



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA Y MEDICINA FAMILIAR NO 1  
DR. ALFONSO MEJÍA SCHROEDER  
TESIS**

**RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2  
Y PRESENCIA DE DAÑO HEPÁTICO EN PACIENTES DIABETIMSS DEL HGZ/MF NO.1**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

**PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO:  
YESSICA URIBE TORRES**

**BAJO LA DIRECCIÓN DE:**

**DRA. ROSA ELVIA GUERRERO HERNÁNDEZ  
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

**DRA. GRESS MARISELL GÓMEZ ARTEAGA  
ASESOR METODOLÓGICO**

**DR. RAÚL CONTRERAS OMAÑA  
ASESOR CLÍNICO**

**PERIODO DE LA ESPECIALIDAD**

**2012-2015**

**PACHUCA DE SOTO, HIDALGO  
REGISTRO: R-2014-1201-18**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Sabas y a Emiliano por su paciencia y por estar en todo momento junto a mí.

A mis padres Paula y Carlos por apoyarme y creer en mí siempre

A Alelí, Rolando, Alejandro, Karla, Valeria, Daniel, Enrique por ayudarme y cuidar de lo más importante que tengo cuando yo no estoy.

A Maricarmen, Paula, Laura y Mario por todo este tiempo que estuvieron a mi lado compartiendo buenos y malos ratos.

Agradezco infinitamente a mis asesores Dr. Raúl Contreras Omaña y Dra. Gres Marissell por guiarme, al Dr. Víctor Hugo Robles por dedicar tiempo para esta investigación.

A mis maestros que han compartido de su conocimiento y tiempo para que pueda ser mejor médico y profesionalista

No me queda más que decir....

GRACIAS TOTALES....

## **DEDICATORIA**

A Emiliano, a ti hijo, por ser mi razón, mi motivo y mi aliento para seguir adelante.

A Sabas, por darme fuerza para seguir, por comprenderme, amarme y ayudarme.

Porque sé que sin ustedes no hubiera podido concluir con esta etapa.

Gracias por ser parte de mi vida... GRACIAS POR EXISTIR

YESS

## ÍNDICE

1. Identificación de investigadores	5
2. Resumen	6
3. Marco teórico	7
4. Justificación	22
5. Planteamiento del problema	25
6. Objetivos	26
7. Hipótesis	27
8. Material y métodos	28
9. Aspectos éticos	32
10. Recursos, financiamiento y factibilidad del estudio	33
11. Aspectos de bioseguridad	34
12. Resultados	35
13. Discusión	49
14. Conclusiones	51
15. Referencias bibliográficas	52
16. Anexos	55

## 1. IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

### TUTOR CLÍNICO:

**DR. RAÚL CONTRERAS OMAÑA**  
**ADSCRIPCIÓN:** H.G.Z.M.F.1  
PROLONGACIÓN AV. MADERO S/N,  
COLONIA NUEVA FRANCISCO I. MADERO.  
**LUGAR DE TRABAJO:** H.G.Z.M.F. 1  
**ESPECIALIDAD:** GASTROENTERÓLOGO  
**TEL:** 044 771 113 9603  
**CORREO ELECTRÓNICO:**  
[rulofofo@gmail.com](mailto:rulofofo@gmail.com)

### TUTOR METODOLÓGICO:

**DRA. GRESS MARISSELL GÓMEZ ARTEAGA**  
**ADSCRIPCIÓN:** H.G.Z.M.F.1  
PROLONGACIÓN AV. MADERO S/N,  
COLONIA NUEVA FRANCISCO I. MADERO.  
**LUGAR DE TRABAJO:** H.G.Z.M.F. 1  
**ESPECIALIDAD:** ESPECIALISTA EN  
GENÉTICA  
**TEL:** 044 771 776 2872  
**CORREO ELECTRÓNICO:**  
[gress.gomez@imss.gob.mx](mailto:gress.gomez@imss.gob.mx)

### TESISTA:

**DRA. YESSICA URIBE TORRES**  
**ADSCRIPCIÓN:** H.G.Z.M.F.1  
PROLONGACIÓN AV MADERO S/N,  
COLONIA NUEVA FRANCISCO I. MADERO.  
**LUGAR DE ADSCRIPCIÓN:** H.G.Z.M.F.1  
RESIDENTE DE MEDICINA FAMILIAR  
**TEL:** 771 74 74 868  
**CORREO ELECTRÓNICO:**  
[uribe.yess@gmail.com](mailto:uribe.yess@gmail.com)

## 2. RESUMEN

### RELACIÓN ENTRE TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2 Y PRESENCIA DE DAÑO HEPÁTICO EN PACIENTES DIABETIMSS DEL HGZ/MF NO.1.

**ANTECEDENTES:** En la actualidad el daño hepático secundario al hígado graso no alcohólico (HGNA) se considera una enfermedad de gran relevancia debido a su estrecha relación con la resistencia a la insulina, diabetes mellitus y obesidad. Su prevalencia ha ido en incremento motivo por el cual es importante realizar diagnóstico oportuno del daño hepático y sus complicaciones como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis o incluso la progresión a hepatocarcinoma ya que es una enfermedad silente y difícilmente se diagnostica en etapas oportunas, esto incrementa los costos de la atención sanitaria a nivel mundial, algunas investigaciones han demostrado alta incidencia de HGNA sin embargo la prevalencia real no es conocida con exactitud, de igual manera se ha demostrado que hay una relación directa con el diagnóstico de diabetes mellitus 2, este estudio contribuirá a la aportación de datos fehacientes para el diagnóstico oportuno del hígado graso no alcohólico.

**OBJETIVO:** Determinar la relación que existe entre tiempo de establecido el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y la presencia de daño hepático en pacientes que acuden al área de DIABETIMSS en el HGZMF no. 1 del IMSS en la ciudad de Pachuca, Hidalgo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, transversal, incluyendo al total de pacientes de 18 y más años de edad de ambos sexos que acuden programadamente al área de DIABETIMSS. La muestra para este estudio se realizó de manera aleatoria excluyendo a aquellos que tuvieron factores de riesgo para hepatitis C, hepatopatía alcohólica y otras hepatopatías ya conocidas. A la muestra obtenida se le solicitó pruebas de función hepática y ultrasonido de hígado. Los datos de daño hepático obtenidos fueron analizados en correlación con el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus, para dicho análisis se utilizó la prueba chi cuadrada.

**RESULTADOS:** En este estudio se encontró que el 85% de la población estudiada son del género femenino, el rango de edad estudiado fue entre 26-79 años, se concluyó que el 30% tiene entre 60-69 años, el 72 % de la población tienen diagnóstico reciente de diabetes mellitus (0-5 años), el 50% de la población son obesos, un 38% tiene sobrepeso y solo el 12% están con peso normal, el 62% se mantiene con control glucémico, en cuanto a indicadores de daño hepático en mujeres la AST está elevada en 82.35%, mientras que en hombres el 50% está elevado, en cuanto a grados de esteatosis reportados por ultrasonido el 95% presenta daño hepático. lo que indica que se corroboró la hipótesis nula, lo que permite generar un nuevo vértice de investigación para este tema

**CONCLUSIONES:** Se concluyó que no existe relación entre el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus y la presencia de daño hepático avanzado, ya que muchos pacientes presentan grados altos de esteatosis por ultrasonido o elevación del índice AST/ALT aún tras poco tiempo de haber sido diagnosticados como diabéticos; atendiendo a esto sería importante implementar pruebas de función hepática y ultrasonido hepático desde que se realiza diagnóstico de diabetes mellitus o en su defecto en pacientes ya diagnosticados y con tratamiento para iniciar tratamiento oportuno y de esta manera evitar las complicaciones ya mencionadas. De igual manera es esencial la identificación de factores de riesgo para el posterior manejo adecuado e integral. Para tener mayor alcance con este estudio es esencial su diagnóstico temprano, tener una base de datos confiable y con mayor población.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una entidad con una prevalencia mundial entre el 20% al 30%, que abarca la esteatosis simple en su manifestación inflamatoria (esteatohepatitis), la cual puede evolucionar a fibrosis, cirrosis y en contadas ocasiones a carcinoma hepatocelular.

En 1980 Ludwig y colaboradores acuñaron el término de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) para describir una serie de 20 pacientes evaluados en la Clínica Mayo a lo largo de diez años, quienes tenían evidencia histológica de hepatitis alcohólica sin historia de abuso de alcohol. Ludwig dividió a la EHNA en dos grupos: EHNA primaria asociada a la obesidad y EHNA secundaria, la cual contempla complicaciones de cirugía bariátrica, fármacos o se asocia con otras condiciones como la enfermedad de Wilson y la abetalipoproteinemia (1).

#### EPIDEMIOLOGÍA:

Con base en el análisis de los resultados de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) se compararon dos períodos (1988-1994 y 2005-2008) que incluyeron 25 536 adultos residentes en Estados Unidos para evaluar la prevalencia de los componentes del síndrome metabólico y se encontró que la obesidad aumentó del 21.7% al 33.2% de la población y que la obesidad visceral (la que más se relaciona con el HGNA) se incrementó del 32.5% al 51.4%. De igual forma, se observó un incremento de la prevalencia de la diabetes mellitus del 5.5% al 9.11%, resistencia a la insulina del 23% al 35% e hipertensión arterial del 22.6% al 34%. Como efecto de lo anterior se duplicó la prevalencia del HGNA de 5.5% a 11% y de esteatohepatitis no alcohólica de 0.65% a 1.1%.

Los autores de esta revisión concluyeron que tanto la obesidad como la diabetes mellitus predijeron en forma independiente la presencia de HGNA y EHNA y que de continuar esta tendencia, en dos décadas más la prevalencia podría llegar al 50%. La diabetes mellitus es un componente del síndrome metabólico que se vincula con mucha frecuencia con el HGNA y compromete el pronóstico de estos pacientes; así lo demostró el grupo del Dr. Lindor en un seguimiento de casi 12 años de una cohorte de 302 pacientes con HGNA, en la cual observaron mayor morbimortalidad en aquellos que además tenían diabetes mellitus. Sin embargo, hasta el 40% de los sujetos con HGNA puede no padecer síndrome metabólico; este subgrupo de enfermos es habitualmente más joven, con menor índice de masa corporal, predominio del sexo masculino y hemoglobina elevada, la cual por cierto se correlaciona con fibrosis avanzada y puede ser un buen indicador para considerar la biopsia hepática.

Otra entidad clínica relacionada a menudo con el HGNA es la enfermedad coronaria y al respecto un grupo coreano estudió a 4 023 voluntarios con un promedio de edad de 57 años, cuyo consumo de alcohol era menor de 20 gramos al día, sin hepatopatías ni cardiopatías conocidas. Se sometieron a ultrasonido, tomografía computarizada y pruebas de laboratorio para identificar hígado graso y calcificaciones coronarias. Se encontraron calcificaciones en el 32% de la muestra y se observaron elevaciones de alanino-amino-transferasa (ALT). Las concentraciones de gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) y el HGNA estaban directamente vinculadas con la

presencia de estas calcificaciones, al igual que otros factores de riesgo ya conocidos como edad, sexo masculino, índice de masa corporal elevado, hipertensión arterial, diabetes mellitus y elevaciones de colesterol, triglicéridos y colesterol de alta densidad. Los autores concluyeron que el HGNA es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria asintomática. Estos resultados coinciden muy bien con el resultado de un trabajo mexicano en el cual se encontró un aumento significativo del número de células progenitoras del endotelio vascular entre sujetos con HGNA, además de una correlación entre los mayores niveles y el mayor daño hepático. Con estos resultados se propuso que el incremento de estas células puede indicar que existe un proceso activo de reparación endotelial en estos sujetos, como respuesta a sus propias condiciones metabólicas que incrementan en grado considerable su riesgo cardiovascular (2).

