías que se asocia al incremento de grasa corporal depositada en tejidos: subcutáneo, visceral y hepático. Junto al aumento de grasa corporal, surge la IR, que facilitará la acumulación de grasa hepática. (12,13).

INSULINA.

La insulina es una hormona proteica que consta de 51 aminoácidos(aa) divididas en 2 cadenas alfa y beta (21 aa y 30 aa respectivamente) sintetizada en los islotes de Langerhas de las células beta pancreáticas. Además, la insulina es una hormona anabólica que tiene como función el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y grasas y mantener una euglucemia. La secreción de insulina esta modulada por la ingesta de alimentos que se lleva a cabo de forma pulsátil y bifásica. Consta de 2 fases: la primera fase se inicia en el primer minuto luego del consumo de alimentos y presenta una elevación máxima de secreción de insulina a los 3-5 minutos, con una duración de 10 minutos aproximadamente. La segunda fase consta desde los 10 minutos posteriores de la ingesta de alimentos. El tiempo que esta dura es proporcional al tiempo que permanezca los niveles de glucosa elevados (2 horas aproximadamente). Además, la insulina es una hormona anabólica que tiene como función el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y grasas y mantener una euglucemia.

También sus principales funciones son: y el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno en el tejido adiposo, muscular y hepático al existir hiperglucemia, como manera de reservorio para su posterior utilización como fuente de energía.

INSULINORRESISTENCIA.

Concepto.

La insulinorresistencia se define como un trastorno metabólico caracterizado por una respuesta disminuida en los tejidos periféricos (adiposo, muscular y hepático) a la acción o efecto biológico de la insulina (14).

La resistencia a la insulina provoca una disminución de la captación de glucosa al tejido muscular y adiposo. También disminuye la producción de glucógeno hepático y aumenta la producción y secreción hepática de glucosa, provocando la hiperglucemia. Este proceso lleva a un hiperinsulinismo compensatorio (incremento de insulina de las células β del páncreas para compensar los niveles séricos de glucosa circulante que se encuentran elevados) lo que constituye la característica bioquímica principal de la IR (15).

La Insulinorresistencia (IR) presenta una gran relación con HGNA y ha sido estudiada principalmente en pacientes con obesidad, SM y DM2, indicando que el aumento de la grasa hepática es un factor de riesgo independiente de la IR, DM2 y enfermedades cardiovasculares (15).

Epidemiología

La prevalencia de la IR en la población general por el momento es desconocida, debido a que la mayoría de los casos es asintomática y su diagnóstico se realiza mediante estudios que no son de rutina como el *clamp euglucémico-hiperinsulinemia-hiperglucemia*, que es el gold estándar para la determinación de IR, aunque hoy en día se utiliza otros métodos diagnósticos, no comunes pero si importantes para la realización en la práctica clínica e investigativa como el *HOMA-IR* o *QUICKI* (*Quantitative Insuline Check Index*) (8).

Se estima una prevalencia aproximada del 3 al 10 % en individuos aparentemente sanos. Esta cifra se eleva en personas que tienen algún componente del síndrome metabólico, principalmente la obesidad y la intolerancia a la glucosa (8).

El 25 % de la población mundial presenta síndrome metabólico y una elevada proporción de las personas que lo padecen tienen IR. De igual manera mediante el índice HOMA-IR en estudios en pacientes con HGNA se obtiene una respuesta al índice de IR, confieren porcentajes aproximados de un 60 al 85% en todo paciente con HGNA. (8).

Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina.

1. Clamp hiperinsulinémico y clamp hiperglucémico.

Propuesta por DeFrozo en el año 1979. Hoy en día es el gold estándar para el diagnóstico de IR. es una técnica compleja e invasiva por lo que no cuenta con aplicación clínica, pero es utilizada principalmente para trabajos amplios de investigación, ya que permite conocer la sensibilidad tisular a la insulina hepática y muscular, y de igual manera la respuesta de las células beta a la glucosa (8)

Al hablar del clamp Hiperinsulinémico el cual se basa en que la concentración constante de hiperinsulinemia y la cantidad de glucosa que es captada por los tejidos insulino dependientes, deberá ser proporcional a la tasa de infusión de

glucosa exógena que es necesaria para mantener la concentración de glucosa circulante. Método que se requiere canalizar a un paciente e infundir insulina y glucosa por 2 vías, una ante cubital y radial. Con un periodo de por lo mínimo 30 minutos (8).

El clamp Hiperglucémico, permite medir la respuesta pancreática en condiciones de hiperglucemia. Tiene como objetivo aumentar las concentraciones de glucosa a un promedio de 125mg/dl y mantenerla por un periodo de 2 horas. Aquí el páncreas es sometido a un trabajo extra, lo que permitirá evaluar la secreción bifásica de la insulina. Si existe una alteración en la primera fase que consta hasta los 10 minutos será un reflejo de un fallo de secreción por medio de las células beta (8).

2. HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment)

Modelo propuesto por Mathew en 1985. En la actualidad es el método más utilizado para diagnóstica IR, al ser mínimamente invasivo y poco complejo (8).

Este método estudia la interacción entre la función celular Beta del páncreas y la sensibilidad a la insulina, llevando a cabo una ecuación matemática que consta de la concentración de insulina y glucosa plasmática en ayuno (8).

*HOMA-IR= insulina plasmática en ayuno (μ U/ml) * glucosa plasmática en ayuno (mmol/L) / 22.5*

Se puede diagnosticar IR cuando existe valores de $\geq 2.5 \pm 0.5$, siendo mayor cuando existen pacientes con comorbilidades como la obesidad, SM según criterios de la ADA o la edad, en donde puede llegar a una cifra ≥ 3 (8).

Se utiliza 3 determinaciones de insulinemia y glucemia con intervalos de 5 minutos, las cuales se promedian y se las aplica a la fórmula HOMA(8).

Se explica la toma cada 5 minutos ya que en condiciones basales la insulinemia se mantiene con una liberación mínima con pulsos de secreción de aproximadamente 4 minutos, lo que provoca que, al aplicar esta fórmula con una sola toma, se modificarían los resultados (8).

Patogenia de la insulinoresistencia y su relación con HGNA.

Teoría del doble impacto o de 2 golpes.

Se hablará sobre la teoría del doble impacto. Comienza con la acumulación de grasa en el hígado, el “primer golpe o impacto”, este lleva a un estrés oxidativo, el “segundo golpe” lo que provocaría la inflamación del hígado (7,12).

El primer impacto implica a la IR como causa principal de la acumulación excesiva de grasa hepática. Se basa en la incapacidad de la insulina para realizar sus funciones biológicas en el adipocito, lo que favorece la lipólisis (7,12).

