



# **UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

## **UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

### **CARRERA DE MEDICINA**

#### **ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ADULTOS**

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

**AUTOR: HAROLD ALEXSIS MEDINA ALVAREZ**

**DIRECTOR: LCDA. CAREM FRANCELYS PRIETO  
FUENMAYOR, MSG**

**CUENCA - ECUADOR**

**2020**

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

## DEDICATORIA

Dedico con todo mi corazón este logro a mi madre, mi más grande bendición, pues sin ella nada de esto sería posible. Tu cuidado, comprensión y sabiduría a lo largo de mi vida, me ha formado y permitido llegar hasta donde me encuentro. Esta meta cumplida es nuestra, te amo madre.

## RESUMEN

**Antecedentes y Objetivos:** La Esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA), guarda una estrecha relación con varias enfermedades metabólicas, una de las principales, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sin embargo existe escasa información específica sobre la asociación entre EHGNA y DM2.

**Objetivo:** Analizar al esteatosis hepática no alcohólica como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos.

**Métodos:** Para la búsqueda de los estudios se usó términos que incluyen, “Enfermedad del Hígado graso no alcohólico”, “NAFLD” y “diabetes mellitus tipo 2” en estudios publicados entre el año 2015-2020, extraídos de PubMed, NIH y UpToDate. Se aplicaron estrictos criterios de inclusión y exclusión para la selección de la información.

**Resultados:** Se analizaron un total de 10 artículos indexados, publicados en bases de datos científicas.

**Limitaciones:** Problemas de acceso físico a recursos literarios universitarios, información limitada y poca bibliografía actualizada.

**Conclusión:** La enfermedad del hígado graso no alcohólico como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo II se establece en varias investigaciones, la relación entre estas dos patologías también indica que la EHGNA podría ser un predictor temprano de DM2, dicha información podría representarse en el futuro como un pilar fundamental para la prevención en la aparición de DM2.

**Palabras Clave:** Enfermedad del Hígado graso no alcohólico; diabetes mellitus tipo 2; NAFLD; factores de riesgo, Resistencia a la Insulina.

## **SUMMARY**

**Background and objectives:** Nonalcoholic hepatic steatosis (NAFLD) is closely related to several metabolic diseases, one of the main, type 2 diabetes mellitus (DM2), however there is little specific information on the association between NAFLD and DM2.

**Objective:** to analyze non-alcoholic hepatic steatosis as a risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus in adults.

**Methods:** For the search of the studies, terms that include, “Nonalcoholic fatty liver disease”, “NAFLD” and “type 2 diabetes mellitus” are used in studies published between 2015-2020, extracted from PubMed, NIH and UpToDate. Strict inclusion and exclusion criteria were applied for the selection of the information.

**Results:** A total of 10 indexed articles published in scientific databases were analyzed.

**Limitations:** Access problems to university literary resources, limited information and little updated bibliography.

**Conclusion:** Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor for the development of type II diabetes mellitus is established in several investigations, the relationship between these two pathologies also indicates that NAFLD could be an early predictor of DM2, such information could be represented in the future as a fundamental pillar for the prevention in the appearance of DM2.

**Keywords:** Nonalcoholic Fatty Liver Disease; diabetes mellitus type 2; NAFLD; risk factors, Insulin Resistance.

## INDICE

### CONTENIDO

RESUMEN .....	1
SUMMARY .....	2
Introducción .....	4
OBJETIVOS.....	8
Objetivo General .....	8
Objetivos Específicos .....	8
MATERIALES Y MÉTODOS.....	9
Criterios de inclusión del estudio.....	9
Criterios de exclusión del estudio.....	9
Evaluación de riesgo sesgo y limitaciones .....	9
Estrategia de búsqueda .....	10
RESULTADOS .....	12
Descripción de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.....	12
Frecuencia de casos de EHGNA en adultos con diabetes mellitus tipo 2.....	12
Asociación entre la DM2 y la presencia de EHGNA. ....	13
DISCUSION.....	13
LIMITACIONES.....	16
CONCLUSIONES.....	17
Referencias Bibliográficas.....	18
ANEXOS .....	21
Anexo 1.....	21
Anexo 2.....	22

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la causa más común de enfermedad hepática en todo el mundo, con estimaciones de prevalencia que van del 25% al 45% en la mayoría de los estudios, aumentando paralelamente a la de la obesidad y la diabetes. La mayoría de las estimaciones actuales sugieren que el 68% de Los adultos estadounidenses tienen sobrepeso o son obesos; dada esta prevalencia estimada, entre 75 millones y 100 millones de personas en los Estados Unidos probablemente tengan EHGNA (1).

En la actualidad la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se encuentra en aumento en varios países del mundo, en especial afectando a los de ingresos bajos y medios (2). Ya que en los últimos años más de 80% de personas que fallecieron a causa de esta afección se registró en dichos países, en 2012 fue causa directa de 1.5 millones de defunciones a nivel mundial (3). La prevalencia en individuos mayores de 18 años en el 2014 ascendió a 422 millones de casos, por lo que su estudio, tratamiento y prevención se analizan con más frecuencia (4) (5).