La enfermedad grasa del hígado no alcohólica (EHGNA) representa un espectro de condiciones caracterizado histológicamente por esteatosis hepática macrovesicular y ocurre en aquellos que no consumen alcohol. La EHGNA incluye HGNA y EHNA con diversos grados de fibrosis y cirrosis. En un estudio transversal en pacientes con EHNA mostró que el 30-40% de pacientes han avanzado a fibrosis hepática en el momento del estudio, mientras que el 10-15% tienen cirrosis establecida. La progresión a fibrosis hepática se ha demostrado en una tercera parte de los pacientes con EHNA, con una proporción de pacientes que progresan a etapas avanzadas de enfermedad hepática y carcinoma hepatocelular.

La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 está incrementando a través del mundo, alcanzando niveles de pandemia en ciudades como India y China. Solo recientemente la enfermedad hepática ha sido reconocida como una complicación importante de la diabetes mellitus tipo 2 con tasas de mortalidad estándar mayores por cirrosis que por enfermedad cardiovascular. La resistencia a la insulina desempeña un papel patogénico central tanto en la diabetes mellitus como en el HGNA considerando a este último como la manifestación hepática del síndrome metabólico. Aunque la prevalencia de anomalías de enzimas hepáticas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 varía desde 7.8 a 22.9% la prevalencia de EHNA en gran parte de estos pacientes sigue siendo desconocida, ya que es generalmente un trastorno asintomático, y una manera de detectarlo es con la biopsia hepática pero esta no se hace de manera rutinaria a menos que se indique (3).

Es una enfermedad del hígado que se caracteriza por la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática y con frecuencia prediabetes o diabetes mellitus tipo 2. El hígado graso puede ir desde la simple acumulación de triglicéridos a la esteatohepatitis grave con necroinflamación lobular y grados variables de fibrosis, cirrosis incluso carcinoma hepatocelular. En un reciente informe del 2010 Musso y colaboradores estiman que el hígado graso no alcohólico aumenta los costos en salud en un 26% y que será la causa principal de trasplante de hígado en 2020 (4,5).

Aunque la epidemia de la obesidad se ha visto acompañada por un aumento en la prevalencia del síndrome metabólico, no todos los obesos desarrollan el síndrome e incluso las personas delgadas pueden ser resistentes a la insulina. Tanto magra y obesos los individuos resistentes a la insulina tienen un exceso de grasa en el hígado que no es atribuible al alcohol u otras causas conocidas, esta es una condición definida como enfermedad de hígado graso no alcohólica por gastroenterólogos (6).

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 es mayor en los pacientes que han sufrido ciertas enfermedades hepáticas. Por lo tanto, se especula que hay un enlace patogénico entre la progresión de la enfermedad hepática y diabetes tipo 2. Por ejemplo, la EHGNA y la EHNA se ha propuesto como un término que abarca un espectro de la enfermedad de hígado graso de la esteatosis a la esteatohepatitis no alcohólica a través de la cirrosis a la etapa terminal de la enfermedad del hígado. Las investigaciones clínicas y estudios epidemiológicos han asociado la EHGNA y la EHNA en particular con el síndrome metabólico, con diabetes mellitus 2 como el factor fundamental. Sin embargo, la relación causa-efecto entre la EHGNA/EHNA y la diabetes sigue siendo difícil de alcanzar. Por otro lado, estudios transversales y longitudinales han demostrado que la infección por virus de la hepatitis C crónica se asocia con un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Por otra parte, el alto nivel de alanina aminotransferasa se asocia con disminución de la sensibilidad a la insulina hepática y predice el desarrollo de diabetes tipo 2. También se ha informado de que los niveles elevados de los marcadores inflamatorios interleucina 6 (IL 6) y la proteína C reactiva, se asociaron con el desarrollo de diabetes tipo 2 en mujeres sanas de mediana edad, sin embargo, está surgiendo evidencia limitada para identificar el posible impacto de la enfermedades hepáticas en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (7).

## **FACTORES DE RIESGO**

Enfermedad grasa del hígado no alcohólica incluye un amplio espectro de enfermedades del hígado, que van desde el hígado graso puro, (una condición benigna no progresiva) hasta esteatosis hepática no alcohólica, la cual eventualmente progresa a cirrosis hepática, hipertensión portal y carcinoma hepatocelular. La resistencia a la insulina hepática asociada con la obesidad, la diabetes tipo 2 y la dislipidemia son condiciones metabólicas que favorecen la aparición de enfermedad del hígado graso no alcohólica. La consecuencia de este es ahora considerada la expresión hepática del síndrome metabólico (8).

Síndrome metabólico: Es bueno también definir aquí el síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina, de fundamental relación etiopatogénica y que implica los siguientes 6 componentes: hipertensión arterial, obesidad central, glicemia alta en ayunas, triglicéridos elevados, lipoproteínas de alta densidad baja y microalbuminuria. Se acepta actualmente que 3 factores positivos son suficientes para establecer el diagnóstico y que el EHGNA es el componente hepático del síndrome. En un reciente estudio realizado en obesos, el riesgo de hígado graso aumentó en forma exponencial con cada componente adicional del síndrome metabólico y su presencia aumenta la posibilidad de esteatohepatitis no alcohólica más que de esteatosis.

Obesidad: Aunque la EHGNA y su forma más severa EHNA puede presentarse en pacientes no obesos, la mayoría de los casos de EHGNA ocurre en personas obesas o con sobrepeso. Algunos estudios han mostrado que la prevalencia media de obesidad en pacientes con EHGNA fluctúa entre 57-93% y casi todos los niños con EHGNA son obesos. La alta prevalencia de la obesidad en los casos de EHGNA puede explicarse por su asociación con el hígado graso.

El aumento del contenido de grasa corporal tiene gran importancia en la actualidad ya que el adipocito es considerado en este momento como un tejido endocrino con capacidad de secreción de sustancias con potencial tóxico tales como factor de necrosis tumoral (TNF), la resistina, la leptina y los ácidos grasos, que pueden inducir resistencia a

la insulina. La reciente descripción de niveles bajos de adiponectina y la resistencia a la insulina, parece ser de gran importancia en la patogénesis de EHGNA. Si bien es cierto que el contenido de grasa corporal es esencial en el entendimiento de la fisiopatogenia del EHGNA, parece ser más importante su distribución corporal, y se ha podido demostrar que la obesidad central que favorece a la grasa visceral es un buen predictor del hígado graso, la hiperinsulinemia y la resistencia a esta.

Diabetes mellitus tipo 2: Otro de los factores de riesgo claramente identificados para el desarrollo del EHGNA, es la presencia de diabetes mellitus, especialmente la tipo 2 se ha relacionado claramente con la aparición de fibrosis y progresión a la cirrosis.

Un estudio reciente ha establecido que en pacientes con EHGNA la presencia de diabetes tipo 2 es un predictor independiente de cirrosis y todas sus complicaciones y es más común en pacientes con EHNA.

Predictores de progresión a fibrosis avanzada: Teniendo en cuenta que dos terceras partes de los pacientes con EHGNA permanecen estables sin progresión hacia la cirrosis, y cerca de una tercera parte evoluciona hacia la enfermedad hepática crónica avanzada, los investigadores han identificado factores asociados al desarrollo de fibrosis avanzada incluyendo: EHNA histológico, diabetes, edad >45-50 años, hipertensión arterial, relación AST:ALT <1, triglicéridos elevados, niveles de ALT, hierro, hierro hepático e índice de resistencia a la insulina (9).

La organización mundial de gastroenterología ha definido factores de riesgo y condiciones asociadas a EHGNA que contribuyen a la presencia del daño hepático, los clasificó en:

- Factores de riesgo: Resistencia a la insulina, síndrome metabólico, cirugía de bypass yeyunoileal, edad entre 40-65 años, etnia (hispanos y asiáticos mayor riesgo), predisposición genética, medicamentos y toxinas (amiodarona, tamoxifeno, corticoides, estrógenos, metrotexate, tetraclinas, drogas antirretrovirales de alta actividad).

- Factores que aumentan la progresión de la enfermedad: obesidad, aumento del índice de masa corporal de la circunferencia de cintura, diabetes no controlada, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, vida sedentaria, síndrome metabólico, factores genéticos.

- Afecciones coexistentes: hiperlipidemia, hepatitis C, nutrición parenteral, enfermedad de Wilson, enfermedad de Weber-Christian, alfa-beta lipoproteinemia, diverticulosis, síndrome de ovario poliquístico, apnea obstructiva del sueño (10).

## **ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA**

La vena porta transporta sangre venosa del intestino delgado directamente hacia el hígado, acarreando nutrientes, tóxicos y medicamentos. Además en ella desemboca también el drenaje venoso pancreático rico en hormonas (insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático).

La organización ultraestructural del hígado se compone de hepatocitos que descansan sobre células del sistema reticuloendotelial y están separadas por espacios vasculares llamados sinusoides. Estas células del sistema reticuloendotelial se componen de las células de Kupffer que se encuentran ancladas en el espacio sinusoidal, las células endoteliales y las estelares, células de Ito o lipocitos encargadas del almacenamiento de grasa, metabolismo de la vitamina A y recientemente ubicadas como orquestadoras de la

fibrosis hepática además de otras funciones como el desarrollo hepático, regeneración, respuesta a xenobióticos, metabolismo intermediario e inmunoregulación a través de la presentación de antígenos, tolerancia inmune y su relación con las células derivadas de la médula ósea. Esta red de células del sistema reticuloendotelial desempeña un papel fundamental en la producción de citocinas y sustancias profibróticas, en la fagocitosis así como comunicación entre ellas y con el hepatocito.

En la disposición de los hepatocitos de acuerdo a la zona del acino hepático en la que se encuentra, los hepatocitos de la zona 1, expuestos a mayor cantidad de oxígeno y nutrientes, son más activos en la gluconeogénesis y en el metabolismo oxidativo de la energía, así como en la síntesis de urea. Los hepatocitos de la zona 3 son más activos en la glucólisis y lipogénesis (requieren menos oxígeno).

Esto tiene importancia para entender la fisiopatología del daño hepático ocasionado en la esteatohepatitis no alcohólica.

## **PATOLOGÍA**

Se define hígado graso cuando el hígado acumula más de 5% de su peso en grasa o cuando más de 5% de los hepatocitos se encuentran afectados. El espectro de daño evidenciado por histología varía desde la esteatosis, infiltración grasa junto con inflamación, necrosis de los hepatocitos, núcleos con glucógeno, hasta fibrosis y cambios cirróticos incipientes.

La combinación de esteatosis más infiltrado por mono o polimorfonucleares, la deformación del hepatocito por abombamiento y la necrosis focal define histológicamente la esteatohepatitis. Los cambios observados tradicionalmente en el daño inducido por alcohol son indistinguibles de los de la EHNA. A grandes rasgos los cambios son menos severos que en la esteatohepatitis alcohólica. Los cuerpos de Mallory son menos conspicuos y su distribución puede diferir con una distribución periportal observada en la diabetes mellitus tipo 2.

## **FISIOPATOLOGÍA**

### **RESISTENCIA A LA INSULINA**

La resistencia a la insulina tiene un papel fundamental en la patogénesis de la esteatohepatitis no alcohólica.