Cuando se produce la lipólisis, existe liberación de ácidos grasos libres (AGL) al plasma lo que condiciona mayor aflujo de AGL al hepatocito. Los (AGL) inducen algunas lipogénasas microsomas que llevan a la producción de radicales libres, las cuales serían hepatotóxicas y conducirían a la inflamación hepática (7). Todos estos factores mencionados, contribuyen al acúmulo excesivo de triglicéridos intrahepáticos (12).

El segundo impacto iniciaría como una consecuencia de las concentraciones elevadas de ácidos grasos libres intrahepáticos, es decir, la acumulación de grasa en el hepatocito ocasionará diversos cambios a nivel mitocondrial de los mismos, produciendo estrés oxidativo y peroxidación lipídica, a través del incremento en el flujo de electrones a la cadena respiratoria mitocondrial, aumentando la producción de radicales libres de oxígeno (RLO) que sería el causante de las lesiones inflamatorias en el HGNA (7,12).

Descripción detallada del proceso fisiopatológico en cuanto a la relación de la IR con HGNA.

Lipotoxicidad.

El tejido adiposo es un reservorio fisiológico de ácidos grasos. Cuando este sobrepasa la capacidad de almacenamiento, las funciones endocrinas de los tejidos adiposos se alteran y la consiguiente acumulación de grasa ectópica

conduce a la lipotoxicidad, que promueve la inflamación de bajo grado y la insulinoresistencia en el hígado (7,8,9).

En la actualidad, la lipotoxicidad se considera la fuerza impulsora del mecanismo subyacente a la progresión de la enfermedad desde la esteatosis simple hasta la EHGNA. El hígado graso se puede generar por mecanismos que incluyen: aumento de ácidos grasos libres, aumento de la ingesta de grasas en la dieta, aumento de la lipogénesis, disminución de la oxidación de grasas libres y disminución de la secreción de triglicéridos hepáticos (7,8).

Ácidos grasos libres.

La lesión lipotóxica parece ocurrir debido a niveles excesivos de ácidos grasos libres. Los (AGL) circulantes, que son la principal fuente de acumulación de grasa hepática en HGNA, se derivan principalmente del lipólisis del tejido adiposo y en parte del exceso de lipoproteínas. En el estado de ayuno, los AGL representan un sustrato de combustible principal para todos los tejidos, excepto el cerebro. Las concentraciones plasmáticas de AGL, son altas durante el ayuno, pero disminuyen después de la alimentación, debido a la acción antilipolítica de la insulina (7,25).

En condiciones de Insulinorresistencia, los niveles elevados de AGL son causados por la resistencia a la acción anti-lipolítica de la insulina. La IR juega un papel clave en la lipólisis del tejido adiposo, provocando el tráfico de AGL superfluo y promoviendo el desarrollo de la lipotoxicidad. Además, los AGL interactúan con la insulina, contribuyendo así a la IR. La función antilipolítica se altera en el contexto de la IR, lo que puede facilitar la síntesis de triglicéridos hepáticos. Los AGL depositados en el hígado y en el corazón se conocen como grasa ectópica. La deposición de lípidos hepáticos promueve el desarrollo de HGNA (7, 26).

Ácidos grasos saturados.

En condiciones fisiológicas, los ácidos grasos saturados (AGS) se almacenan como gotitas de lípidos, se transfieren a las mitocondrias para la β -oxidación y se

secretan al plasma sanguíneo como lipoproteínas de muy baja densidad. Los AGS superfluos generan productos intermedios lipotóxicos, como los diacilgliceroles. El contenido diacilglicerol intra hepático se asocia negativamente con la sensibilidad a la insulina hepática en pacientes con HGNA complicado por obesidad (7,8,26).

Triglicéridos.

Los AGL plasmáticos se reabsorben en varios órganos donde, si no se oxidan, se acumulan en forma de triglicéridos y promueven la lipotoxicidad celular y la disfunción mitocondrial. Los triglicéridos son una forma importante de lípidos almacenados en el hígado de los pacientes con HGNA (7).

Inflamación.

Además de la influencia de las anomalías en el metabolismo de los lípidos, las inflamaciones también contribuyen a la IR. Las citocinas pro inflamatorias y los factores de transcripción se expresan en gran medida en el tejido adiposo y el hígado. La obesidad, que es un estado de inflamación crónica de bajo grado y un factor de riesgo de IR y HGNA, es inducida por la sobre nutrición y es una causa principal de disminución de la sensibilidad a la insulina. La obesidad conduce a la acumulación de lípidos y activa las vías de señalización de la c-Jun N-terminal quinasa (JNK) y del factor nuclear-kappa β (NF-K β), que en consecuencia aumentan la producción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral(TNF- α) e interleucina-6(IL-6). Además, varias proteínas derivadas del tejido adiposo, como la adiponectina y la leptina, se consideran vínculos importantes entre la obesidad, la IR y los trastornos inflamatorios relacionados (7,26,27).

Factor nuclear kappa β (NF-k β).

NF-kB es un factor de transcripción que participa en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, así como en una serie de procesos patológicos, como la inflamación. En condiciones normales, NF-k β se secuestra en el citoplasma y se une a las proteínas I κ β , que luego inhiben la localización nuclear de NF-k β .

La activación de NF- κ β es normalmente moderada, mientras que, en condiciones de IR, su expresión en el hígado y el tejido adiposo aumenta enormemente. El inhibidor del complejo NF- κ β quinasa (IKK) juega un papel importante en la activación de NF- κ β mediante la fosforilación de moléculas inhibitoras (7,26,27).

El complejo IKK, que comprende IKK α e IKK β , se activa en respuesta a la estimulación por estímulos patógenos. Esto induce la fosforilación y degradación del inhibidor α de NF- κ β (I κ B α), exponiendo luego la secuencia de localización nuclear de NF- κ β . Como consecuencia, NF- κ β se trasloca al núcleo, lo que conduce a una regulación positiva de la expresión de genes diana que codifican mediadores inflamatorios, como TNF- α e IL-6. Varias vías de señalización, como la vía IKK β / NF- κ B, están implicadas en la patogénesis de la IR (7,26,27).

Por un lado, la deficiencia de IKK- β en los adipocitos inhibe la expresión inducida por AGL de TNF- α e IL-6, mientras que, por otro lado, la activación de IKK- β previene la expresión de citocinas antiinflamatorias, como la adiponectina. La actividad elevada de NF- κ β en células hepáticas está asociada con IR. (7)

La delección de IKK- β mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Por tanto, los tratamientos que inhiben la vía NF- κ β pueden aliviar la IR. El activador del receptor de NF- κ β (RANKL) regula la sensibilidad a la insulina hepática (7,26,27).