La EHGNA y la DM2 se asocian frecuentemente como parte del síndrome metabólico. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica, (NAFLD por sus siglas en inglés) es de alrededor del 70% diagnosticado mediante técnicas de ultrasonido, mientras que ciertos estudios mencionan que, en la población general, la presencia de EHGNA predice el desarrollo de DM2. Es probable que esta asociación resulte de mecanismos patógenos comunes: resistencia a la insulina con hiperinsulinemia compensatoria que progresa a disfunción de células beta y DM2, así como a metabolismo lipídico defectuoso y acumulación de triglicéridos hepáticos. Además, ambas enfermedades contribuyen a aumentar el número y la gravedad de las complicaciones (6).

Aunque la predisposición genética determina en parte la susceptibilidad individual a la DM2, los factores ambientales (por ejemplo, la obesidad, una dieta poco saludable y la inactividad física) contribuyen a los múltiples trastornos patofisiológicos que son responsables de la homeostasis de la glucosa alterada en la DM2. La resistencia a la insulina y el deterioro de la secreción de insulina siguen siendo los defectos centrales en la DM2, pero al menos otras seis

anomalías fisiopatológicas contribuyen a la desregulación del metabolismo de la glucosa (7) (8).

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es un espectro clínico-patológico de la enfermedad hepática que van desde la esteatosis aislada, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés) y la fibrosis hasta cirrosis. La EHGNA se define como el desarrollo de esteatosis en > 5% de los hepatocitos identificados ya sea histológica o radiológicamente, en ausencia de causas secundarias como la viral hepatitis, alcoholismo o enfermedades hereditarias del hígado (9). Debido al rápido aumento de las tasas de obesidad y diabetes mellitus tipo II, EHGNA es ahora la forma más común de enfermedad hepática crónica en países desarrollados, lo que supone una carga significativa para los sistemas sanitarios de todo el mundo (10).

La fisiopatología de la EHGNA es compleja y probablemente implica múltiples mecanismos concurrentes. Una de las muchas funciones del hígado es producir glucosa plasmática en ayunas a través de gluconeogénesis y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que contiene la mayor parte de triglicéridos séricos medibles (11). En individuos sanos, la insulina suprime los ácidos grasos libres (FFA) a partir de tejido adiposo periférico y producción de novo de VLDL hepáticas. Los individuos obesos tienen un aumento del tejido adiposo visceral que conduce a entre muchos otros efectos deletéreos, la resistencia a la insulina y la subsiguiente hiperinsulinemia, que aumenta los AGL circulantes, la producción de VLDL hepática y gluconeogénesis (9).

La adiposidad visceral también aumenta los AGL en sangre portal que drenan al hígado. La combinación de estos mecanismos da como resultado un exceso de esteatosis hepática (11). La esteatosis progresiva puede producir lipotoxicidad hepatocelular a través del estrés oxidativo celular y orgánulo; El estrés del retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial impulsan la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que lleva a la hinchazón hepática, la inflamación y la muerte celular por apoptosis (12). Esto da lugar a la esteatohepatitis no alcohólica, donde la producción de citocinas proinflamatorias provoca la infiltración de macrófagos en el hígado y la activación de Kupffer y células estrelladas hepáticas (HSC). Las células de Kupffer son macrófagos

hepáticos especializados que reclutan aún más macrófagos periféricos, células T y neutrófilos para regular al alza la hepatotoxicidad observada en NASH . Las HSC son miofibroblastos en el hígado que proliferan en respuesta al TNF-alfa, IL-1beta y otras citocinas proinflamatorias para secretar proteínas de la matriz extracelular que conducen a una fibrosis progresiva y finalmente a la cirrosis (12).

La etiología y los mecanismos que intervienen en la aparición de la enfermedad no son bien conocidos, pero se acepta una serie de condiciones asociadas (factores de riesgo). Entre ellas figuran pertenecer al sexo femenino (65-83%), la obesidad (69-100%), la diabetes mellitus tipo 2 (36-75%) y la hiperlipemia (20-81%). (13)

Los datos de los múltiples estudios grandes disponibles, documentan que EHGNA, diagnosticada ya sea por ecografía o enzimas hepáticas elevadas, predice un mayor riesgo de DM2 independientemente de la edad y el grado de obesidad. Estos resultados plantean la cuestión de si la presencia de EHGNA debe utilizarse en la clínica práctica para identificar pacientes en riesgo de DM2. La EHGNA diagnosticada por ecografía predijo la DM2 en todos los estudios (14).

La diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad hepática grasa no alcohólica son altamente prevalentes en la comunidad, y ser consciente de esta asociación, para brindar una terapia adecuada, podría mejorar significativamente el pronóstico de ambas afecciones, lo que también reducirá la carga de los servicios nacionales de salud. (15) (16).

La EHGNA incluye la esteatosis hepática simple con un curso estable, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la fibrosis. El cribado se debe hacer en niños mayores de 10 años con obesidad (índice de masa corporal (IMC) percentil  $\geq 95$  o sobrepeso (IMC percentil  $\geq 85$ ) con factores de riesgo asociado (obesidad central, síndrome metabólico, diabetes mellitus, resistencia a la insulina o asociación familiar), por medio de la determinación de transaminasas y ecografía abdominal. El tratamiento en edad pediátrica debe basarse en recomendaciones dietéticas y de ejercicio físico; las medidas farmacológicas utilizadas en adultos no están recomendadas por la escasez de evidencia disponible (17).