Se define como la condición en la cual existe incapacidad de las células de determinados tejidos (hígado, tejido adiposo y músculo como los principales) para metabolizar la glucosa, por lo que el cuerpo capta esto como una deficiencia neta de insulina, que estimula el páncreas para secretar y sintetizar más insulina, lo que ocasiona elevación de los niveles circulantes de la misma, lo cual indica que concentraciones de insulina normales son insuficientes para alcanzar respuestas metabólicas normales. Para cuantificar el grado de resistencia a la insulina se han descrito numerosos métodos tanto dinámicos como estáticos; sin embargo, las pinzas hiperinsulinémicas/euglucémicas, que miden básicamente la sensibilidad a la insulina tanto hepática como corporal, continúan siendo el estándar de oro. En este estudio se administra glucosa por vía intravenosa hasta llegar al nivel deseado de glucemia, luego de lo cual se administra insulina a dosis constantes y se ajusta el nivel de glucemia con la administración de glucosa. Esto mantiene un nivel constante de glucemia con niveles elevados de insulina.

Existe una cascada de eventos metabólicos que siguen a la interacción de la insulina con su receptor. Éste es un tetrámero glucosilado con dos subunidades alfa extracelulares que son el sitio de unión de la insulina y dos subunidades beta transmembranales. Al unirse la insulina a su receptor promueve su autofosforilación y posterior fosforilación de tirosina en las proteínas del sustrato del receptor de insulina (IRS por sus siglas en inglés: Insulin Receptor Substrate) tipo 1 y 2, que lleva a la translocación hacia la membrana de transportadores de glucosa 4 (GLUT-4), que permiten el transporte de glucosa desde el nivel extracelular hacia el citoplasma. Las anomalías observadas en la resistencia a la insulina pueden deberse a un defecto en la unión de la insulina con su receptor, en las proteínas IRS o en el transportador de glucosa 4 (GLUT 4).

A nivel de la captación celular de glucosa las anomalías se encuentran en las vías de señalización intracelulares principalmente. Algunos factores como la hiperinsulinemia, hiperglucemia, TNF- $\alpha$ , los ácidos grasos libres, ceramida y factores de transcripción (*vgr.* NF-kB) han sido implicados en la alteración de las vías de señalización de la insulina en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2. A nivel muscular la resistencia a la insulina se debe probablemente a un mecanismo dependiente de citocinas, que inducen la fosforilación de serinas antes que de tirosinas del IRS-1. La esteatosis hepática *per se* puede causar resistencia a la insulina. Se considera que la alteración metabólica inicial es a nivel periférico y la esteatosis hepática es secundaria, exacerbando la resistencia a la insulina.

El perfil metabólico y las anomalías asociadas con la resistencia a la insulina dependen básicamente de factores genéticos y de factores ambientales. En situaciones donde la disponibilidad de alimento se encuentra disminuida o en estrés, el entorno metabólico es de resistencia a la insulina, ya que la hiperinsulinemia promueve el almacenamiento de energía en forma de grasa y reduce el gasto energético. Condiciones fisiológicas como el envejecimiento, la pubertad, el embarazo y la inactividad física cursan con resistencia a la insulina. Actualmente la sobrealimentación, la inactividad física y la obesidad son las causas ambientales fundamentales en el desarrollo de resistencia a la insulina. Con todo este entorno la hiperinsulinemia contribuye al aumento en la masa de tejido adiposo, de la lipólisis y al incremento de los niveles de ácidos grasos libres, con lo que se altera aún más la señalización de la insulina de manera dosis-dependiente e incrementando la producción hepática de glucosa y de lípidos (glucotoxicidad y lipotoxicidad).

Consideramos que el momento metabólico es el estado actual y dinámico, con cambios segundo a segundo, originado del sin número de factores metabólicos que existen en un momento dado en el ambiente metabólico de un sujeto y que pueden tener función insulinosensibilizadora o insulinoresistente, lo que ocasionará que en determinado periodo de tiempo impere un estado de resistencia a la insulina, sensibilidad normal o equilibrio. Esto determina el camino a seguir de las vías involucradas en el metabolismo de lípidos y carbohidratos. En el estado postabsortivo (luego de ayuno nocturno), la mayor cantidad de utilización de glucosa ocurre en tejidos independientes de insulina, aproximadamente 25% en el lecho esplácnico y 50% en el cerebro. La utilización de la glucosa, que en promedio es de 2 mg/kg/min va a la par de la liberación hepática de glucosa. Luego de la ingesta de alimentos ricos en glucosa, la mayoría (80-85%) de la utilización de la glucosa ocurre a nivel del tejido muscular. Aunque se encarga del metabolismo de sólo 4-5% de la glucosa, el tejido adiposo tiene un papel fundamental en la homeostasis energética corporal.

Una vez que la glucosa entra a la célula muscular, se convierte glucógeno (70% de la glucosa captada) o entra a la vía glucolítica (90% oxidación y 10% glucólisis anaerobia). En los pacientes con hígado graso no alcohólico el principal sitio de resistencia a la insulina es el músculo y la utilización de glucosa se encuentra reducida en 50% en pacientes no diabéticos. Sin embargo, en algunos estudios no se han encontrado diferencias en la utilización de glucosa en pacientes obesos y no obesos, lo que sugiere que la anomalía no se debe exclusivamente a una regulación anormal de glucosa ni a un exceso de masa de tejido adiposo. Conforme progresa la enfermedad hepática disminuye la utilización de glucosa en el músculo. Además existe disminución de la síntesis de glucógeno estimulada por insulina, así como del metabolismo no oxidativo de la glucosa. En individuos obesos la utilización de glucosa es inversamente proporcional a la cantidad de tejido adiposo total; sin embargo, en aquellos pacientes no obesos con HGNA la resistencia a la insulina se correlaciona más con la cantidad de tejido graso a nivel visceral. La sensibilidad a la insulina disminuida en el HGNA se compensa con una secreción aumentada de insulina por las células  $\beta$  para mantener la euglucemia.

La utilización de glucosa estimulada por insulina se encuentra disminuida en pacientes con HGNA y correlaciona con el grado de infiltración grasa y cantidad de grasa visceral. Los lípidos intrahepáticos e intra-miocelulares contribuyen a la resistencia a la insulina. Además se han encontrado defectos en la actividad mitocondrial fosforilativa y oxidativa que se encuentran disminuidas en aproximadamente 40%.

Normalmente en individuos sanos después del periodo de ayuno nocturno, el hígado produce glucosa para satisfacer las necesidades del cerebro. La insulina liberada en la vena porta después de la alimentación suprime la producción hepática de glucosa. Esto depende principalmente de la cantidad total de tejido adiposo y del grado de utilización periférica de insulina. Esta glucosa producida por el hígado deriva de glucogenólisis o de gluconeogénesis.

En los pacientes con HGNA no obesos la producción hepática de glucosa se encuentra normal o elevada. La hiperinsulinemia es un inhibidor potente de la producción hepática de glucosa, de tal manera que si ésta se encuentra normal en un estado de hiperinsulinemia en ayuno, indica resistencia a la insulina hepática. En estudios en estos pacientes y según progresan existe una respuesta anormal en la producción hepática de glucosa, ya que poco a poco al administrarles insulina de manera exógena se suprime menos esta producción hepática de glucosa, que habla de una mayor alteración en la sensibilidad hepática a la insulina.

En el ambiente metabólico, la disponibilidad y utilización aumentadas de ácidos grasos libres contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina muscular por inhibición competitiva de la oxidación de sustratos; además el aumento de los metabolitos de ácidos grasos a nivel intracelular origina alteración en la activación de la fosforilación de la tirosina del IRS-1, lo que ocasiona disminución de la actividad de PI3-cinasa y transporte de glucosa disminuido. Los ácidos grasos libres aumentan la producción hepática de glucosa estimulando enzimas clave y proveyendo sustrato para gluconeogénesis. La supresión de la lipólisis mediada por insulina se encuentra reducida en HGNA.

Al existir concentraciones elevadas de insulina la esterificación de ácidos grasos libres en el hígado se favorece sobre la oxidación hasta que las concentraciones intracelulares de acil coenzima A se elevan lo suficiente para contrarrestar el efecto inhibitorio del malonil-coenzima A sobre carnitina palmitoil transferasa. La concentración

de ácidos grasos libres plasmáticos correlaciona con el grado de resistencia a la insulina, esteatosis hepática y aumento en el contenido de lípidos en músculo. Con 10% de acumulación de grasa en el hígado se observa una disminución en la habilidad de la insulina para disminuir los ácidos grasos libres.

Al originarse resistencia a la insulina en el tejido adiposo, una respuesta inmediata es la de un aumento en la lipólisis lo que le proporciona más ácidos grasos libres al hígado y aumenta la oxidación de lípidos. El flujo de ácidos grasos libres plasmáticos del tejido adiposo hacia el hígado representa la principal fuente de grasa intrahepática (62-82% de los triacilglicérols hepáticos). La lipogénesis *de novo* normalmente de 5%, aumenta a 26% en pacientes con hígado graso no alcohólico.

A nivel hepático la insulina activa el factor de transcripción SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein- 1c) que es un factor de transcripción, lo cual aumenta la expresión de genes de la lipogénesis, la síntesis de ácidos grasos, aumenta la glucólisis y acelera el acúmulo de triglicéridos en los hepatocitos por síntesis *de novo* y disminución en su oxidación. La insulina *per se* puede ocasionar acumulo de grasa hepática. La disposición de adipocitos a nivel mesentérico puede ser una fuente crucial de ácidos grasos que entran hacia la circulación portal, aunque los ácidos grasos libres liberados del lecho esplácnico constituyen sólo 10% de los que acceden al hígado. Estos adipocitos son menos sensibles a la acción de la insulina.

La teoría del sobreflujo establece que una vez que se excede la capacidad de los adipocitos para acumular triglicéridos, éstos se depositan en otros tejidos como el músculo y el hígado, ocasionando resistencia a la insulina en esos tejidos.

#### CITOCINAS IMPLICADAS EN EL DESARROLLO DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

El tejido adiposo visceral coexiste con otros tipos celulares como los macrófagos, células endoteliales y otras células involucradas en la respuesta inmune. Las citocinas secretadas por estas células, pero principalmente por los adipocitos, son llamadas adipocitocinas y por lo general en el estado de inflamación de bajo grado persistente que prevalece en los pacientes obesos con resistencia a la insulina, la masa total de tejido adiposo correlaciona con la cantidad de citocinas secretadas, ya que al ganar peso la infiltración por macrófagos en el tejido adiposo se intensifica. La investigación disponible sobre el tema es extensa y día a día nos provee de nuevas sustancias relacionadas, como es el caso de la visfatina y apelina, dos nuevas adipocitocinas incrementadas en la resistencia a la insulina y relacionadas con inflamación y angiogénesis, respectivamente.

#### ADIPONECTINA

Se expresa sólo en adipocitos. Los niveles bajos se relacionan a componentes del síndrome metabólico y su administración revierte la resistencia a la insulina y ejerce propiedades antiinflamatorias. En el hígado disminuye la gluconeogénesis, suprime la lipogénesis y activa la oxidación de ácidos grasos libres. Los niveles bajos de adiponectina se han relacionado a acumulación de grasa intrahepática, necrosis hepática y progresión de la enfermedad, además se ha encontrado que la administración de leptina en ratas *ob/ob* con daño hepático disminuye la apoptosis y los niveles de TNF- $\alpha$  y que puede disminuir la fibrosis hepática posiblemente vía inhibición de TGF- $\beta$ 1, además de disminuir la proliferación y aumentar la apoptosis de las células estelares.

## LEPTINA

Se produce en el tejido adiposo en proporción a su masa. Modula el consumo de alimentos y el gasto energético además de regular la respuesta de células T, aumentando la producción de citocinas y la fagocitosis por macrófagos. Aunque en estudios en animales se ha encontrado que el tratamiento con leptina mejora el metabolismo de la glucosa a nivel periférico y hepático, disminuye el contenido de triglicéridos a nivel muscular y hepático y parece ser fundamental para el desarrollo de fibrosis hepática a través de la activación de células estelares, su papel en humanos ha sido cuestionado.