El bloqueo de la señalización de RANKL en los hepatocitos mejora la sensibilidad a la insulina y normaliza las concentraciones de glucosa. RANKL soluble es producido por muchos tejidos, incluido el músculo esquelético, varios tipos de células inmunitarias y el tejido adiposo. RANKL se une a su receptor específico (RANK) en el hígado y activa la vía NF- κ β , que luego aumenta la inflamación local y conduce a IR. Se puede especular que RANKL podría apuntar al hígado como un órgano clave del metabolismo, contribuyendo así a la IR hepática (7,26).

Factor de necrosis tumoral- alfa.

El TNF- α es una citocina proinflamatoria derivada del tejido adiposo. El aumento de la producción de TNF- α es consecuencia de alteraciones metabólicas. Las relaciones entre TNF- α e IR se forman aumentando tanto la lipólisis de adipocitos como la fosforilación de serina / treonina de IRS-1. La IR se ve reforzada por la

neutralización del TNF- α mediada por anticuerpos. La expresión de TNF- α en pacientes con HGNA es mayor que en pacientes con esteatosis simple. La fibrosis más avanzada se acompaña de un aumento de la expresión de TNF- α . Además, el TNF- α reduce la actividad de la proteína quinasa activada por AMP-c, lo que puede contribuir al desarrollo de HGNA (25,28).

Interleucina-6.

La IL-6 es secretada principalmente por el tejido adiposo y se reconoce como un mediador inflamatorio. IL-6 inhibe la lipólisis mediada por insulina en el tejido adiposo blanco y aumenta la liberación de AGL al hígado. En comparación con las personas delgadas, los adolescentes obesos con IR tienen concentraciones de IL-6 en el tejido adiposo más altas que las personas delgadas. Además, IL-6 activa la vía de la NF-k β -JNK-ceramida, que a su vez inhibe la señalización de la insulina y aumenta la transcripción de proteínas gluconeogénicas. JNK existe como isoformas JNK1, 2 y 3, que modulan la producción de citocinas proinflamatorias y apoptosis celular, lo que representa asociaciones con inflamación e IR (25,28).

La supresión de JNK mejora la tolerancia a la glucosa e IR. JNK juega un papel importante en la IR al suprimir la secreción de insulina de las células β pancreáticas a través de estímulos proinflamatorios, como IL-1. La activación excesiva de JNK en tejidos periféricos sensibles a la insulina acelera la IR. La deficiencia de JNK-1 en el tejido adiposo protege contra la esteatosis hepática y mejora la intolerancia a la glucosa, el aclaramiento de insulina y la IR. La inhibición de JNK disminuye la liberación de citocinas proinflamatorias relacionadas con el IR, como el TNF- α (25,28).

RESULTADOS

Dentro de la revisión bibliográfica se hizo una selección de estudios, por medio del método PRISMA. Se identificaron 37.048 artículos inicialmente que contaban con un descriptor de búsqueda de insulinoresistencia, de los cuales 6.950 contaban con algún tipo de relación con HGNA que abarcaban revisiones sistemáticas y estudios de meta análisis con un periodo de antigüedad de 5 años. Se redujo a 157 que cumplían con criterios de inclusión propuesto en este trabajo. Se excluyó citas irrelevantes y literatura gris a través de la lectura teniendo así 95 artículos.

Se culminó con 32 artículos que presentaban bases científicas sólidas necesarias para la realización de este trabajo.

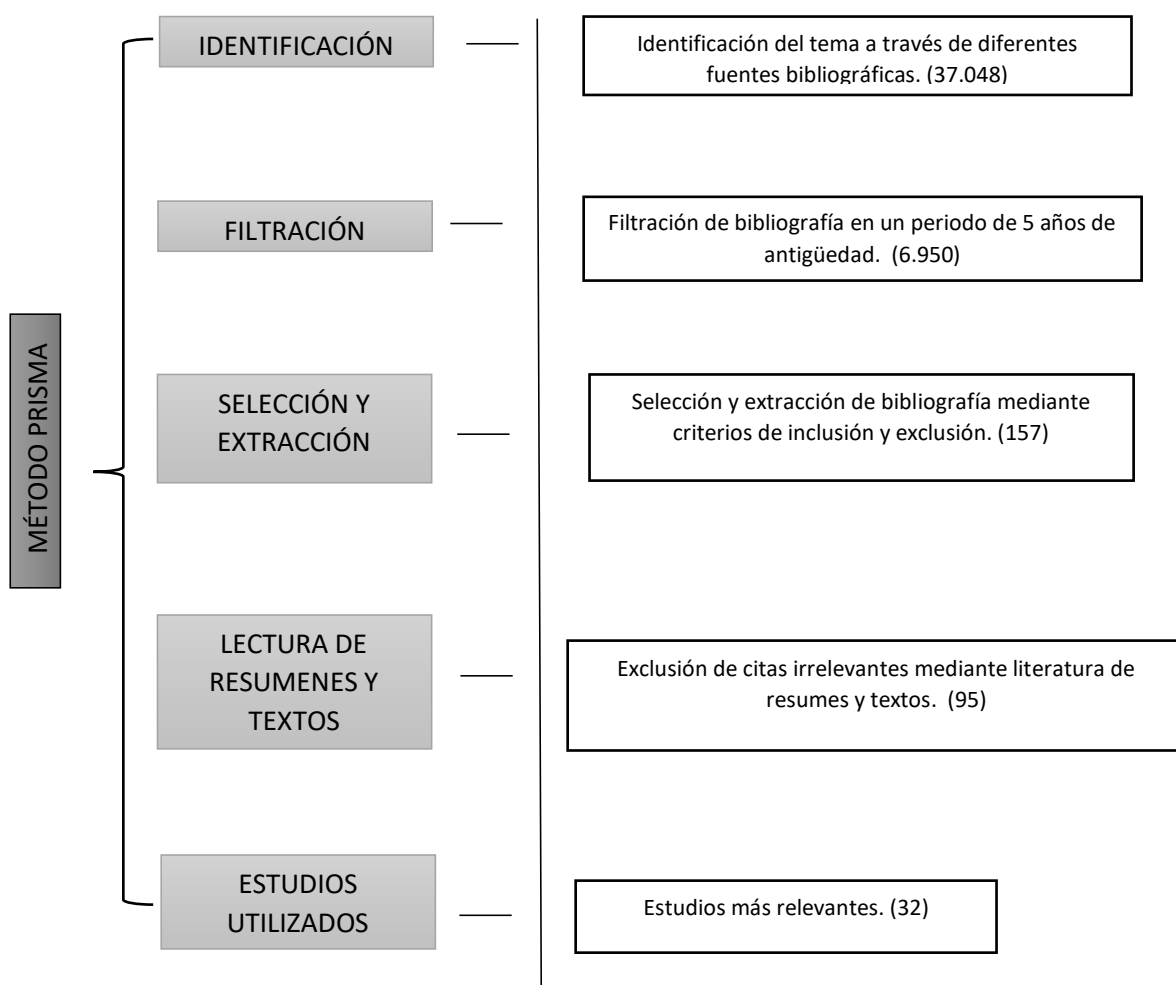


Tabla 1. Flujograma de acuerdo a la organización y estructuración de datos extraídos. Metodología PRISMA.