La inactividad física y la dieta hipercalórica/ desequilibrada juegan un rol clave como factores predisponentes de la EHGNA y otras patologías crónicas. Las recomendaciones para la prevención y tratamiento, en cada etapa de progresión de la enfermedad, deben involucrar cambios de estilo de vida, especialmente vinculados a la dieta y el ejercicio físico. La adecuada planificación, educación y evaluación de la alimentación y actividad física será condicionante para el éxito y adherencia de las intervenciones. La consideración de terapia farmacológica puede ser una alternativa razonable en circunstancias clínicas que lo ameriten (18).

Cabe mencionar que la enfermedad hepática grasa no alcohólica era una patología poco nombrada hace mucho tiempo, pero en el presente es reconocida como la hepatopatía crónica más común en Estados Unidos, América del Sur, Europa, entre otros. Ante la información expuesta sobre ambas patologías, la relación que guardan sumando las complicaciones de cada una de ellas de forma individual y combinada, se realiza esta investigación.

Como punto de partida para la revisión se formula la pregunta de investigación siguiendo el método PICO

<b>P</b>	<b>pacientes adultos (mayores a 18 años)</b>
<b>I</b>	Pacientes con esteatosis hepática no alcohólica
<b>C</b>	Individuos con y sin diabetes mellitus tipo 2
<b>O</b>	Estudios que informen sobre la asociación entre esteatosis hepática no alcohólica y diabetes mellitus tipo 2

¿Es la esteatosis hepática no alcohólica un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Analizar la esteatosis hepática no alcohólica como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos.

### **Objetivos Específicos**

- Describir a la esteatosis hepática no alcohólica mediante revisión de artículos científicos.
- Determinar la frecuencia de casos de enfermedad hepática grasa no alcohólica en adultos con diabetes mellitus tipo 2 establecidas en artículos científicos.
- Establecer la asociación entre la diabetes mellitus y la presencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica a través de revisión de bibliografía actualizada.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Criterios de inclusión del estudio**

Estudios que reporten la asociación entre EHGNA y diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos (mayores a 18 años), y disponibilidad de datos clínicos y de exploración relevantes.

### **Criterios de exclusión del estudio**

Los criterios de exclusión para la revisión sistematizada fueron los siguientes:

El estudio no identificó pacientes con NAFLD; el estudio se realizó en una población pediátrica (<18 años); el estudio no excluyó otras causas de enfermedad hepática, como la hepatitis viral B y C (VHB/VHC); el estudio no informó la detección de exceso de consumo de alcohol; el estudio informó diabetes tipo 1, el estudio no fue publicado en los idiomas inglés o español.

### **Evaluación de riesgo sesgo y limitaciones**

A continuación se exponen los potenciales estudios que presentaron posibles sesgos y limitaciones, dentro de los más relevantes tenemos a Ekstedt et al (19), donde, el 41 % de participantes con EHGNA que presentaron progresión en la etapa de fibrosis, y ya que el cambio de la fibrosis a lo largo del tiempo se limitó a este pequeño grupo pequeño de pacientes que ya se habían sometido a biopsias secuenciales debido a indicaciones clínicas lo que podría sesgar los resultados hacia pacientes con enfermedades más graves o enfermedad atípica, por lo que resulta difícil comparar estos resultados con los de otros estudios. Uno de los hallazgos principales del estudio fue la presencia o desarrollo de DM2 en pacientes con EHGNA, sin embargo, estos resultados podrían presentar sesgos debido a que no se realizó el diagnóstico de DM2 en cada uno de los participantes al inicio del estudio.

Mientras que en el análisis de Sung et al (20), expusieron dentro de sus limitaciones, que el uso de la ecografía se considera razonablemente precisa, pero no puede identificar la infiltración grasa del hígado por debajo del umbral del 30%, . En particular, no tenían información sobre la seguridad intra o interobservador de los exámenes. Aun así, los exámenes fueron ejecutados e interpretados por radiólogos experimentados que evaluaron imágenes de eco en

vivo utilizando técnicas y criterios ampliamente establecidos. En segundo plano, la ingesta de alcohol, una causa común de enfermedad del hígado graso en los hombres, fue informada por los mismos participantes, tomando en cuenta esta situación podría haber sido subestimado los informes verdaderos. Pero inicialmente se eliminó a los participantes con niveles séricos de GGT > 100 U/L, un marcador de consumo de alcohol de uso habitual (21).

En tercer lugar, el sesgo de la pérdida del seguimiento puede haber alterado los resultados. Los participantes no incluidos en el análisis (n = 8.066) eran mayores y tenían perfiles metabólicos poco favorables al empezar del estudio que los de la cohorte analítica. Esta pérdida de seguimiento de los participantes de riesgo alto probablemente daría lugar a un sesgo conservador y una subestimación posterior del riesgo. Por último, los participantes fueron autoseleccionados, por lo que este estudio puede mostrar sesgo de selección de participantes (21).

El reporte de Younossi et al (22), menciona que una limitación significativa del estudio es la precisión condicionada de la ecografía utilizada para establecer el diagnóstico de EHGNA. Es cierto para los pacientes que tienen esteatosis hepática menos que moderada-grave (<25%) según lo determinado por ecografía. En estos casos, otras modalidades, como la resonancia magnética o la espectroscopia de resonancia magnética de protones (1H-MRS), pueden ser más precisas para detectar cantidades más pequeñas de esteatosis hepática. De hecho, el grupo de pacientes con esteatosis leve puede ser una proporción importante de pacientes con hígado graso no alcohólico delgado, grupo que no se incluyó en el estudio debido a la imprecisión de la ecografía en este rango. Además, el estudio actual podría haberse beneficiado de las pruebas de laboratorio de seguimiento, que podrían ayudar a evaluar la historia natural de EHGNA a nivel de población (23).