## RESISTINA

Se encuentra principalmente en preadipocitos que sufren diferenciación hacia adipocitos maduros. Es un agente proinflamatorio potente, se encuentra elevado y se correlaciona con la resistencia a la insulina hepática pero no a nivel muscular.

## TNF- $\alpha$

Altera la vía de señalización de insulina al inhibir la función del IRS-1. Posee efectos antagónicos con la adiponectina y en forma recíproca se inhiben. La administración de anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  en modelos experimentales disminuye la extensión de daño hepático en el hígado graso y cuando se trata con adiponectina, la expresión de TNF- $\alpha$  disminuye.

## INTERLEUCINA 6

Producida por los adipocitos (principalmente por el tejido adiposo visceral), se encarga de regular la función de las células B y T. Induce resistencia a la insulina al alterar la señalización de insulina en los hepatocitos.

## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Se ha encontrado que los adipocitos contienen la maquinaria principal del sistema renina-angiotensina como el angiotensinógeno, angiotensina II, enzima convertidora de angiotensinógeno y receptores de angiotensina. La administración de antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II mejoran el perfil bioquímico en pacientes con hígado graso no alcohólico y la fibrosis en modelos animales.

## PROGRESIÓN DE LA HEPATOPATÍA

El paso por el cual el simple acumulo de lípidos en el hígado (esteatosis hepática) progresa a inflamación (esteatohepatitis) y posteriormente a fibrosis y cirrosis, continúa siendo un misterio. Esto se ha postulado como la teoría de los dos golpes, en la cual inicialmente hay acúmulo de triglicéridos en el hepatocito lo que ocasiona esteatosis hepática y el segundo golpe inducido por factores ambientales como el estrés oxidativo causando la EHNA, implicándose a la resistencia a la insulina como el mediador de progresión de la enfermedad. Llama la atención que muchos de estos factores como la alimentación, exposición a medicamentos diversos, inmunológicos, genéticos o tóxicos ambientales no se han establecido con precisión y el mecanismo por el cual el simple acúmulo de triglicéridos en el hepatocito vira hacia el reclutamiento de células

inflamatorias y la producción de numerosas citocinas y sustancias que al final producirán fibrosis no es conocido con exactitud.

El desequilibrio en la producción de adipocitocinas y otras citocinas, por el entorno de la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo en los adipocitos de la grasa visceral altamente activa en pacientes con características del síndrome metabólico, son los implicados en la patogénesis del espectro del HGNA. Otros factores implicados en la generación de estrés oxidativo además de lo mencionado antes son la peroxidación lipídica y el hierro sérico. La producción excesiva de sustancias como el TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, resistina, ácidos grasos libres, angiotensinógeno, angiotensina II y la producción disminuida de adiponectina causan un estado de resistencia a la insulina con una inflamación exacerbada. El estrés oxidativo es el fundamento fisiopatológico que caracteriza el desarrollo y la progresión final hacia la EHNA.

Recientemente se ha encontrado que a nivel tisular en pacientes con esteatohepatitis se encuentra aumentado el nivel de sustancias antioxidantes, lo que apoya al estrés oxidativo como causa de esteatohepatitis ya que esto nos indica que al estar un estímulo oxidativo en el tejido, éste trata de abatirlo por lo que aumentan los antioxidantes endógenos. También se ha encontrado que existe una producción alterada (disminuida) del ATP a nivel hepático en los pacientes con EHNA y en los obesos se induce la proteína desacoplante-2 (UCP-2, uncoupling protein-2) y por este medio hay depleción del ATP en los hepatocitos.

El contexto de estrés oxidativo involucra la disfunción endotelial que es la incapacidad de responder con vasodilatación a estímulos parasimpaticomiméticos y la producción de especies reactivas de oxígeno con la formación de aniones superóxido, peróxido de hidrógeno, sustancias derivadas del metabolismo del óxido nítrico y que eventualmente, al ser compuestos con un electrón impar, reducirán otras moléculas causando disfunción celular. El ambiente de resistencia a la insulina y factores ambientales producirán los productos finales de glucosilación avanzada, que se unirán a sus receptores celulares y todo esto en conjunto producirá peroxidación lipídica, disfunción membranal (celular y mitocondrial) y disfunción celular vía alteración en la producción de energía a través de anomalías en la producción de ATP e inclusive en la producción de caspasas. Las enzimas responsables de la defensa primaria contra el estrés oxidativo incluyen la superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GSHPx). La SOD cataliza el paso de  $O_2^-$  a peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). Entonces la GSHPx convierte el  $H_2O_2$  en  $H_2O$ , de este modo depura los radicales libres. Los tioles son depuradores de radicales libres y sirven como antioxidantes, encontrándose elevados en sujetos con EHNA. Además se ha observado una alteración en la cadena de transporte de electrones mitocondrial con la producción de sustancias reactivas de oxígeno, que ocasionará disfunción en la producción de energía, daño al ADN y muerte celular.

Un factor que se ha propuesto como mediador de la EHNA es la endotoxemia resultante del sobrecrecimiento bacteriano, traslocación e inducción de citocinas proinflamatorias que irán directamente hacia la circulación portal y ocasionarán inflamación a nivel hepático.

Entre las estrategias terapéuticas de la EHNA están la corrección de las anomalías metabólicas mediante el ejercicio, acondicionar la dieta, la cirugía bariátrica en la obesidad extrema y el empleo de medicamentos como el metformina, las tiazolidinedionas, los fibratos, los antagonistas de los receptores de angiotensina II y las

estatinas. Estos fármacos además de las implicaciones en la mejoría del ambiente metabólico se ha propuesto que atenúan el daño oxidativo a través de la disminución de citocinas proinflamatorias, así como inducir la expresión de sustancias antioxidantes o funcionar como tal. Ninguno de estos medicamentos ha probado ser útil 100% y muchos estudios realizados al respecto no tienen el suficiente peso estadístico para su aplicación y los resultados son divergentes, incluyendo nuevos abordajes con medicamentos como el probucol, betaina, vitamina E y C, anti-TNF- $\alpha$  y el ácido ursodesoxicólico. Por último al cursar con complicaciones de la cirrosis, la opción más adecuada es el trasplante hepático (11).

## **DIAGNÓSTICO**

El cribado de pacientes con enfermedad grasa del hígado no alcohólica por una alteración de la regulación de la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 nos puede ayudar a llegar a un diagnóstico y tratamiento temprano así como de prevenir sus posibles complicaciones, tales como enfermedades cardiovasculares. La medición de glucosa en plasma es considerada como el examen de screening preferido para la identificación de hiperglucemia. La sensibilidad de este examen puede ser variable dependiendo de la población evaluada. Sin embargo no se ha establecido claramente, cuál de los pacientes con enfermedad grasa del hígado no alcohólica deben de someterse a una prueba de tolerancia oral a la glucosa para los fines antes descritos (12).

El diagnóstico de la enfermedad grasa del hígado no alcohólica necesita la confirmación de esteatosis hepática basada en estudios de imagen o en una biopsia de hígado, juntos con la exclusión clínica individual de quienes consumen 20 g de alcohol regularmente por día. En el ámbito clínico, todavía no hay consenso sobre si se requiere una biopsia de hígado o no para confirmar el diagnóstico de enfermedad grasa del hígado no alcohólica.

En la actualidad, los marcadores no invasivos disponibles para enfermedad grasa del hígado no alcohólica incluyen el conjunto de signos y síntomas clínicos, exámenes de laboratorio, de imagen y combinación de clínica y resultados de exámenes de sangre. Aunque varios de estos marcadores son en general usados de forma útil para la evaluación del diagnóstico de pacientes con sospecha de enfermedad grasa del hígado no alcohólica, estos carecen de especificidad y sensibilidad para distinguir entre enfermedad grasa del hígado no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica y así determinar la presencia y la etapa de la fibrosis. Después del diagnóstico de enfermedad grasa del hígado no alcohólica el siguiente paso es determinar la severidad, esta información es necesaria para entender el pronóstico. Aunque los métodos diagnósticos no invasivos han avanzado recientemente la biopsia de hígado aún se necesita para determinar la severidad de enfermedad grasa del hígado no alcohólica. Al estadificar a los pacientes con enfermedad grasa del hígado no alcohólica, hay dos factores relacionados con la severidad: el nivel de fibrosis y el nivel de inflamación.

Características clínicas: La mayoría de los pacientes diagnosticados con enfermedad grasa del hígado no alcohólica están asintomáticos, cuando presentan síntomas clínicos y hallazgos físicos son inespecíficos y poco fiables para el diagnóstico y para evaluar la severidad de la enfermedad. Los pacientes podrían tener hepatomegalia, malestar general, malestar abdominal, dolor vago en cuadrante superior derecho, náusea, y otros síntomas no específicos referidos en el tracto gastrointestinal. La exploración clínica revela ascitis, esplenomegalia, red venosa, eritema palmar e ictericia en un

porcentaje pequeño los pacientes que presentan esteatohepatitis no alcohólica la cirrosis está relacionada. Las características que están más consistentemente relacionadas con la severidad de la enfermedad incluyen obesidad, mayor edad, diabetes e hipertensión.

**Biomarcadores comunes:** No hay un solo marcador bioquímico que pueda confirmar el diagnóstico de enfermedad grasa del hígado no alcohólica o distinguirlo entre esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis. Aunque ligeramente la elevación de los niveles séricos de aminotransferasas es la primera anormalidad que se observa en enfermedad grasa del hígado no alcohólica, las enzimas hepáticas pueden ser normales en más de 78% de los pacientes con enfermedad grasa del hígado no alcohólica. Además todo el espectro histológico de enfermedad grasa del hígado no alcohólica puede ser observada en pacientes con valores normales de alanino aminotrasferasa (ALT). Por tanto, los niveles de enzimas no son sensibles para el diagnóstico para enfermedad grasa del hígado no alcohólica. La elevación de ALT y aspartato aminotransferasa (AST) es ligera y cuando se presenta usualmente no es mayor a cuatro veces sus valores normales. La relación de AST/ALT es usualmente menor a 1 en pacientes que tienen o no mínima fibrosis, aunque la relación puede ser mayor a uno con el desarrollo de cirrosis, y mayor a 2 por hepatopatía alcohólica.

Gamma-glutamilttransferasa (GGT) en suero frecuentemente está elevada en pacientes con enfermedad grasa del hígado no alcohólica, y esta ha sido relacionada con incremento en la mortalidad. Sin embargo, el diagnóstico de enfermedad grasa del hígado no alcohólica no puede hacerse utilizando solamente GGT. El aumento de los niveles de GGT en suero se ha visto que están relacionados con fibrosis avanzada en pacientes con enfermedad grasa del hígado no alcohólica, en un estudio de 50 pacientes con enfermedad grasa del hígado no alcohólica demostrando un área bajo la curva de las características operativas del operador (AUROC) de 0.74 para la predicción de fibrosis avanzada. Utilizando un valor de corte de GGT de 96.5 U/l, GGT predice el avance a fibrosis con 83% de sensibilidad y 69% de especificidad. La fosfatasa alcalina está ligeramente elevada en ocasiones, pero rara vez es la única prueba función hepática anormal (13).