Se estudió por medio del análisis de cada artículo la prevalencia de HGNA en la población general, las mismas que varían según estudios, por características ya sean regionales o étnicas. También se relaciona al HGNA con la insulinoresistencia y por medio de métodos diagnósticos que realizaron los diversos artículos como el principal que se utiliza en la actualidad para el diagnóstico de IR como es el índice HOMA-IR, se logró tener una aproximación del porcentaje del mismo en la población que padece la enfermedad. Todo depende de los factores asociados, como la obesidad, SM, Hipertrilicidemias, HTA. Anexo 1.

Por parte del departamento de Medicina y Cirugía, en la Universidad Rovira I Virgii, y por el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España, en el año 2015 y en el año 2016, por medio del consenso médico de Gastroenterología de España mediante estudios se obtuvo que a nivel global existe una prevalencia del 25% (1,2). Estas cifras concuerdan con teorías propuestas en otros países europeos, como en Inglaterra, en el Hospital Universitario de Birmingham, en el año 2018 y en Holanda, en el Hospital Universitario de Groningen, recalcan que el porcentaje fluctúa según la región, como en países del occidente, ya que presentan un mayor porcentaje con una media del 30% (18,32). También por medio del índice HOMA-IR, se observó en el estudio de 226 con diagnóstico de HGNA, el mismo que se presentó en un 73%, sumándose a factores de obesidad. En pacientes con un IMC menor a 25 solo el 5% presentaron un índice de HOMA-IR mayor a 2.5. Este resultado concuerda a la mayoría de estudios realizados en Europa, donde confirman la cercana relación de la IR con HGNA, con una prevalencia que rodea un 50 al 75% en pacientes con SM e HGNA (32)

Estas cifras se asemejan a varias investigaciones que se han realizado a nivel mundial. Se puede constatar y confirmar tras el análisis de revisiones narrativas que en el continente asiático, como por ejemplo, en China, en el Hospital de

Segun Anfflied, en Nanchang, en el año 2017 y de igual manera en varios estudios, que fueron obtenidos mediante varias revisiones, en la India, en The Institute of Liver and Digestive Sciences Sitala, en Jagadishpur, Sonarpur, en el año 2019 y en países como Bangladesh, muestran una prevalencia a nivel mundial en un aproximado del 25%, siendo mayor en medio oriente y Sudamérica con una prevalencia del 30 al 35 % y también describe la prevalencia en el continente africano que varía en un 13% (11,20,28). Aquí se evidencia en países asiáticos que la prevalencia de IR medida de igual manera con HOMA-IR en pacientes con HGNA es menor con un 40% aproximadamente y que se encuentra en mayor porcentaje en pacientes femeninos por el sedentarismo que estas presentan. Otro punto que evidencian es el aumento de triglicéridos en un aproximado del 74%, factor que influye en la IR. A medida que aumenta la obesidad o la gravedad de HGNA también aumenta el porcentaje de IR, en estos pacientes se puede observar un aproximado del 85%. Anexo1. (20,28)

En América, principalmente en EEUU y México, son países que presenta un alto índice de obesidad y SM, presentando mayores porcentajes de HGNA. Se estima una prevalencia que alcanza un 40% en la población general y que aumenta según la obesidad del paciente, alcanzado valores de 60 al 90% (13,21).

En países como Cuba, Colombia, Perú, Brasil y Argentina, mediante investigaciones, en hospitales y universidad importantes de cada país, por medio de estudios de meta-análisis, revisiones sistemáticas, prospectivas, dan a conocer la prevalencia en Latinoamérica. Los países Hispanos presentan la mayor prevalencia de HGNA a nivel mundial junto con EEUU en comparación a países del continente europeo, asiático y africano. En los países latinos existe una prevalencia cada vez mucho mayor, pero que en promedio se mantiene un porcentaje del 30 al 40% (8,14,26,27).

En cuanto a relación que presenta el HGNA con la IR, se observó que en los estudios realizados en América, como en el Hospital Hermanos Ameijeiras, en Cuba, en el año 2017, también por parte de revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo y por medio del Hospital Nacional Daniel Alcides, Callao, Perú, en el año 2017, junto a la Sociedad de Gastroenterología del mismo país, en donde hablan sobre la importancia de estudiar el papel de la lipotoxicidad en el

desarrollo de la IR, ya que al existir un deterioro de la señalización de la insulina en el tejido adiposo provocará la lipólisis, con un posterior flujo de ácidos grasos (AG) que se dirigen al hígado lo que promueve la IR hepática, lo que aumenta la lipogénesis de novo y una acumulación de triglicéridos en hígado. También son importantes los factores genéticos y metabólicos que se presentan en pacientes con HGNA (5,6). Al igual que los anteriores estudios, en Cuba se realizó un análisis por medio del índice HOMA-IR, dependiendo de la gravedad de HGNA medida por ecografía hepática la IR varía, pero en medidas generales, la prevalencia de IR en pacientes con HGNA rodea al 70%. Anexo 1. (6)

En el Departamento de Hepatología, en Bangabandhu en el año 2018. Se incluyó a 852 pacientes, en donde se observó que la mayoría de pacientes que presentaron HGNA con relación a IR, eran en pacientes obesos, en un porcentaje del 34,1% (290 pacientes) y en un 65.9% (561 pacientes) no presentaron relación con la IR y en los cuales no presentaban sobrepeso ni obesidad (12,16,28).

Aproximadamente en todos los estudios que valoraron el índice de IR, se observó que en la mitad de todos los pacientes que son resistentes a la insulina no presentaron SM, sin embargo, casi todos los pacientes con SM mostraron insulinoresistencia con un porcentaje que varía según estudios, pero bordea el 85%. Existe una asociación entre HOMA y SM, y de igual manera con HGNA.