### **Estrategia de búsqueda**

Se realizó una revisión sistematizada de la literatura en bases de datos de PubMed, NIH y google académico, de artículos relevantes publicados entre los años 2015 – 2020, estudios prospectivos o retrospectivos, longitudinales observacionales, con restricción de idioma español e inglés. Se incluyó términos verificados a través de MeSH y DeCS de vocabulario controlado, los cuales serán, “Enfermedad del Hígado graso no alcohólico” y “factores de riesgo” y “diabetes mellitus” o “diabetes mellitus tipo 2”, “Non alcoholic Fatty Liver Disease”, “Nonalcoholic Fatty Liver Disease”, “Fatty Liver, Nonalcoholic”, “Liver,

Nonalcoholic Fatty” o “NAFLD” y “risk” y “Diabetes Mellitus, Type II”, “Type 2 Diabetes Mellitus” o “Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent”.

## **RESULTADOS**

Para realizar el análisis, se ejecutó una búsqueda en bases de datos científicas con los términos de búsqueda ya descritos, donde se identificaron un total de 150 artículos y posteriormente la selección se realizó descartando los duplicados en primera instancia, se continuo con clasificación de acuerdo a la relevancia de cada estudio, y basándose en los resúmenes y títulos se obtuvieron un total de 50 estudios, los mismos que se revisaron por completo y se descartaron 20 investigaciones, por último aplicando criterios de inclusión y exclusión se incluyeron 10 artículos, todo este proceso se plasmó siguiendo los lineamientos para revisiones sistematizadas de acuerdo al método prisma, dirigirse a anexo 1.

De la selección de estudios para su análisis se extrajo datos como: título de la investigación, tipo de estudio, autores y año en el que se realizó, muestra, y los hallazgos que se encontraron en los mismos. Las variables bibliométricas mencionadas se organizaron en un cuadro de contenidos, esta información se expone en el anexo 2.

### **Descripción de la enfermedad hepática grasa no alcohólica**

LA EHGNA consiste de varias etapas, ya sea desde nivel simple hasta una esteatohepatitis y finalmente en una enfermedad hepática en etapa terminal crónica. Esta enfermedad se desarrolla por numerosas razones las principales son, obesidad, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, y los componentes del síndrome metabólico, también se estudia la participación de la microbiota intestinal por una alteración del equilibrio llamada disbiosis, varios artículos señalan el creciente casos de EHGNA y su presencia en individuos más jóvenes (11). El diagnóstico definitivo se lo realiza mediante biopsia hepática o por métodos menos invasivos como la ecografía con el inconveniente de que no detecta grados iniciales de la enfermedad y es un examen técnico dependiente. Se vio que, factores como la raza, el sexo y la edad influyen en la aparición de la EHGNA (24).

### **Frecuencia de casos de EHGNA en adultos con diabetes mellitus tipo 2**

La frecuencia de la aparición de casos de enfermedad hepática grasa no alcohólica en pacientes con DM2 es variable, sin embargo, en varios estudios en

los que se dio seguimiento a pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2, concluyeron que, aquellos con esta patología presentaban o desarrollaron esteatosis hepática no alcohólica en un porcentaje más elevado en comparación con el grupo de pacientes que no padecía de DM2 (24) (25).

### **Asociación entre la DM2 y la presencia de EHGNA.**

Los diferentes estudios que reportaron resultados para la asociación entre estas dos patologías, fueron prospectivos en tiempo y usaron varios controles, medidas, y escalas para poder identificar la relación que guardan la EHGNA y la DM2, es así que Chang et al, en su estudio de cohorte de enfermedad del hígado graso no alcohólico, puntuación de fibrosis NAFLD y riesgo de diabetes incidental. Se notó la elevación de la presentación de diabetes mellitus en pacientes con EHGNA y más aún si presentaban aumento en las puntuaciones de fibrosis hepáticas (26), un diferente estudio longitudinal incluyó 33 investigaciones, al comparar a los pacientes con EHGNA con los que no la padecían, el riesgo combinado fue de 2.17 (IC del 95%: 1,77, 2,65) para presentar DM2 (27). Combinando diferentes métodos y análisis se obtuvo resultados semejantes, la EHGNA muestra una fuerte relación con la DM2, incluso como para mencionarla como un factor predictor independiente de diabetes mellitus 2 (21), (28), (29).

### **DISCUSION**

La esteatosis hepática no alcohólica incrementa el riesgo de DM2 a través de varios mecanismos biológicos, con una característica fundamental desarrollado por la resistencia a la insulina, que son defectos fisiopatológicos clave en la DM2 (30). Una acumulación o depósito de ácidos grasos libres en los hepatocitos altera la fosforilación de tirosina del sustrato del receptor de insulina 2 y aumenta, paralelamente, la actividad de la proteína quinasa C; ambas modificaciones dan como resultado una señalización alterada de la insulina de los hepatocitos y resistencia a la insulina hepática. Agregado a esto, las vías que implican citosinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) -6, IL -1 $\beta$ , IL -18 y el factor de necrosis tumoral - $\alpha$ , están sobreactivadas en EHGNA y también colaboran a la resistencia a la insulina (31).