Otro paso en la evaluación es interrogar consumo de alcohol mediante cuestionarios apropiados, también interrogar factores de riesgo para hepatitis C y otras condicionantes que puedan presentar EHGNA

El ultrasonido tiene una sensibilidad y especificidad para la detección de esteatosis moderada a severa de 89 y 93%. La sensibilidad disminuye conforme el índice de masa corporal aumenta y es óptima cuando el porcentaje de esteatosis hepática es de por lo menos 30%. La esteatosis aparece hiperecótica en relación al riñón derecho o el bazo. El grado de esteatosis se basa en la evaluación de la ecogenicidad: grado 1, ecogenicidad normal; grado 2, aumento ligero y difuso de la ecogenicidad del parénquima hepático, con visualización del diafragma y los bordes de los vasos intrahepáticos; grado 3: ecogenicidad muy aumentada, visualización pobre de vasos intrahepáticos, borramiento del diagrama. El ultrasonido no es útil para identificar la esteatohepatitis o el grado de fibrosis.

La tomografía no contrastada puede detectar y cuantificar el grado de esteatosis; en ella, la escala de grises refleja el grado de radiación absorbida, y se expresa en unidades Hounsfield. La diferencia en unidades Hounsfield medida entre el hígado y el bazo correlacional con el número de hepatocitos con infiltración grasa.

Para una esteatosis de 33%, la sensibilidad es de 82-93%, con una especificidad del 100%. El mejor método de imagen para detectar y cuantificar el grado de esteatosis es la resonancia magnética. Su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esteatosis hepática es de 100 y 92.3%. Normalmente, en la fase T1 el hígado se observa hipertenso en relación al bazo, pero un aumento en el contenido de grasa hace que la imagen del hígado se vea menos intensa. Cuando el hígado y el bazo presentan intensidades iguales, se habla de esteatosis leve, y cuando el hígado es menos intenso que el bazo, de esteatosis moderada/severa. Es posible, además, dar un valor cuantitativo al grado de esteatosis, promediando la esteatosis medida en cada una de las zonas hepáticas afectadas, y detectar zonas de esteatosis según la concentración de triglicéridos calculada por espectroscopía.

La elastografía (FibroScan), método no invasivo de detección de fibrosis, se desarrolla en 3 fases:

1. Se aplica un impulso mecánico a la superficie cutánea mediante un transductor.
2. Se propaga de una onda elástica cuya velocidad de propagación es inversamente proporcional al grado de fibrosis.
3. Se calcula el grado de fibrosis con base en la velocidad de propagación de ondas registrada.

El FibroScan tiene una correlación estrecha con los hallazgos histológicos en pacientes con hepatopatía crónica por virus de hepatitis C, virus de hepatitis B, co-infección virus hepatitis C y VIH, hepatitis autoinmune, y HGNA y diferentes puntos de corte correlacionan con la existencia de várices esofágicas grado 2/3, cirrosis Child-Pugh B y ascitis, pero su sensibilidad disminuye en con pacientes con IMC mayor a 28.

La biopsia hepática, como procedimiento diagnóstico, tiene múltiples limitaciones, pero para cada una de ellas ha sido posible implementar estrategias de optimización, y es el único estudio que permite el diagnóstico de certeza y estadificación de HGNA/EHNA, por lo que continúa siendo el estándar de oro diagnóstico de esta patología (14).

Es bien conocido el impacto negativo de la diabetes sobre la retina, el riñón y el sistema cardiovascular sin embargo en el hígado no se conoce bien aun. Recientemente se ha visto que hay una disregulación hepática, en el paciente con obesidad que se caracteriza por presencia de estrés oxidativo y esteatosis relacionado con la resistencia a la insulina. El efecto es el hígado graso no alcohólico, que va de la esteatosis simple al daño hepático a largo plazo como la esteatohepatitis (fibrosis y cirrosis), así como falla hepática, evidencia reciente sugiere que niveles elevados de aminotransferasa pueden ser marcadores futuros para el riesgo de presentar diabetes (15).

Por lo tanto la enfermedad del hígado graso no alcohólico actualmente es considerado una representación hepática del síndrome metabólico (16).

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento de la EHGNA es fundamental en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, ya que presentan un mayor riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular.

El tratamiento óptimo de la EHGNA comienza con la pérdida de peso y el ejercicio, y con las positivas consecuencias que estos cambios suelen aportar: aumento de la

sensibilidad a la insulina, mayor expresión de adiponectina y mejora de los perfiles lipídicos. Tradicionalmente se ha utilizado la mejoría de los niveles de enzimas hepáticas como medida del éxito terapéutico. Sin embargo, lo ideal es que la respuesta se mida por las mejoras de los resultados histológicos hepáticos, ya que los niveles séricos de aminotransferasas no siempre se correlacionan con el estado de la enfermedad. Actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico aprobado por la FDA para el EHGNA ni un enfoque dietético específico, aunque la modificación del estilo de vida a través de la dieta y el ejercicio ha mostrado ser potencialmente beneficiosa.

Se ha observado de manera consistente que la pérdida de peso mediante la introducción de cambios en la dieta, con o sin ejercicio, o con cirugía bariátrica, da lugar a mejorías bioquímicas e histológicas del EHGNA (17).

Así pues se ha observado que cambios en la modificación de estilo de vida la dieta que abarca, la actividad física y/o realizar conductas afines, es el tratamiento recomendado en la EHGNA (18).

El efecto de los tratamientos propuestos en la enfermedad hepática, el metabolismo de la glucosa y el riesgo cardiovascular en la EHGNA es desconocida, pero hay estudios en los cuales se ha encontrado que la pérdida de peso mayor a un 7% mejora la actividad histológica de la enfermedad, las estatinas y ácidos grasos poliinsaturados mejoran la esteatosis pero sus efectos sobre la histología hepática son desconocidos, la tiazolidinedionas mejoran la actividad histológica de la enfermedad así como los niveles de glucosa, lípidos y retarda la progresión de la fibrosis. Pioglitazona mejoró la presión arterial. La vitamina E mejora la actividad histológica de la enfermedad cuando se administra durante 2 años, pero aumentó la resistencia a la insulina y los triglicéridos en plasma (19, 20, 21).

Estudios recientes han informado que hay un trillón de microorganismos que habitan en el intestino humano y que la microflora intestinal tiene un doble impacto en la función hepática. Los productos de fermentación tales como etanol, amoníaco y acetaldehído producido por la microflora intestinal se metabolizan en hígado. Por otra parte los lipopolisacaridos de la flora intestinal gram negativa se libera de forma continua como endotoxina. Esto induce a la formación y secreción de citosinas por el hígado, por lo tanto se ha sugerido que la lesión hepática y fibrosis podría se causado por la exposición a productos bacterianos tales como lipopolisacaridos. De acuerdo con la definición adoptada por la Organización Mundial de la Salud los probióticos son: microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio de salud al huésped. Los probióticos se utilizan como factores biológicos eficaces para la modulación de la flora intestinal y recientemente se sugiere como medio natural para la mejora de la función hepática. Se ha sugerido la aplicación de probióticos como tratamiento para EHGNA, sin embargo existe poca experiencia (22).

### **CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)**

El carcinoma hepatocelular es una enfermedad altamente fatal. La infección por virus de hepatitis C, B y el elevado consumo de alcohol son los principales factores de riesgo. Otros factores relevantes incluyen el hábito tabáquico y la dieta. En las 2 o 3 últimas décadas se ha reportado incremento en la incidencia y en la mortalidad secundaria a esto en Estados Unidos y en varios países de Europa. Tendencias similares en la prevalencia de la obesidad han sugerido una posible asociación de riesgo de

carcinoma hepatocelular con peso excesivo. Se ha demostrado un riesgo tres veces mayor de carcinoma hepatocelular entre los diabéticos (23, 24).

Se considera al carcinoma hepatocelular la tumoración primaria de hígado más común, con una alta mortalidad, la cual ha incrementado dramáticamente en un 80% en las últimas dos décadas en los Estados Unidos.

A nivel mundial el carcinoma hepatocelular es el quinto cáncer más común en hombres y el séptimo cáncer más común en las mujeres (25).

Se ha demostrado que la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo independiente para el hepatocarcinoma y precede a la aparición del carcinoma hepatocelular. Por otra parte, se encontró que el tratamiento con insulina y con secretagogos, están asociados con un mayor riesgo para el carcinoma hepatocelular, mientras que en pacientes que han sido tratados con metformina el riesgo de carcinoma hepatocelular se redujo, por lo tanto la diabetes es causa reconocida de EHGNA y cirrosis criptogénica, de hecho es bien sabido que la historia natural de EHNA puede progresar durante un periodo de muchos años, desde la esteatosis a la esteatohepatitis, cirrosis y a veces a carcinoma hepatocelular (26,27).

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Esta investigación es importante para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 debido a que se ha descubierto que es un factor de riesgo para desarrollar daño hepático.

Minero-Alfaro y cols. en su estudio de enfermedad grasa del hígado no alcohólica en pacientes con diabetes mellitus 2 describen que en el 100% de los pacientes con diabetes mellitus 2 que acude a consulta externa de gastroenterología referidos por cambios ultrasonográficos reportados como aumento de la ecogenicidad o hepatomegalia y/o transaminasemia desde leve hasta severa, se corrobora que la diabetes mellitus 2 aun con control metabólico regular es un factor de riesgo identificable en esta patología, igual a lo reportado en la literatura mundial, se encontró que se presentan más frecuentemente en el género femenino en la 4ª y 5ª décadas de la vida representando 80% en mujeres y 20% en hombres (28).

Barva Evia J, comenta que en México, existe un promedio global de 38% de sobrepeso y de 21% en obesidad. La organización mundial de la salud considera a la obesidad (relacionada con EHNA en 69-100%), sobrepeso, pérdida de peso rápido, uso de dextrosa intravenosa en la última semana de gestación, diabetes tipo 2 (hiperglicemia relacionada con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en 34-75%), hiperlipidemia o hipercolesterolemia o ambas (20-81%), así como el síndrome metabólico como condiciones de riesgo que coexisten frecuentemente y se asocian con enfermedad del hígado grasa no alcohólica. La prevalencia de diabetes tipo 2 en diversas series de pacientes con HGNA varía de 10-75%.

La historia familiar de esteatohepatitis o cirrosis criptogénica es otro factor de riesgo. La prevalencia exacta de HGNA en la población general es desconocida (se ha estipulado que afecta de 10 a 24% de la población general, principalmente a mujeres y, aunque ha sido reportado en personas en la segunda década de la vida, la mayor parte de los casos ocurren en personas entre la quinta y sexta década de la vida), la cual se incrementa en grupos de alto riesgo, alcanzando valores de entre 70-86% en pacientes obesos y/o diabéticos. La progresión del HGNA a cirrosis y enfermedad hepática terminal puede diferir significativamente entre los grupos étnicos. En hispanos es más frecuente esta progresión que en caucásicos y negros. En México, en el año 2000, la cirrosis hepática se constituyó como la cuarta causa de muerte, la segunda causa en personas de 35 a 55 años de edad, mientras que la cirrosis criptogénica comprendió la tercera causa de cirrosis; la cual en la actualidad se le ha vinculado estrechamente con la esteatosis hepática. Se ha mencionado a la edad como un factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis en estos pacientes, siendo más común a partir de los 45 años. En una revisión de 10 años realizada en el Instituto Nacional de la Nutrición, se demostró que 0.5% de la biopsias de hígado correspondieron a esteatohepatitis no alcohólica (29).

Porepa Liane & cols. En su estudio publicado en el 2010 concluyen que adultos con reciente diagnóstico de diabetes mellitus tienen gran riesgo de padecer enfermedad hepática grave en comparación con quien no la padece. Este resultado se sostiene, a través, de las estratificaciones demográficas y ajustándose para otros factores de riesgo de EHNA. Diabetes con o sin hipertensión, dislipidemia, y obesidad confiere un gran riesgo para enfermedad hepática (30).

Debido a que no hay suficiente bibliografía en cuanto a este tema y basándonos en lo previamente mencionado es de utilidad el realizar la investigación debido a que si se detecta a tiempo el daño hepático se podrá detener su progresión.