DISCUSIÓN

Los hábitos alimenticios, la obesidad, el sedentarismo, factores genéticos, étnicos, la DM2, y SM y uno de los más importantes la insulinoresistencia, son factores para el desarrollo de HGNA.

Los datos obtenidos en la investigación señalan que: los factores de riesgo se relacionan con un progreso temprano de la patología y que depende mucho del factor socioeconómico. En países desarrollados como EEUU, un tercio de la población la padecen y en varios estudios esta se relaciona con la IR, aunque no hay como dejar de un lado a los factores ambientales, y los factores genéticos.

Se ha visto que la población hispana tiene la mayor prevalencia de padecer HGNA con un porcentaje que rodea el 40%. También en algunos estudios se observa que es más frecuente en que en hombres que en mujeres con una relación 2/1, aunque existe discrepancia ya que en estudio de medio oriente y oriente presentan datos, en donde la mujer presenta con mayor porcentaje HGNA y de igual manera IR.

La mayoría de artículos estudiados se habla sobre un gran porcentaje de HGNA en la población y también sobre el enlace que este presenta en su patogenia con la insulinoresistencia. Se basan principalmente en la lipotoxicidad, estrés oxidativo y β -oxidación de ácidos grasos, pasos fundamentales en la aparición de insulinoresistencia.

Existe algunas discrepancias entre artículos ya que se menciona que la IR es fundamental para la fisiopatología de la enfermedad, pero que no debe ser el único factor por el cual nos deberíamos centrar para analizar esta patología y basarnos también en los factores ya antes mencionados. En cambio, otros resaltan que el núcleo fisiopatológico para el desarrollo de HGNA, si es la IR, pero también se puede asociar a su progresión, es decir, una vez que exista la insulinoresistencia, se llevará a cabo una serie de procesos que se explican detalladamente en el desarrollo de este tema y posterior a estos procesos, también la IR aporta al agravamiento de la misma.

También al analizar todos los artículos se pudo observar que la gran mayoría utiliza un método diagnóstico de IR, que es HOMA-IR, esta al valorar la insulina

plasmática y la glucosa plasmática en ayunas, que se obtiene mediante una ecuación matemática el índice de IR. Se observó que en Europa como en América, de todos los pacientes que presentan HGNA la gran mayoría también se acompañan de IR, con un índice mayor a 2,5, con porcentajes de un 60 al 85% dependiendo del grado de obesidad y también del grado de HGNA. Si se acompaña de SM, DM2 , HTA, estos porcentajes podrían llegar hasta un 90%, es por ello, que se requiere una vez diagnosticado HGNA, seguir una pesquisa para la detección de IR, ya que se podría prevenir la progresión de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Dentro del contexto de esta revisión bibliográfica relacionada con la importancia que presenta la resistencia a la insulina con el HGNA y la prevalencia que existe a nivel mundial, se pudo obtener mediante la revisión de artículos los objetivos planteados.

Se observó la prevalencia global que depende de variables como el sobrepeso u obesidad, y también asociadas a un Síndrome Metabólico o Diabetes Mellitus. En pacientes sin factores de riesgo como obesidad, se propuso una prevalencia que se aproxima a un 20 al 40% en adultos, con edades entre 40 a 60 años. En niños también se analizó estudios ya que los mismos también se basan en la obesidad infantil, con un porcentaje del 10% que pueden padecer HGNA. En pacientes obesos a nivel mundial se fijó un porcentaje aproximado de un 60 al 90%. Al tener una íntima relación con la IR, se pudo valorar la gran importancia de ella, ya que se presenta hasta en un 85% en pacientes con HGNA.

Así también se demostró la importancia del papel que tiene la IR para el desarrollo y progreso de la enfermedad, resumiendo la evidencia de que a) la lipotoxicidad promueve la inflamación y la IR, b) la IR agrava la lipotoxicidad y c) la IR y la inflamación van de la mano para la progresión del desarrollo de esta enfermedad.

También es importante tener en cuenta que existen artículos en lo que se trata a esta enfermedad como multifactorial, es decir, la IR no es el único factor que predispone el desarrollo de HGNA, por ello, es importante estudiar los diversos factores de riesgo, para tener un mejor control de esta patología.

Financiamiento y confluencia de intereses

No fue necesario un financiamiento

Conflicto de interés:

El autor no declara conflicto de interés.

ANEXOS.

Tabla 1. Estudios relevantes sobre la prevalencia y la relación del desarrollo de HGNA con IR. Estudio de diagnóstico de IR por medio de índice HOMA-IR. valor aumentado mayor a 2.5.

Autor, año, país	Título de artículo	Tipo de estudio	Prevalencia y relación	Objetivo y Resultado	Conclusión
Yang Yao. Xiangxia Miao, 2019	insulin-like growth factor 1 and non-alcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis	Revisión sistemática y meta-análisis	HGNA presenta una prevalencia del 25 al 30% en el continente Europeo y Asiático, y mediante análisis Menciona la relación entre factor de crecimiento de la insulina-1 (IGF-1) y el HGNA. Donde se estudia mediante HOMA-IR La prevalencia de IR en HGNA que muestran cifras de un aproximado 96% dependiendo de los diversos factores asociados, como obesidad, SM.	Este meta-análisis tuvo como objetivo evaluar sistemáticamente la relación de IGF-1 Y HGNA. Se incluyó 12 artículos con una calidad alta de información. Se obtuvo una población de 1211 pacientes con HGNA y 3839 para controles en edades comprendidas entre 25 años y 75. Los estudios que analizaron el suero extraído de los pacientes para verificar la disminución de IGF-1 en pacientes con HGNA con fibrosis leve o grave. El control que se realizó mediante HOMA-IR en los 1211 que portaron HGNA en su mayoría fue mayor a 2.5. En los pacientes con un IMC de 25 a 29, con SM, se encontró un índice de 2.7 a 3.5. estos pacientes correspondieron al 26 %. La mayoría de pacientes 70% con HGNA fueron pacientes con un IMC mayor a 30. Presentando valores de mayores de 4+-0.5. el 4% de pacientes con HGNA con un IMC de 21 a 30, presentaron valores menores a 2.5 de índice HOMA-IR. Los pacientes sanos que acudieron a control, el resultado fue relativamente bajo, aunque también existió un porcentaje del 6% de pacientes sanos que presentaron un HOMA-IR de 2.5 a 2.8, en ausencia de diabetes o SM.	El estudio indico que el nivel sérico de IGF-1 esta disminuido significativamente en pacientes con HGNA,a comparación de los pacientes sanos que los niveles séricos del mismo se mantienen normales en la mayoría de los casos, lo que sugiere el IGF-1 podría usarse como un bio marcador potencial y una diana terapéutica para HGNA. Además, la IR está involucrada en la regulación baja de la expresión de IGF.1 en pacientes con HGNA.
Mildred Rosario Díaz Morales, Celia Alonso	Sobre las Asociaciones entre el Hígado Graso no	Estudio analítico, trasversal.	La prevalencia del HGNA en la población general se	Su objetivo es Establecer la presencia de IR en pacientes con HGNA.	La aparición de HGNA en una persona obesa