El hígado graso no alcohólico se considera actualmente la enfermedad hepática más frecuente en el ámbito mundial, con una prevalencia del 25-30% en la población general y del 70% entre los diabéticos (32). Múltiples estudios han puesto en manifiesto a la EHGNA como factor de riesgo de para desarrollo de DM2.

El estudio de Neeland et al (33), en su investigación, Adiposidad disfuncional y riesgo de prediabetes y diabetes tipo 2 en adultos obesos, destacó la incidencia de diabetes aumentó significativamente en los terciles de masa grasa visceral específicos del sexo (  $p < 0,001$  para la tendencia) el porcentaje de grasa hepática también se asoció con la diabetes incidente. Por su parte Morrison et al (27), en su estudio longitudinal que incluyó 33 investigaciones, al comparar a los pacientes con EHGNA con los que no la padecían, el riesgo combinado fue de 2.17 (IC del 95%: 1,77, 2,65) para presentar DM2.

Brodning et al (24), en su estudio realizado en 2287 pacientes indico que la frecuencia de esteatosis hepática en la población general variaba significativamente con la etnia (45% en hispanos, 33% en caucásicos y 24% en afroamericanos) pero también con género (42% frente a 24% en hombres frente a mujeres). En este mismo estudio, la DM2 estuvo presente en el 18% de los pacientes con TG hepáticos > 5,5% frente al 11% de los sujetos sin hígado graso. Mientras que en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición en el cual se estudiaron 5869 pacientes, el 22% de los participantes tenían hígado graso (por ecografía) y la DM2 estaba presente en el 21% de los que tenían hígado graso (25).

La obesidad es un factor de riesgo importante tanto para EHGNA como para DM2. Sin embargo, EHGNA también puede estar presente en sujetos delgados. En el estudio de Younossi et al (23), la prevalencia de diabetes en pacientes delgados con EHGNA es decir, aquellos con un IMC <25 kg / m<sup>2</sup> fue del 6,7%, en comparación con el 1,3% en los pacientes delgados sin EHGNA, y aumentó al 16,3% frente al 4,7% en el grupo de sobrepeso/obesidad.

Por otra parte Anstee et al (28), en su metaanálisis, Progresión de NAFLD a diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular o cirrosis, demostró que incluso un aumento de 1 U/L en la alanina aminotransferasa (ALT) o  $\gamma$  glutamiltransferasa

(GGT) se asoció con un aumento del riesgo de DM2 del 85 y el 92%, respectivamente. Un estudio prospectivo, que utilizó ultrasonido, se basó principalmente en datos de sujetos que mostraban un riesgo de EHGNA que oscilaba entre el 1,3 y el 5,5. La incidencia de diabetes aumentó en los participantes del estudio con EHGNA (riesgo de 1,7) en comparación con los sujetos no diabéticos, principalmente no obesos, y fue incluso mayor en aquellos con aumento de hígado puntuaciones de fibrosis (riesgo de 2,6) (26).

A igual que Ekstedt et al (19), en su estudio prospectivo, Seguimiento a largo plazo de pacientes con NAFLD y enzimas hepáticas elevadas, en donde valoró 129 participantes con EHGNA comprobada por biopsia observada durante 13 años, mostraron que la mayoría de los pacientes desarrollaron DM2 o prediabetes, en donde se usó pruebas de función hepática o puntuaciones para diagnosticar EHGNA.

Se encontró una fuerte asociación entre el grado de EHGNA y el desarrollo posterior de DM2 principalmente en hombres. Sung et al (21), en su estudio prospectivo en 5 años, con 25.232 participantes masculinos sin DM2. La tasa de incidencia de DM2 se comparó de acuerdo con el grado de EHGNA (normal, leve y moderada a grave) y se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para medir las razones de riesgo (HR) de EHGNA en DM2.  $P < 0,001$ . Después de ajustar otras covariables múltiples, el intervalo de confianza del 95% para el desarrollo de DM tipo 2 fueron más altos en el grupo leve (1.09; 0.81-1.48) y el grupo de moderado a grave (1.73; 1.00-3.01) comparado al grupo normal, respectivamente ( $P$  para tendencia  $< 0,001$ ).

Como resultado, la tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 2 aumento de acuerdo al grado de EHGNA, siendo los casos más numerosos en el grado leve y el grupo de moderado a grave, en comparación con el grupo normal, obteniendo como resultado que la EHGNA es un factor de riesgo para el desarrollo de DM2 de forma notoria en grados avanzados y que también sugiere a la EHGNA como un posible predictor temprano de diabetes mellitus tipo 2 (21).

Por su parte Kasturiratne et al (29), en su investigación, Influencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en el desarrollo de la diabetes mellitus, estudio un numero de 2.984 sujetos, 926 de ellos con EHGNA y 676 con DM2. Posteriormente (3 años) se volvió a evaluar a 528 pacientes con NAFLD y 138 de 1314 pacientes sin NAFLD habían desarrollado diabetes mellitus *de novo*. Indicando a la EHGNA como un predictor independiente para el desarrollo de DM2, La intervención en la EHGNA ya sea en la modificación de hábitos alimenticios y estilo de vida puede ayudar a disminuir los casos de DM2.