La investigación es de utilidad para el IMSS porque va a permitir mejorar la calidad de atención, enfocar mejor las medidas preventivas, que a largo plazo disminuyen costos en cuanto a tratamiento y aumenta los beneficios tanto del paciente como del instituto. El enfoque que se le dará a la investigación se centra en la evolución de la diabetes mellitus 2 y el daño hepático.

## ASPECTOS METODOLÓGICOS

**Pertinencia:** Es pertinente para poder diagnosticar el daño hepático relacionándolo con el tiempo de evolución de la diabetes mellitus y con oportunidad evitar un daño hepático mayor como son la cirrosis o incluso el hepatocarcinoma

**Magnitud:** Debido a la alta prevalencia del daño hepático asociado con la evolución de la diabetes mellitus tipo 2 es preciso ahora determinarla en población de diabéticos de 18 y más años de edad.

**Trascendencia:** Los resultados de la investigación tendrán relevancia, debido a que al detectar la existencia de daño hepático en relación a la evolución de la diabetes tipo 2, se podrán adoptar medidas para una detección inmediata del problema y evitar la presencia de padecimientos de más gravedad.

**Factibilidad:** El estudio es factible debido a que se cuenta con los recursos humanos con amplia experiencia, con población cautiva en DIABETIMSS, con apoyo administrativo para llevarlo a cabo y cumplir con los objetivos que se pretende alcanzar.

**Congruencia:** La realización de la investigación es congruente con las políticas y normas institucionales porque permitirá contar con información que dé sustento a las acciones de atención médica y de prevención.

**Político – Administrativa:** La investigación será realizada con el propósito de demostrar que el daño hepático y la evolución de la diabetes mellitus, son enfermedades prioritarias, lo cual permite enfocarse en tal asociación para incidir en la mejora de las políticas y canalizar los recursos con eficiencia.

**Plausibilidad:** El estudio es recomendable y admisible, ya que no existe información sobre el tema que de respaldo en la atención de pacientes diabéticos.

**Aspectos éticos:** En base a la declaración de Helsinki de 1975, Finlandia en 1964, de la asociación médica mundial, leyes y códigos de México y la ley general de salud en materia de investigación para la salud, en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo 1, artículo 13, 17 y 21 publicado en el diario oficial de la federación el día 17 de febrero de 1987. Este estudio cuenta con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, conociendo los riesgos y beneficios de ésta y teniendo la opción de negarse a participar.

El protocolo cumple con los lineamientos normativos, metodológicos y éticos, considerando la investigación con riesgo mínimo al tomar muestras de sangre, así como para la conservación confidencial y privada de los resultados, y siempre pensando en el beneficio en la salud y bienestar de los pacientes.

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hígado graso no alcohólico incluye dentro de su presentación evolutiva a la esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis y hepatocarcinoma. Se relaciona a obesidad preferentemente abdominal, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. En su fisiopatología están involucrados la sobrenutrición, vida sedentaria, factores genéticos y resistencia a la insulina. Su prevalencia es del 17 al 33%. La EHNA se presenta en el 30% de estos casos, de los cuales un 20 a 25% evoluciona a hepatocarcinoma. El HGNA es una de las causas más frecuentes de alteraciones en las pruebas de función hepática en pacientes asintomáticos. En su fase inicial, se caracteriza por malestar abdominal, fatiga, elevación de alanin aminotransferasa (ALT) gamaglutamil transpeptidasa (GGT), hepatomegalia e hiperecogenicidad hepática en el ultrasonido. No es una enfermedad benigna ya que el 32% de los enfermos progresan a fibrosis, el 20% a cirrosis y el riesgo de muerte relacionada a disfunción hepática es del 12% a 10 años. Las alternativas terapéuticas están dirigidas a modificar el estilo de vida, la dieta y el empleo de medicamentos, que en conjunto impactan a la fisiopatología de la enfermedad en especial en la resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

El hígado graso asociado a esteatosis hepática no alcohólica, vinculan a la hiperinsulinemia como factor hormonal preponderante en el compromiso fisiopatológico del mismo, y elemento desencadenante de una serie de alteraciones que conllevan a mayor deterioro orgánico y empobrecimiento del pronóstico.

Por otro lado, la hiperinsulinemia en asociación a resistencia periférica a la insulina e hiperglucemia, se encuentra relacionada con riesgo cardiovascular y metabólica y metabólico, como lo confirman los últimos estudios sobre obesidad, diabetes mellitus, síndrome metabólico, determinando un valor estadístico significativo sobre la morbimortalidad de estos síndromes y enfermedades en cuya virtud se establecen perímetros y aproximaciones pronósticos de mortalidad por evento cardiocerebrovascular a 10 años, para hombres y mujeres.

Siendo evidente la relación entre insulina con hígado graso por esteatosis hepática no alcohólica, así como con múltiples alteraciones fisiopatológicas relacionadas con riesgo cardiovascular, como obesidad abdominal, hiperglucemia, hipertensión arterial, resistencia periférica a la insulina e hiperlipidemia, entre otras, se considera de vital importancia establecer en aquellos pacientes diagnosticados con hígado graso aislado, en los cuales no se encuentran antecedentes de diabetes mellitus, alcoholismo ni obesidad, la presencia de hiperinsulinemia como factor de riesgo básico para desarrollar de forma potencial, todos aquellos elementos inherentes al síndrome metabólico permitiendo de esta manera iniciar en forma precoz cambios en el estilo de vida y medidas de prevención a pesar de encontrarnos frente a un paciente sin aparentes factores de riesgo cardiovascular.

En vista de lo anterior nuestra pregunta es la siguiente:

¿Qué relación existe entre tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus 2 y presencia de daño hepático en pacientes del servicio de DIABETIMSS del Hospital General de Zona y Medicina Familiar No.1?

## **6. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar la relación que existe entre el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus 2 y la presencia de daño hepático en pacientes DIABETIMSS.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Identificar el tiempo de diagnóstico de pacientes con diabetes mellitus 2 y daño hepático.
- Correlacionar los grados de esteatosis hepática diagnosticada por ultrasonido con el número de años de diagnóstico de diabetes mellitus 2.
- Correlacionar la elevación de enzimas hepáticas con los años de diagnóstico de diabetes mellitus 2.
- Identificar el promedio de edad de pacientes con diabetes mellitus 2 y daño hepático.
- Determinar la prevalencia de género masculino y femenino diagnosticados con diabetes mellitus 2 y daño hepático.
- Correlacionar el descontrol glucémico con el daño hepático en los pacientes con diabetes mellitus 2 y daño hepático
- Determinar índice de masa corporal en los pacientes con diabetes mellitus 2 y daño hepático.

## 7. HIPÓTESIS

**HIPÓTESIS (Hi):** El daño hepático tiene relación directa con el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus 2 en la población de los pacientes de DIABETIMSS del HGZ/MF NO.1 Pachuca Hidalgo.

**HIPÓTESIS NULA (H0):** El daño hepático no tiene relación con el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus 2 en la población de los pacientes de DIABETIMSS HGZ/MF NO.1 Pachuca Hidalgo.

## **8. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, transversal, incluyendo al total de pacientes de 18 y más años de edad de ambos sexos que acuden de manera programada al área de DIABETIMSS.

El método consiste en la aplicación de una cédula de recolección de datos a pacientes que acuden al área de DIABETIMSS en esta cédula se incluyen ítems que actuaron como filtro para descartar otras causas de hígado graso no alcohólico haciendo énfasis en factores de riesgo de hepatitis C, de los resultados obtenidos se seleccionará a 100 pacientes de manera aleatoria que si cumplan con los criterios de inclusión, en caso que no se alcance la muestra de pacientes sin factores de riesgo para hepatitis C se solicitará panel viral y de esta manera evitar sesgo posteriormente. A la muestra obtenida se les solicitará ultrasonido hepático, pruebas de función hepática. Los datos de daño hepático obtenidos serán analizados en correlación con el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus, para dicho análisis se utilizará la prueba chi cuadrada.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO:**

Conformado por pacientes que acuden a control al programa de DIABETIMSS del HGZ MF No.1 Pachuca, Hidalgo.

### **POBLACIÓN:**

Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2 adscritos al hospital usuarios del programa de DIABETIMSS con un tamaño de población de 419.

**PERIODO DE ESTUDIO:** a partir de que se autorizó el protocolo y en concordancia con el cronograma

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### 1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes que acuden al programa de DIABETIMSS
- Mayores de 18 años
- Ambos sexos
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

### 2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años que cursan con diabetes mellitus con diagnóstico de daño hepático previo al estudio
- Pacientes con diagnóstico previo de infección por virus de hepatitis C
- Pacientes que ingieran medicamentos hepatotóxicos (amiodarona, tamoxifeno, corticoides, estrógenos, metrotexate, tetraciclina, antiretrovirales)
- Pacientes con nutrición parenteral
- Pacientes con diagnóstico de alcoholismo
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Wilson, enfermedad de Weber-Christian, alfabeta lipoproteinemia, síndrome de ovario poliquístico, cirugía de bypass yeyunoileal.
- Pacientes que acuden al área de DIABETIMSS que no acepten participar en el estudio.

### 3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que de positivo en el cuestionario de evaluación sobre el consumo de alcohol
- Pacientes que tengan panel viral positivo para infección por hepatitis C
- Pacientes que no acepten realizarse los estudios de laboratorio o ultrasonido durante el proceso de investigación
- Pacientes que durante el proceso de investigación decidan retirarse del estudio.
- Pacientes que no acudan a realizarse los estudios en fechas y horarios acordados.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Para el cálculo del tamaño de la muestra y debido a la variación en los porcentajes observados en diferentes estudios, se adoptará el criterio de máximo tamaño de muestra. Para calcular el tamaño de la muestra se utilizará la fórmula de proporciones para poblaciones finitas en estudios observacionales descriptivos, manejando el nivel de confianza del 95 %, expresado en la tabla de la distribución normal como 1.96; una precisión de 10 %; y una proporción teórica esperada del 50 %.

$$N = \frac{Z^2 (P) (Q)}{\epsilon^2} \text{ Donde;}$$

Z = Valor del área de la distribución normal (confianza del 95 %)

P = Frecuencia del fenómeno desconocido objeto de la investigación o probabilidad. (50 %)

Q = Frecuencia de no ocurrencia del fenómeno objeto de la investigación. (50 %)

ε = Precisión (10 %)

$$\frac{3.84 (50) (50)}{(10)^2} = 96 \text{ incrementándose a 100 por posibles pérdidas.}$$

### OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
<b>INDEPENDIENTE</b>				
<b>DIAGNÓSTICO</b>	Proceso indiferencial, realizado a partir de un cuadro clínico destinado a definir la enfermedad que afecta a un paciente	Medido por 3 intervalos de tiempo: reciente, mediana y larga evolución.	Intervalo Cuantitativa	Reciente evolución: 0-5 años Mediana evolución: 5-10 años larga evolución: mayor a 10 años
<b>DEPENDIENTE</b>				
<b>DAÑO HEPÁTICO</b>	Injuria persistente al parénquima hepático que produce daño morfológico y/o funcional	Medido mediante elevación de enzimas hepáticas, relación AST/ALT y grados de esteatosis en ultrasonido hepático	Ordinal Cuantitativa	MUJERES AST <18 U/L AST > 38 U/L ALT > 41 U/L AST/ALT < 1  Grados de esteatosis I, II, III

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

El protocolo se presentó ante el comité de investigación para su revisión y autorización con el título “Relación entre tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus 2 y presencia de daño hepático en pacientes DIABETIMSS del HGZ/MF No.1.”, ya autorizado se aplicó cédula de recolección de datos a pacientes que acuden al área de DIABETIMSS en esta cédula se incluyeron ítems que actuaron como filtro para descartar otras causas de hígado graso no alcohólico haciendo énfasis en factores de riesgo de hepatitis C, de los resultados obtenidos se seleccionó muestra de pacientes de manera aleatoria que sí cumplieron con los criterios de inclusión. A la muestra obtenida se les solicitó ultrasonido hepático, pruebas de función hepática. Los datos de daño hepático obtenidos fueron analizados en correlación con el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus.