Rodríguez, 2017, la Habana, Cuba	Alcohólico y la Insulinorresistencia		<p>estima entre un 15-30% pero se incrementa de forma alarmante en personas obesas y diabéticos hasta alcanzar un 90%. En México podrían tener 8 de cada 10 adultos con SM algún grado de HGNA. En niños la prevalencia de HGNA es del 3 al 10% pero aumenta según la obesidad con valores de hasta el 53%. En la prevalencia de IR en pacientes con HGNA es de un aproximado 68% y este se incrementa según el grado de obesidad .</p>	<p>Se obtuvo un total de 50 pacientes mayores de 18 años, entre hombres y mujeres, con un diagnóstico previo de HGNA por ecografía o biopsia hepática. Se obtuvieron datos del sexo, etnia, la edad, gravedad de HGNA y otras enfermedades como SM y DM2. La gravedad se realizó mediante ecografía hepática y se categorizo en leve, moderada y grave. Se obtuvo mediciones antropométricas y se realizó el índice IMC. La determinación del metabolismo glucémico se realizó mediante concentraciones séricas de glucosa e insulina en una muestra de sangre, la toma realizada fue en ayunas de 12 horas. La glucosa sérica se codifico con valores normales de menos de 100mg/dl e hiperglucemia con valores mayores a 126mg/dl en ayunas. La insulina se dicotomizó como: hiperinsulinismo en ayunas: Insulina mayor a 18 MUI/mL. Adicionalmente se calculó el índice HOMA-IR. También se refirió como IR a datos mayores de 2.6. Como resultado se obtuvo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sexo: femenino 29 (58%). 2. Etnia: Hispanos y americanos: 38 (76%). 3. Comorbilidades: principalmente HTA, SM y DM2 (70%). 4. Obesidad. Hombres: 42.9% IMC: mayor a 30. Mujeres: 51% IMC mayor a 30. 5. Triglicéridos: mayor a 200. 42%. 6. HOMA-IR. 68% presentaron un índice mayor a 2.6. (HGNA: Leve: 2.9+- 1.5. 	<p>incrementa el riesgo de IR, condición bioquímica primaria para la instauración de SM. Este estudio también sugiere que los pacientes con diagnóstico de HGNA, también deben ser pesquisados para el diagnóstico temprano de IR y también todo paciente con otras enfermedades o alteraciones metabólicas relacionadas con IR se debe investigar la presencia de HGNA para prevenir la progresión de esta enfermedad.</p>
----------------------------------	--------------------------------------	--	---	--	---

				45% Moderada: 5.7 +-1.5. 32% Grave:5.7+- 3. 13%.	
Santiago Sánchez, Leonardo Rojas, Lupita Gonzales.Colombia, 2015	Resistencia a la insulina e Hígado Graso, correlación clínica y pronóstico de la enfermedad.	Estudio Transversal Descriptivo- retrospectivo	El HGNA presenta una prevalencia global aproximada de un 30 a 40% en adultos y hasta un 75% en pacientes obesos y se asocia directamente con dislipidemias y resistencia a la insulina. La prevalencia de IR en pacientes con HGNA, según el análisis que se propuso en este estudio es de un 57% por medio del índice de HOMA-IR.	Determinar la presentación de resistencia a la insulina y su asociación con la enfermedad grasa no alcohólica. se revisaron restrospectivamente las historias clínicas de 162 pacientes con diagnósticos de HGNA. La distribución por género fue un 51,2% para hombres y un 48.8% mujeres con edad promedio de 48.5 años. Dentro de los factores de importancia de resistencia a la insulina que presentaron los 162 pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: dislipidemias con un 39.5%, seguido de obesidad con un 25.3%, HTA con un 21.6%, DM2 con un 17.2% y enfermedad coronaria con un 4.3%. Dentro de los factores de riesgo 28 pacientes presentaron todos los componentes del SM, 7 pacientes presentaron 3 componentes, 6 pacientes presentaron 2 componentes y 23 pacientes presentaron 1 componente. 98 pacientes no tuvieron componentes de SM. Promedio de IMC (28.4) Mediante el estudio HOMA el 57% de los pacientes presentaron un índice HOMA mayor a 3, de los cuales el 49% de 3 a 5 y el 47% mayor a 5.	La dislipidemia continúa siendo el factor de riesgo más importante para la presentación de Hígado graso. El índice de IR tiene una alta asociación con HGNA y se propone su utilización para detección temprana en pacientes con 1 o más factores de SM. Se evidencia la clara relación que presenta paciente con HGNA con la IR, por lo que al momento de realizar el diagnóstico de HGNA es de gran utilidad realizar el índice HOMA-IR, para detectar IR y con esto ayudar a frenar el progreso de la enfermedad.
Golam Azam, Shahinul Alam, 2016, Bangladesh	Insuli Resistance in Nonalcoholi Fatty Liver Disease: Experinece from Bangladesh	Estudio Transversal Descriptivo- retrospectivo, prospectivo	la prevalencia de HGNA se estima en un 20 al 40% dependiendo de la región siendo en Norteamérica y Latinoamérica el mayor porcentaje que varían entre un 30 al 50%. Se estima el afecta al 60-70% de personas diabéticas y con un	Se obtuvo muestras de IMC, colesterol sérico, triglicéridos, glucosa sérica en ayunas. Criterios de SM según índices Asiáticos de Circunferencia de cintura. también se realizó la medición de niveles de insulina.	En conclusión, la IR no es único factor contribuyen en el desarrollo de HGNA. En Balngladesh, se observó que las mujeres presentan mayor porcentaje de HGNA, esto se puede deber a que en estos países las