### **LIMITACIONES**

Las investigaciones revisadas de acuerdo al diseño que presentaron, arrojaron limitaciones importantes ya sea en gran parte por sus estudios observacionales y prospectivos, que exhiben varios elementos diferentes y que a su vez forman parte del mismo grupo, como el tipo de participante, las condiciones en las que se encuentra al iniciar el estudio, las enfermedades agregadas que posee y los vínculos entre estas, que pueden terminar afectando el resultado de la investigación.

Por otro lado, la mayor parte de estudios al no poder usar un método invasivo como la biopsia que es el examen de elección para el diagnóstico de EHGNA, se encaminaron por la ecografía, una opción relativamente segura pero que no identifica la patología en un grado leve, demostrando limitaciones en la investigación. También la perdida de seguimiento de los pacientes que además presentaban patologías adicionales y se clasificaban como un grupo de alto riesgo, da lugar a un sesgo conservador y una subestimación posterior del riesgo.

## **CONCLUSIONES.**

Los datos proporcionados por las distintas investigaciones y literatura médica revisada, indican que la enfermedad hepática grasa no alcohólica se ve influenciada por la etnia, el sexo, y la edad de los individuos y tiene su origen común en alteraciones genéticas, alimenticias, e incluso se menciona que la microbiota intestinal también jugaría un rol importante es el desarrollo de la EHGNA, prestar la seriedad necesaria a esta enfermedad para evitar su progresión es fundamental pues podría progresar a estados severos y que un cambio principalmente en el estilo de vida, marcaría una notable diferencia en el desarrollo de la misma.

La Diabetes mellitus, presenta un vínculo importante con la EHGNA, varios estudios así lo constatan, demostrándonos que la relación entre estas enfermedades es muy marcada, pacientes con DM2 necesitan tomar medidas estrictas en su estilo de vida para prevenir la aparición de EHGNA ya que es muy común su aparición en grupos como estos.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo II es muy notorio, el relación entre estas dos patologías también indica que la EHGNA podría ser un predictor temprano de DM2, reforzando el concepto de que la EHGNA es una característica precoz de la DM2, dicha información podría representarse en el futuro como un pilar fundamental para la prevención de la aparición de DM2 ya que esta enfermedad está representada por una gran parte de la población a nivel mundial, que continua en aumento, ayudando de esta forma, al sistema de salud a mejorar la directrices sobre el tema.

## **FINANCIAMIENTO**

La siguiente revisión sistemática fue autofinanciada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 9 de junio de 2015;313(22):2263–73.
2. Organización Mundial de la Salud. OMS | Programa de Diabetes de la OMS. WHO [Internet]. 2016 [citado 13 de agosto de 2020]; Disponible en: <http://www.who.int/diabetes/es/>
3. Organización Mundial de la Salud. OMS | 10 datos sobre la diabetes. En: WHO [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2016 [citado 13 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/es/>
4. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Diabetes. En Ginebra: OMS; 2016 [citado 13 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
5. Mendoza Romo MÁ, Padrón Salas A, Cossío Torres PE, Orozco MS. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. *Rev Panam Salud Pública*. 12 de abril de 2018;41:e103.
6. Dharmalingam M, Yamasandhi PG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(3):421–8.
7. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88–98.
8. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer*. 23 de 2015;1:15019.
9. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2010;28(1):155–61.
10. Fan J-G, Kim S-U, Wong VW-S. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol*. 2017;67(4):862–73.
11. Dajani A, AbuHammour A. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Where do we stand? an overview. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc*. abril de 2016;22(2):91–105.
12. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. febrero de 2001;44(2):129–46.
13. Benhaim Varela ME, Guma CL, Doglia García LI, Canella VG, López Gargiulo SV, Pengue Naccarella C. Estudio metabólico en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam*. marzo de 2016;50(1):11–6.

14. Lallukka S, Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* junio de 2016;30(3):385–95.
15. Mazzotti A, Caletti MT, Marchignoli F, Forlani G, Marchesini G. Which treatment for type 2 diabetes associated with non-alcoholic fatty liver disease? *Dig Liver Dis.* 1 de marzo de 2017;49(3):235–40.
16. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, Bue-Valleskey JM, Hoogwerf BJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(11):1630–4.
17. Obesidad y enfermedad hepática grasa no alcohólica en Pediatría. | Enfermería Investiga. [citado 23 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/590>
18. Lanuza F, Sapunar J, Hofmann E. Análisis crítico del tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Rev Médica Chile.* agosto de 2018;146(8):894–901.
19. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.* 2006;44(4):865–73.
20. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology.* 2005;42(1):44–52.
21. Park SK, Seo MH, Shin HC, Ryoo J-H. Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in korean men: 5-year prospective cohort study. *Hepatology.* 2013;57(4):1378–83.
22. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 1 de enero de 2011;21(1):87–97.
23. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals in the United States. *Medicine (Baltimore).* noviembre de 2012;91(6):319–327.
24. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40(6):1387–95.