En cuanto se obtuvieron los datos necesarios se realizó procesamiento y sistematización para el análisis estadístico.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó un análisis estadístico inferencial, tomando en consideración las variables del estudio, se diseñó la base de datos en el programa estadístico informático SPSS para obtener un análisis de relación de datos, para correlacionar las variables utilizadas en el estudio, de esta manera se obtuvieron frecuencias, cuadros, así como los gráficos en función al tipo de escala y tipo de variable. Se calcularon las medidas de tendencia central y las de dispersión así como las cifras absolutas y los porcentajes para las variables cuantitativas, y para las cualitativas únicamente se utilizaron cifras absolutas y porcentajes. Para determinar la correlación del tiempo de evolución de la diabetes y el daño hepático, se aplicaron las pruebas de chi cuadrada comparando y jerarquizando los resultados y posterior a esto se realizó interpretación clínica.

## **9. ASPECTOS ÉTICOS.**

En base a la declaración de Helsinki de 1975, Finlandia en 1964, de la asociación médica mundial, leyes y códigos de México y la ley general de salud en materia de investigación para la salud, en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo 1, artículo 13, 17 y 21 publicado en el diario oficial de la federación el día 17 de febrero de 1987. Este estudio contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal.

En la investigación a realizar según el artículo 17 de la ley general de salud en materia de investigación para la salud se considera investigación con riesgo mínimo ya que se extraerá sangre por punción venosa en adultos y se solicitará pruebas de imagen no invasiva.

En toda investigación en personas, cada posible participante debe ser informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear. Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación. Seguidamente, el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito.

En el momento de obtener el consentimiento informado para participar en el proyecto de investigación, el médico debe obrar con especial cautela si las personas mantienen con él una relación de dependencia o si existe la posibilidad de que consientan bajo coacción. En este caso, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico no comprometido en la investigación y completamente independiente con respecto a esta relación oficial.

## **10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO**

### **RECURSOS HUMANOS:**

Pacientes, personal de DIABETIMSS, Asesor clínico y metodológico, personal con experiencia reconocida en las áreas de gastroenterología, hepatología.

### **RECURSOS MATERIALES:**

- Hojas blancas.
- Equipo de cómputo.
- Lápices, plumas y papelería diversa.
- Tiempo.
- Cédula de recolección de datos
- Jeringas
- Tubo para recolección de muestra
- Material de laboratorio
- Equipo de Ultrasonido

### **RECURSOS FINANCIEROS:**

- Aportados por el propio investigador

Factibilidad: Por contar con recursos cognitivos, metodológicos, técnicos, físicos y materiales y financieros, además de contar con una población cautiva de pacientes que asisten al DIABETIMSS.

## **11. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

Por el diseño de la investigación no es aplicable.

## 12. RESULTADOS

En esta investigación se analizó a 40 pacientes DIABETIMSS que acuden a control en HGZ/MF No. 1, en la ciudad de Pachuca, Hidalgo.

Las variables fueron extraídas de instrumento de recolección de datos específicos, el cual es una cédula de recolección en la que se incluyen resultados de pruebas de función hepática y análisis del ultrasonido hepático; En la Tabla I representa la distribución de variables cuantitativas y datos estadísticos descriptivos, de la muestra de 40 pacientes.

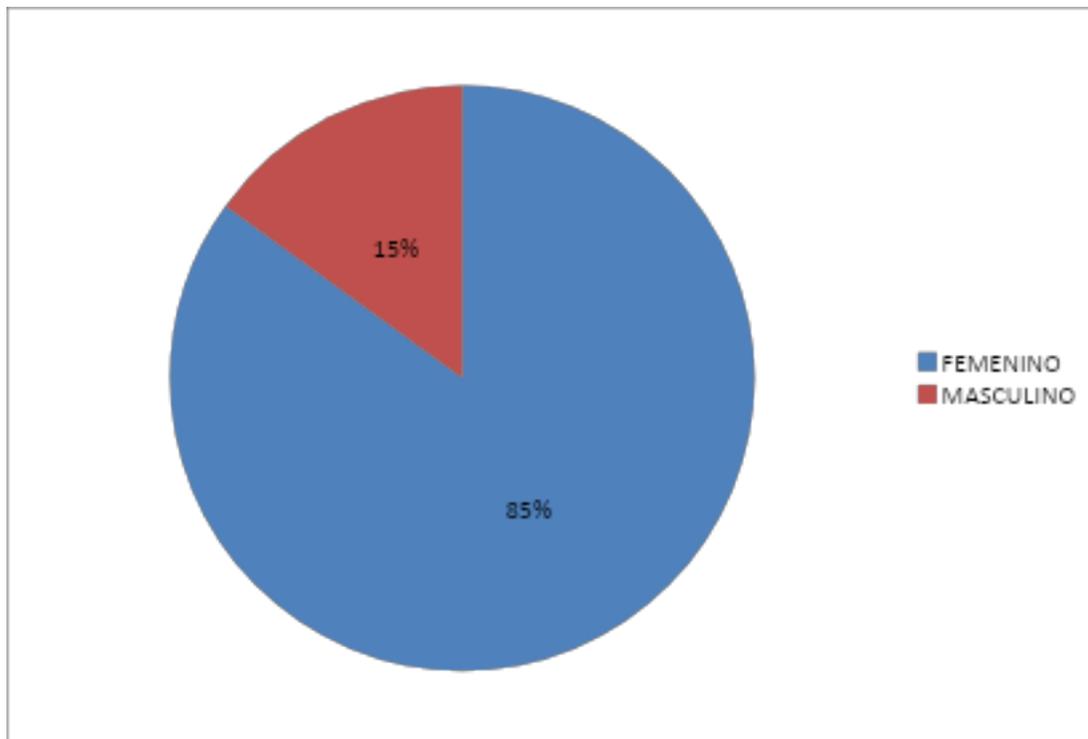
**Tabla I.** Distribución de variables cuantitativas y datos estadísticos descriptivos, en la población de pacientes DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.

<i>Estadísticos descriptivos</i>	<i>EDAD</i>	<i>IMC</i>	<i>TIEMPO EVOLUCION</i>	<i>DE CONTROL GLICEMICO</i>	<i>ATL</i>	<i>AST</i>	<i>AST/ATL</i>
Media	55	29.94	7.42	128	42.05	36	0.92
Mediana	59	29.97	4	113	35.5	32	0.90
Moda	62	34.67	2	280	23	32	1
Desviación estándar	13.45	4.42	7.88	48.20	21.46	13.54	0.29
Varianza de la muestra	180.77	19.49	62.16	2323.38	460.56	183.37	0.08
Rango	53	18.11	33.2	206	91	57	1.34
Mínimo	26	20.96	0.8	74	18	17	0.37
Máximo	79	39.06	34	280	109	74	1.70

FUENTE: Cedula de recolección de datos.

En relación al sexo de los usuarios que acuden a control (Gráfico 1), podemos apreciar que el 85% (IC 95% 80.39%-89.66%) es población es femenina, contando solo 6 usuarios son de sexo masculino con 15% (IC 95% 10.34% a 19.66%).

**Gráfico 1.** Distribución de porcentajes del factor sexo en la población de pacientes DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.



FUENTE: Cédula de recolección de datos.

Respecto a la edad y con el objetivo de facilitar el análisis, se establecieron intervalos para la distribución de frecuencias (Tabla II), se tiene una edad mínima de 26 años y una máxima de 79 años. Se observa que 30% de nuestra población de estudio tiene entre 60 y 69 años, seguida por el grupo de 27.5% en el grupo de 50 a 59 años y posteriormente con 17.5% el grupo de 30 a 39 años, teniendo sola una persona para el grupo de 20 a 29 años.

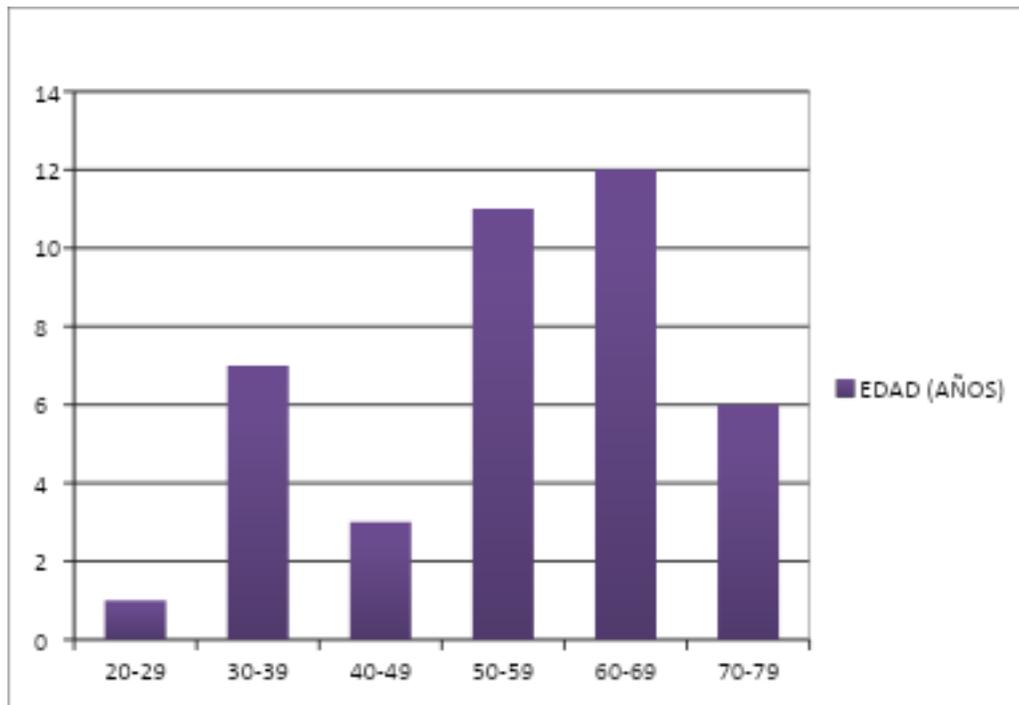
En promedio los usuarios tienen una media de 55 años, mediana de 59 años y la edad que más se repitió fue 62 años. Se considera un rango estadístico de 53 años, con una desviación respecto a su media de 13.45 años.

**Tabla II.** Distribución de frecuencia de acuerdo a edad (años cumplidos), en la población de pacientes DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.

Edad	Frecuencia	Frecuencia Acumulada	Frecuencia Relativa	Frecuencia relativa acumulada	Porcentaje
20-29	1	1	0.03	0.03	2.5
30-39	7	8	0.18	0.20	17.5
40-49	3	11	0.08	0.28	7.5
50-59	11	22	0.28	0.55	27.5
60-69	12	34	0.30	0.85	30
70-79	6	40	0.15	1.00	15
	40				100

FUENTE: Cédula de recolección de datos.