			<p>porcentaje similar a personas obesas. En Corea, se estima que el 20 al 25% de la población en general presenta un grado de HGNA. En otros países asiáticos, la incidencia y prevalencia de HGNA aumenta con la presencia de la obesidad. La prevalencia de IR en los pacientes estudiados fue de 39.7%</p>	<p>la IR se calculó mediante HOMA-IR, se consideró valor elevado a mayor a 1,8. Se estudió a un total de 219 pacientes con HGNA, de los cuales 83 fueron hombres equivalentes a un 37.9% y 136 fueron mujeres con un 62.1%. La edad media fue de 40.6 años +- 10 años. 58 pacientes (26.1%) eran diabéticos. 58 pacientes (26.1%) eran hipertensos. 163 pacientes (74.8) presentaban hipertrigliceridemia. 139 pacientes (64.1%) tenían SM. IMC menos de 25, fueron 54 pacientes (25.9) El índice HOMA-IR fue normal en 132 pacientes (60.3%) y aumento en 87 pacientes (39.7%). Los hombres se asociaron con menor frecuencia de niveles altos de resistencia a la insulina En pacientes con SM fue más prevalente la resistencia a la insulina con un promedio de 6.4+-1.5. Se reporta que, en pacientes con obesidad, SM, que presentan HGNA puede elevarse este porcentaje a un 85% de presentar IR.</p>	<p>mujeres son amas de casa y existe mayor sedentarismo e índices de obesidad. La IR se encuentra presenta en la gran mayoría de pacientes con HGNA que tengan También obesidad o un criterio de SM. también se asocia mucho a la contribución genética.</p>
--	--	--	---	--	--

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Berlanga, Porras. Papel de las lipasas metabólicas y la lipotoxicidad en el desarrollo de esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica. Elsevier [Internet]. 2015 [citado 22/8/2020]; Available from: <http://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.03.003>
2. Fernandez-Rodriguez. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. Elsevier [Internet]. 2016 [citado 22/8/2020];. Available from: <http://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.003>
3. CASTROS. L, SILVA G. HÿGADO GRASO NO ALCOHÿLICONON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE [Internet]. 2015 [citado 22/8/2020]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.09.006>
4. Graffigna M, Catoira N. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes [Internet]. Scielo.org.ar. 2017 [citado 22/8/2020]. Available from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v54n1/v54n1a05.pdf>
5. Cebreiros I. Valoración de la enfermedad por hígado graso no alcohólico desde el laboratorio clínico. Revista Laboratorio Clínico [Internet]. 2018 [citado 22/8/2020];. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2017.10.004>
6. Díaz Morales M. SOBRE LAS ASOCIACIONES ENTRE EL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y LA INSULINORRESISTENCIA [Internet]. 1st ed. La Habana.: Revista Cubana de alimentación y nutrición; 2017 [cited 22 August 2020]. Available from: <https://www.scielocom/pdfs/revcubalnut/can-2017/can171g.pdf>
7. Chen Z, Yu R, Xiong Y, Du F, Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease [Internet]. 1st ed. Nanchang, China: BioMedCentral; 2017 [cited 22 August 2020]. Available from: <http://DOI 10.1186/s12944-017-0572-9>
8. Montes Teves P. Enfermedad por hígado graso no alcohólico: una epidemia en ascenso [Internet]. Lima, Perú: Sociedad de Gastroenterología del Perú; 2016 [cited 22 August 2020]. Available from: <file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/enfermedad%20de%20higado%20graso%20una%20epidemia%20en%20ascenso.pdf>

9. Beloso C, Pintos M, Perendones M, Mimbacas A. ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: ABORDAJE CLÍNICO Y GENÉTICO PRIMER ESTUDIO NACIONAL. [Internet]. 2nd ed. Montevideo-Uruguay.: Revista Uruguaya De Medicina Interna.; 2020 [cited 22 August 2020]. Available from: [file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/\(8\)enfermedad%20de%20higado%20graso%20no%20alcoholico,%20abordaje%20clinico%20y%20genetico.pdf](file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/(8)enfermedad%20de%20higado%20graso%20no%20alcoholico,%20abordaje%20clinico%20y%20genetico.pdf)
10. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases [Internet]. Chandigarh, India.: Translational Gastroenterology and Hepatology.; 2019 [cited 22 August 2020]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063528/#:~:text=The%20prevalence%20of%20ALD%20is,attributable%20to%20alcohol%20\(101\).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063528/#:~:text=The%20prevalence%20of%20ALD%20is,attributable%20to%20alcohol%20(101).)
11. Yao Y, Miao X, Zhu D, Zhang Y, Song C, Liu K. Insulin-like growth factor-1 and non-alcoholic fatty liver disease: systemic review and meta-analysis [Internet]. 1st ed. China: PubMed; 2019 [cited 22 August 2020]. Available from: <http://file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/1-insulin-like-growth-factor-1-and-non-alcoholic-fatty-liver-disease.pdf>
12. Iam S, Anam K, Islam S, Mustafa G, Al Mamun A, Ahmad N. Clinical, Anthropometric, Biochemical and Histological Character of Nonalcoholic Fatty Liver Disease without Insulin Resistance [Internet]. Bangladesh: Scielo; 2020 [cited 22 August 2020]. Available from: Yao Y, Miao X, Zhu D, Zhang Y, Song C, Liu K. Insulin-like growth factor-1 and non-alcoholic fatty liver disease: systemic review and meta-analysis [Internet]. 1st ed. China: PubMed; 2019 [cited 22 August 2020]. Available from: <http://file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/1-insulin-like-growth-factor-1-and-non-alcoholic-fatty-liver-disease.pdf>
13. Bernal. Reyes R, Narro C, Male Velázquez, Carmona Sánchez. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico [Internet]. 1st ed. México DF.: Revista de Gastroenterología de México; 2019 [cited 22 August 2020]. Available from:

<file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/consenso%20mexicano%20de%20higado%20graso%20no%20alcoholico.pdf>

14. Sarmiento F, Botero V, Angostino D, Delgado L. Enfermedad de Hígado graso no alcohólico: revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica. [Internet]. 1st ed. Buenos Aires, Argentina.: Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España.; 2016 [cited 22 August 2020]. Available from: <file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/consenso%20mexicano%20de%20higado%20graso%20no%20alcoholico.pdf>
15. Salvador A, Graupera I, Caballeria J. Hígado graso no alcohólico: una pandemia poco conocida [Internet]. 1st ed. Barcelona, España Elsevier. : Servei de Medicina Interna,Hospital Vall d. Hebron; 2017 [cited 22 August 2020]. Available from: <file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/HIGADO%20GRASO%20ONO%20ALCOHOLICO%20UNA%20PANDEMIA%20POCO%20CONOCIDA.pdf>
16. lam S, Mustafa G, Alam M, Ahmad N. Insuline resistance in development and progression of nonalcoholic fatty liver disease [Internet]. 1st ed. Bangabandhu: World Journal Of Gastrointestinal Pathophysiology; 2016 [cited 23 August 2020]. Available from: <file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/Insulin%20resistance%20in%20development%20and%20progression%20of%20non%20alcoholic%20fatty%20liver%20disease.pdf>
17. Reenam, S Khan, Fernando Brill. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Internet]. 1st ed. Florida, EEUU: AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES; 2018 [cited 22 August 2020]. Available from: <file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/Modulation%20of%20Insulin%20Resistance%20in%20HGNA.pdf>
18. Gruben N, Shri Sverdlov R, Koonen D. Nonalcoholic fatty liver disease: A main driver of insulin resistance or dangerous liaison [Internet]. 1st ed. Biochimica et Biophysica Acta; 2015 [cited 23 August 2020]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443914002579>

19. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty disease: an expanded review [Internet]. 1st ed. New Haven, United States: World Journal Of Hepatology; 2017 [cited 22 August 2020]. Available from: <http://file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/Non-alcoholic%20fatty%20liver%20disease%20An%20expanded%20review.pdf>
20. Kitade H, Chen G, Ni Y. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments [Internet]. 1st ed. Kanazawa, Japan; 2017 [cited 22 August 2020]. Available from: <file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/Modulation%20of%20Insulin%20Resistance%20in%20HGNA.pdf>
21. Kelly N, Wattacheril J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Evidence-Based Management and Early Recognition of Nonalcoholic Steatohepatitis [Internet]. 1st ed. United States: The Journal for Nurse Practitioners; 2019 [cited 22 August 2020]. Available from: <http://file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/Nonalcoholic%20Fatty%20Liver%20Disease%20Evidence-Based%20Management.pdf>
22. Krabhakaran A, Sasidharan G. Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases in First Degree Relatives of Patients with Nafld [Internet]. 1st ed. Kozhikode, Kerala, India; 2017 [cited 22 August 2020]. Available from: <http://file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/non-alcoholic-fatty-liver-disease-in-first-degree-relatives-of-patients-with-nafld-jcrc-17-020.pdf>
23. Iler de la Fuente R, Fernandez N, Roman D. Nutrición en el Hígado graso no alcohólico [Internet]. 1st ed. Valladolid: Nutrición Clínica en Medicina; 2019 [cited 22 August 2020]. Available from: <file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/nutricion%20en%20pacientes%20con%20higado%20graso%20no%20alcoholico.pdf>
24. Divella R, Mazzocca A, Daniele A. Obesity, Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Adipocytokines Network in Promotion of Cancer. 1st ed. Bary, Italy: IVISPRING, INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL SCIENCES; 2019. Available from: <file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/Obesity.%20Nonalcoholic>

[c%20Fatty%20Liver%20Disease%20and%20adipocytokines%20network%20in%20promotion%20of%20cancer.pdf](#)

25. Caballeria L, Augustin S, Broquetas T. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria [Internet]. 1st ed. Barcelona, España: Med. Clin.; 2019 [cited 22 August 2020]. Available from: [file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/recomendaciones%20para%20la%20deteccion%20diagnostico%20y%20seguimiendo%20de%20paciente%20con%20higado%20graso%20en%20atencion%20primaria.pdf](#)
26. Márquez R, Sbardella V, Viera L. Relación entre adiposidad visceral, circunferencia abdominal e insulinoresistencia en pacientes con hígado graso no alcohólico [Internet]. 1st ed. Caracas, Venezuela.: Revista de la sociedad Venezolana de Gastroenterología; 2015 [cited 22 August 2020]. Available from: [file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/relacion%20entre%20adiposidad%20visceral.%20circunferencia%20abdominal%20e%20insulinoresistencia%20en%20pacientes%20con%20EHGNA.pdf](#)
27. Sánchez S, Rojas L. Resistencia a la insulina e Hígado graso, correlación clínica y pronóstico de la enfermedad. [Internet]. 1st ed. Bogotá, Colombia: Elsevier; 2015 [cited 22 August 2020]. Available from: [file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/RESISTENCIA A LA INSULINA E HIGADO GRASO.pdf](#)
28. Azam G. Insuline Resistance Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Experience From Bangladesh [Internet]. 1st ed. Bangladesh: NWJE; 2016 [cited 22 August 2020]. Available from: [file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/resitence%20insulin%20EHGNA%20experience%20in%20bangladesh.pdf](#)
29. Velázquez M. Tratamiento actual de la enfermedad por Hígado graso no Alcohólico [Internet]. 1st ed. Canadá: Revista Gastroenterología de México; 2018 [cited 23 August 2020]. Available from: [file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/tratameinto%20actual%20de%20EHGNA.pdf](#)

30. Cebreiros I. Valoración de la enfermedad por hígado graso no alcohólico desde el laboratorio clínico [Internet]. 1st ed. Murcia, España: Revista de Laboratorio Clínico; 2017 [cited 22 August 2020]. Available from: <file:///C:/Users/user/Desktop/articulos%20tesis/valoracion%20de%20EHGNA%20desde%20laboratorio%20clinico.pdf>
31. Pérez G. Evaluación no invasiva de fibrosis en pacientes con esteatohepatitis: uso del puntaje de fibrosis en enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) [Internet]. Gastrolat.org. 2015 [citado 23 de Agosto January 2020]. Available from: <http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2014n100006.pdf>
32. S. Khan R, Bril F. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 1st ed. Birmingham, Inglaterra: American Association for the study of liver diseases; 2019.

INFORME FINAL TRABAJO DE TITULACIÓN Santiago toral

INFORME DE ORIGINALIDAD

8% INDICE DE SIMILITUD	9% FUENTES DE INTERNET	3% PUBLICACIONES	2% TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
----------------------------------	----------------------------------	----------------------------	--------------------------------------

FUENTES PRIMARIAS

1	docplayer.es Fuente de Internet	3%
2	R. Bernal-Reyes, G. Castro-Narro, R. Malé-Velázquez, R. Carmona-Sánchez et al. "Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico", <i>Revista de Gastroenterología de México</i> , 2019 Publicación	1%
3	tdx.cat Fuente de Internet	1%
4	allie.dbcls.jp Fuente de Internet	1%
5	Submitted to Universidad Científica del Sur Trabajo del estudiante	1%
6	dspace.esPOCH.edu.ec Fuente de Internet	1%
7	academictree.org Fuente de Internet	1%

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, SANTIAGO PATRICIO TORAL SÁNCHEZ, portador(a) de la cédula de ciudadanía No.0105823439. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "INSULINORRESISTENCIA EN PACIENTES CON HIGADO GRADO NO ALCOHOLICO" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 06 de Noviembre del 2020

F: 

SANTIAGO PATRICIO TORAL SÁNCHEZ
C.I.0105823439