25. Ruhl CE, Everhart JE. Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(1):65–76.
26. Chang Y, Jung H-S, Yun KE, Cho J, Cho YK, Ryu S. Cohort Study of Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD fibrosis score, and the Risk of Incident Diabetes in a Korean population. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* diciembre de 2013;108(12):1861–1868.
27. Morrison AE, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ. Causality between non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: A meta-analysis with bias analysis. *Liver Int.* 2019;39(3):557–67.
28. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* junio de 2013;10(6):330–44.
29. Kasturiratne A, Weerasinghe S, Dassanayake AS, Rajindrajith S, Silva AP de, Kato N, et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on the development of diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(1):142–7.
30. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J.* 1 de febrero de 2016;92(1084):63–9.
31. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 16 de noviembre de 2000;343(20):1467–76.
32. Ramos-Molina B, Macías-González M, Tinahones FJ. Hígado graso no alcohólico y diabetes tipo 2: epidemiología, fenotipo y fisiopatología del paciente con diabetes e hígado graso no alcohólico. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 1 de septiembre de 2017;1:16–20.
33. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional Adiposity and the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Obese Adults. *JAMA.* 19 de septiembre de 2012;308(11):1150.

## ANEXOS

### Anexo 1.

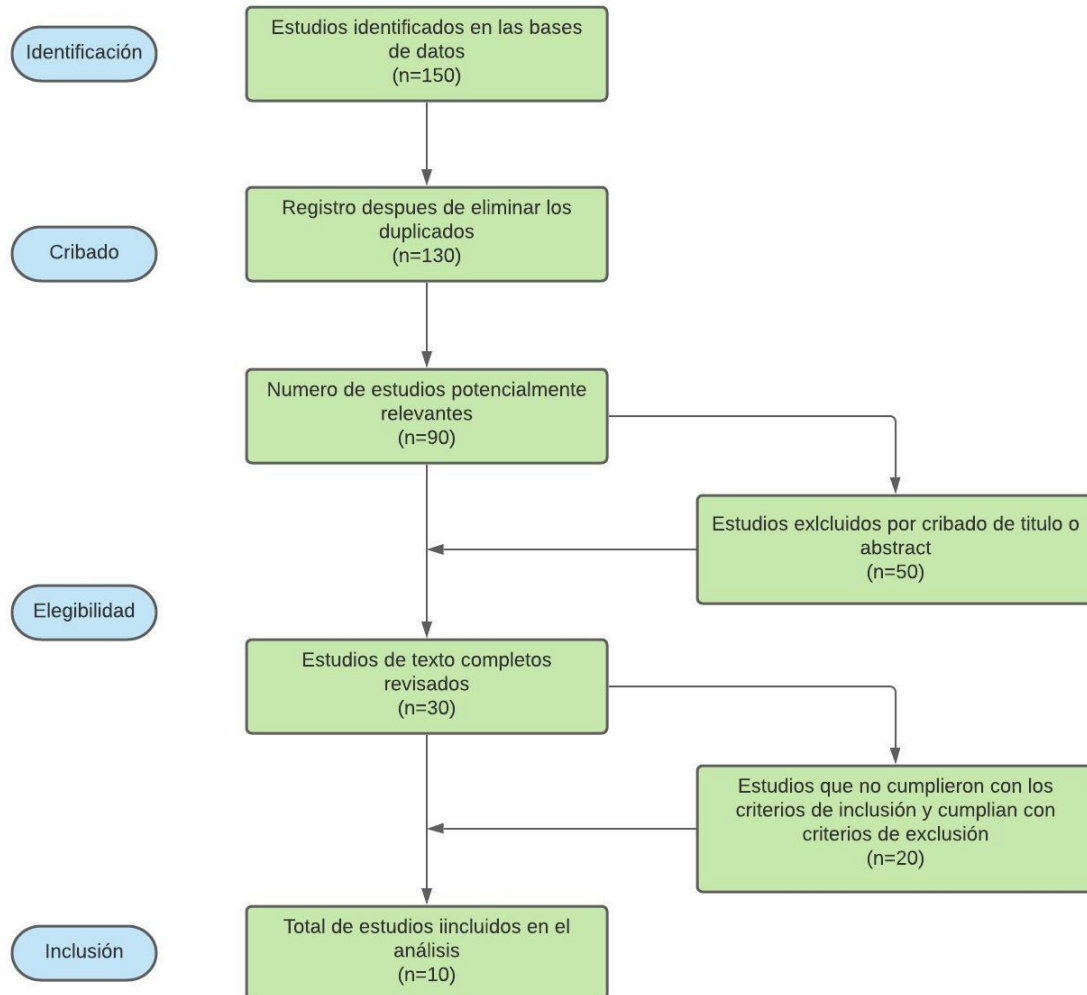


Figura 1. Diagrama de flujo, estudios identificados, incluidos y excluidos (PRISMA).

## Anexo 2.

Autor y Año	Título	Objetivos	Muestra	Tipo de Estudio	Hallazgos
<b>Neeland et al</b> <b>2015</b>	Dysfunctional Adiposity and the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Obese Adults	Investigar las asociaciones entre los fenotipos de adiposidad y el riesgo de prediabetes y diabetes incidentes en una cohorte poblacional multiétnica de adultos obesos.	732 participantes	Estudio de cohorte poblacional multiétnico	La prediabetes incidente y la DM2 se asocian con un aumento de la grasa visceral y hepática
<b>Morrison et al.</b> <b>2019</b>	Causality between non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: A meta-analysis with biasanalysis	Cuantificar la probabilidad de causalidad entre EHGNA y riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2.	20 estudios	Meta-análisis	Los sujetos con EHGNA, en comparación con los que no, tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2; el riesgo fue de 2.17 (IC del 95%: 1,77, 2,65)
<b>Browning et al.</b> <b>2015</b>	Prevalence of Hepatic Steatosis in an Urban Population in the United States: Impact of Ethnicity	Investigar la prevalencia de Esteatosis hepática en una población urbana, y medir el impacto de la Etnia en esta patología	2287 participantes	Estudio de cohorte poblacional multiétnico	La frecuencia de EHGNA varía significativamente con la etnia (45% en hispanos, 33% en caucásicos y 24% en afroamericanos) pero también con género (42% frente a 24% en hombres frente a mujeres).La DM2 estuvo presente en el 18% de los pacientes con TG hepáticos> 5,5% frente al 11%

					de los sujetos sin hígado graso
<b>C. E. Ruhl* &amp; J. E. Everhart. 2015</b>	Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey	Evaluar el índice de hígado graso en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de EE. UU. para examinar las tendencias temporales de la prevalencia del hígado graso.	5869 participantes	Estudio de cohorte poblacional multiétnico	El 22% de los participantes tenían hígado graso (por ecografía) y la DM2 estaba presente en el 21% de los que tenían hígado graso frente al 4,6%
<b>Younossi et al. 2016</b>	Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals in the United States	Determinar los factores asociados de forma independiente con la EHGNA magra en la población de Estados Unidos.	11,613 participantes	Estudio retrospectivo	la prevalencia de diabetes en pacientes delgados con EHGNA es decir, aquellos con un IMC <25 kg / m2 fue del 6,7%, en comparación con el 1,3% en los pacientes delgados sin EHGNA, y aumentó al 16,3% frente al 4,7% en el grupo de sobrepeso/obesidad
<b>Anstee Q, Targher G, y Day C. 2017</b>	Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis	Revisar la evidencia que sugiere que la EHGNA es una enfermedad multisistémica y los factores que podrían determinar la variación interindividual en el desarrollo y progresión de diabetes		Artículo original	El artículo menciona que incluso un aumento de 1 U/L en la alanina aminotransferasa (ALT) o $\gamma$ glutamiltransferasa (GGT) se asoció con un aumento del riesgo de DM2 del 85 y el 92%, respectivamente

		mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.			
<b>Chang et al. 2015</b>	Cohort Study of Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD fibrosis score, and the Risk of Incident Diabetes in a Korean population	Examinamos si la EHGNA y su gravedad, utilizando la puntuación de fibrosis EHGNA (NFS), predicen el desarrollo de diabetes.	43.166 participantes	Estudio transversal	La incidencia de diabetes aumentó en los participantes del estudio con EHGNA (riesgo de 1,7) en comparación con los sujetos no diabéticos, principalmente no obesos, y fue incluso mayor en aquellos con aumento de hígado puntuaciones de fibrosis (riesgo de 2,6)
<b>Ekstedt et al. 2015</b>	Long-Term Follow-up of Patients With NAFLD and Elevated Liver Enzymes	Determinar la evolución clínica e histológica a largo plazo de pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico	129 pacientes	Estudio de cohortes	Los pacientes con NAFLD y enzimas hepáticas elevadas, con EHGNA comprobada por biopsia observada durante 13 años, mostraron que la mayoría de los pacientes desarrollaron DM2 o prediabetes.
<b>Sung et al, 2016</b>	Clinical Availability of Nonalcoholic Fatty Liver Disease as an Early Predictor of Type 2 Diabetes Mellitus in Korean Men: 5-Year Prospective Cohort Study	Investigar el efecto de enfermedad hepática grasa no alcohólica en pacientes con DM.2	46,719 participantes	Estudio de cohorte prospectivo	La tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 2 aumento de acuerdo al grado de EHNA, siendo los casos más numerosos en el grado leve y el grupo de moderado a grave, en comparación con el grupo normal, obteniendo como resultado que la EHNA es un factor

					de riesgo para el desarrollo de DM2
<b>Kasturiratne et al. 2015</b>	Influence of non-alcoholic fatty liver disease on the development of diabetes mellitus	Determinar la asociación entre NAFLD y la incidencia de diabetes mellitus en una población adulta urbana en Sri Lanka.	2984 participantes	Estudio de cohorte prospectivo	De 2.984 sujetos, 926 de ellos con EHNA y 676 con DM2. Posteriormente (3 años) se volvió a evaluar a 104 de 528 pacientes con NAFLD y 138 de 1314 pacientes sin NAFLD habían desarrollado diabetes mellitus de novo. Indicando a la EHNA como un predictor independiente para el desarrollo de DM2

**Cuadro 1. Características, variables, información y resultados de los estudios incluidos**



## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **HAROLD ALEXSIS MEDINA ALVAREZ**, portador(a) de la cédula de ciudadanía No **0106775455**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHÓLICA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ADULTOS"** 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, 01 de Noviembre del 2020



**HAROLD ALEXSIS MEDINA ALVAREZ**  
C.I. 0106775455

# INFORME FINAL DE PLAGIO

## ESTEATOSIS HEPATICA

---

INFORME DE ORIGINALIDAD

---

<b>3%</b>	%	%	<b>3%</b>
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

---

ENCONTRAR COINCIDENCIAS CON TODAS LAS FUENTES (SOLO SE IMPRIMIRÁ LA FUENTE SELECCIONADA)

---

2%

★ Submitted to BENEMERITA UNIVERSIDAD  
AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA

Trabajo del estudiante

---

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Activo