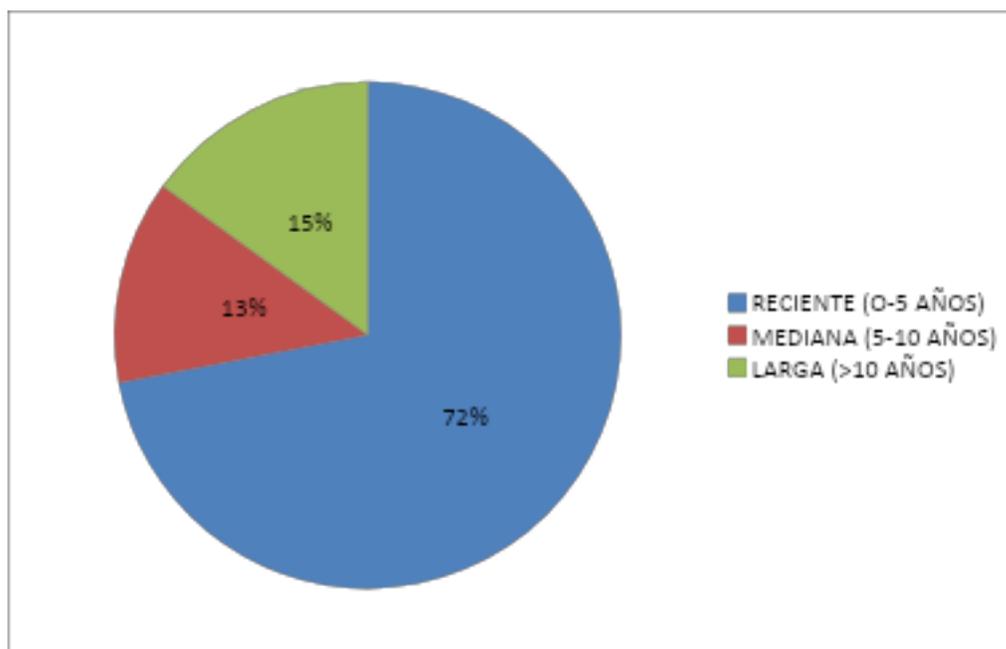
**Gráfico 2.** Distribución de frecuencia del factor edad en la población de pacientes DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no.1 en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.



FUENTE: Cédula de recolección de datos

El análisis realizado en la variable tiempo de evolución (Gráfico 3) refiriéndose a los años de diagnóstico con diabetes mellitus tipo 2, el valor mínimo fueron 8 meses y un máximo de 34 años, por lo que el rango de años es de 33 años, el tiempo común fueron 2 años, con una media de 7.42 años y una desviación de 7.88 años respecto a la misma. El 72 % representa el mayor porcentaje, considerándose de reciente diagnóstico, en orden decreciente continua larga evolución con 15% y mediana evolución con 13%.

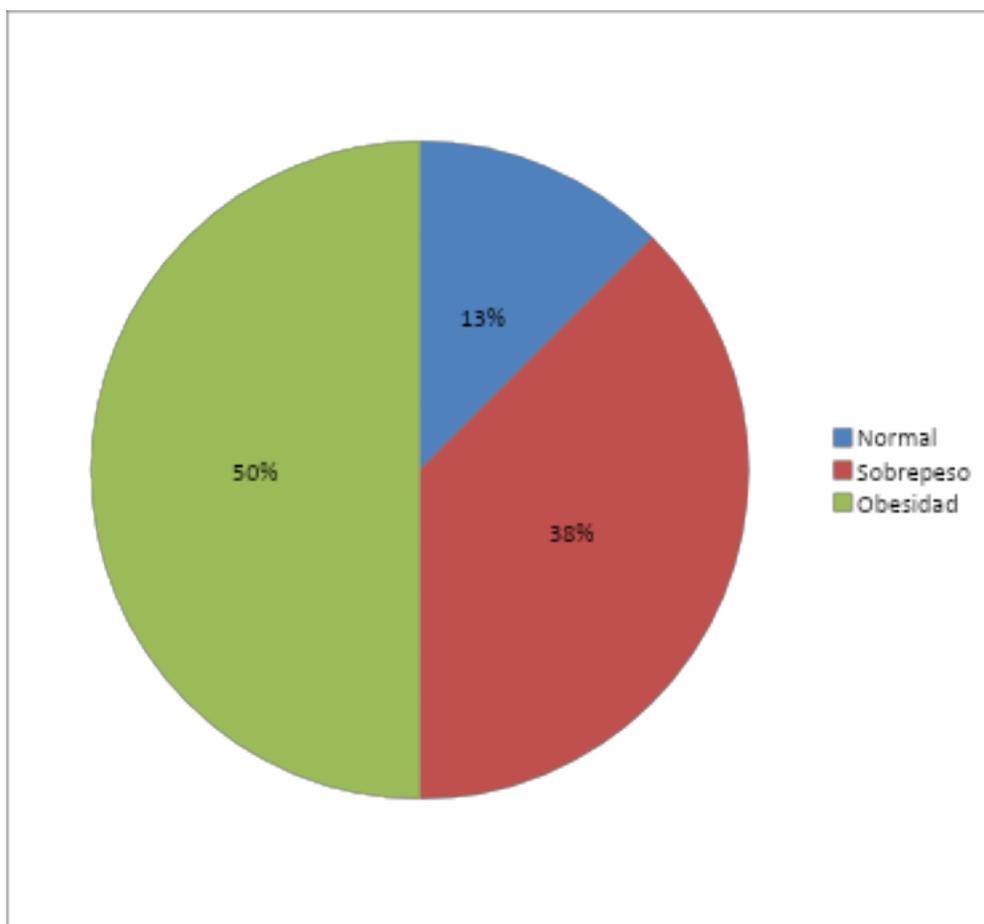
**Gráfico 3.** Distribución porcentual por tiempo de diagnóstico en la población de pacientes DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.



FUENTE: Cédula de recolección de datos.

Con respecto al factor índice de masa corporal (Gráfico 4), el índice de masa corporal que fue común en la población fue 34.67, teniendo como valor mínimo 20.96 y máximo 39.06. En promedio los usuarios tienen una IMC de 29.94, desviándose 4.42. El 50% de la población es obesa, 38% sobrepeso y solo el 12% tienen un peso acorde a su talla considerándose normal.

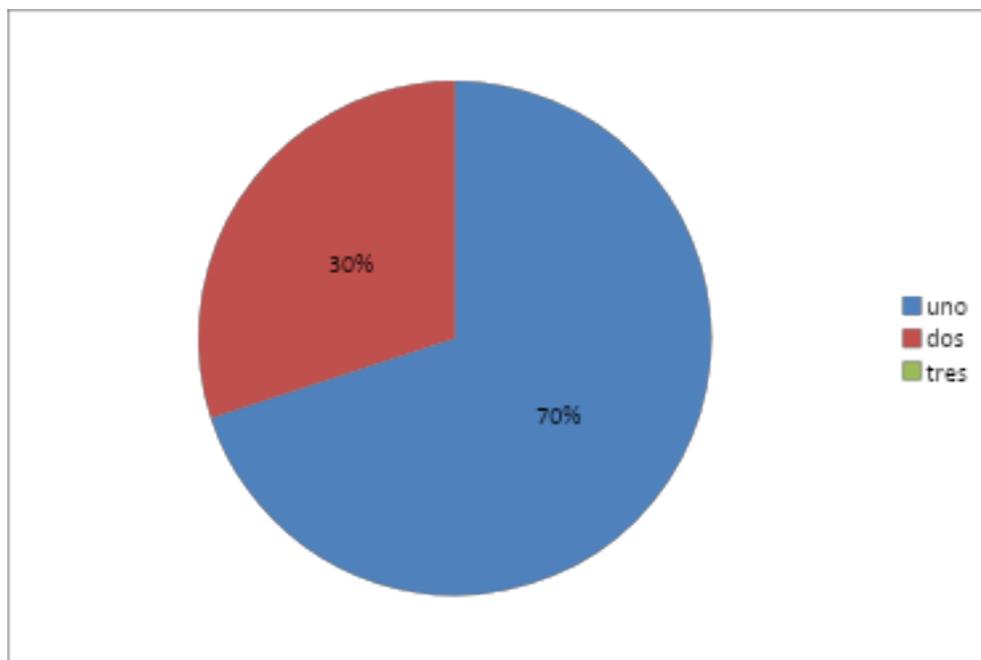
**Gráfico 4.** Distribución porcentual del índice de masa corporal en la población de pacientes DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.



FUENTE: Cédula de recolección de datos.

Como se aprecia en aquellos pacientes con obesidad (Gráfico 5), se distribuye con un 70% de los usuarios tiene una obesidad grado 1, el 30% grado 2, no se encontraron registros de pacientes con obesidad grado III o mórbida.

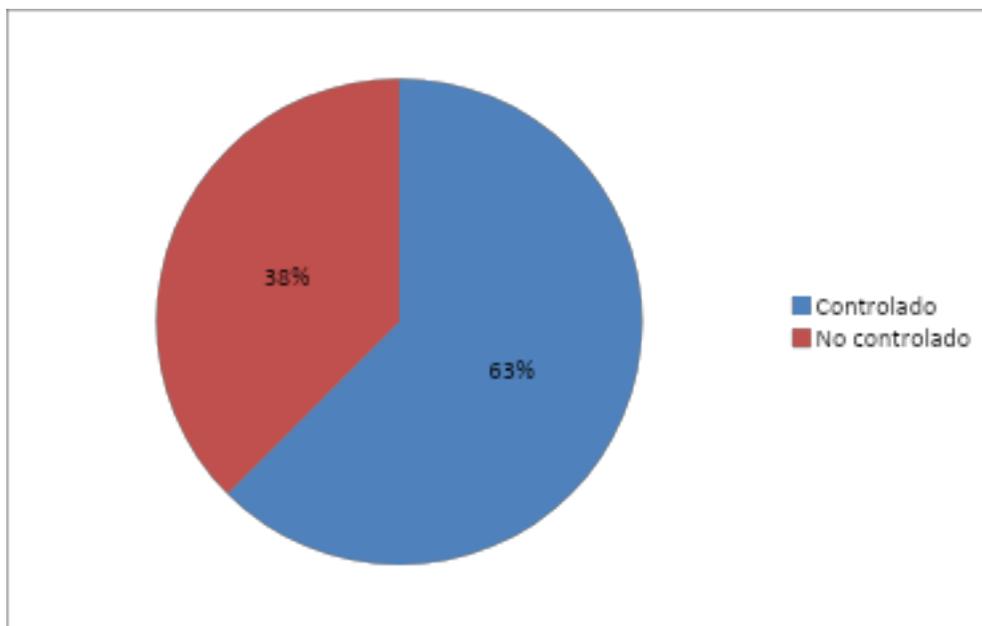
**Gráfico 5.** Distribución de porcentual de obesidad en la población de pacientes DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.



FUENTE: Cédula de recolección de datos

Con respecto al factor de control glicémico (Gráfico 6) en los pacientes con diabetes mellitus, permite identificar mediante niveles de glucosa en mg/dl, las condiciones del mismo; en la muestra de estudio el 62.5% de los usuarios se encuentra controlado, es decir tienen un nivel de glucosas inferiores a 100 mg/dl y el 38.5% tiene cifras mayores a 100 mg/dl.

**Gráfico 6.** Distribución porcentual de control glicémico en la población de pacientes DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.



FUENTE: Cédula de recolección de datos.

Como indicadores de daño hepático mediante la medición de enzimas hepáticas y en relación a la variable AST, se considera un valor normal en mujeres menor 18 U/L y en hombres menor a 38 U/L). En relación a la elevación de AST de acuerdo a sus frecuencias (Tabla III) y porcentajes (Gráfica 7) se observa que en mujeres se cuenta que el 17.65% (IC 95% de 17.53%-17.77%) presentaron valores menores a 18 U/L, se observa que el 82.35% (IC 95% de 82.33%-82.47%) tienen valores mayores a 18 U/L.

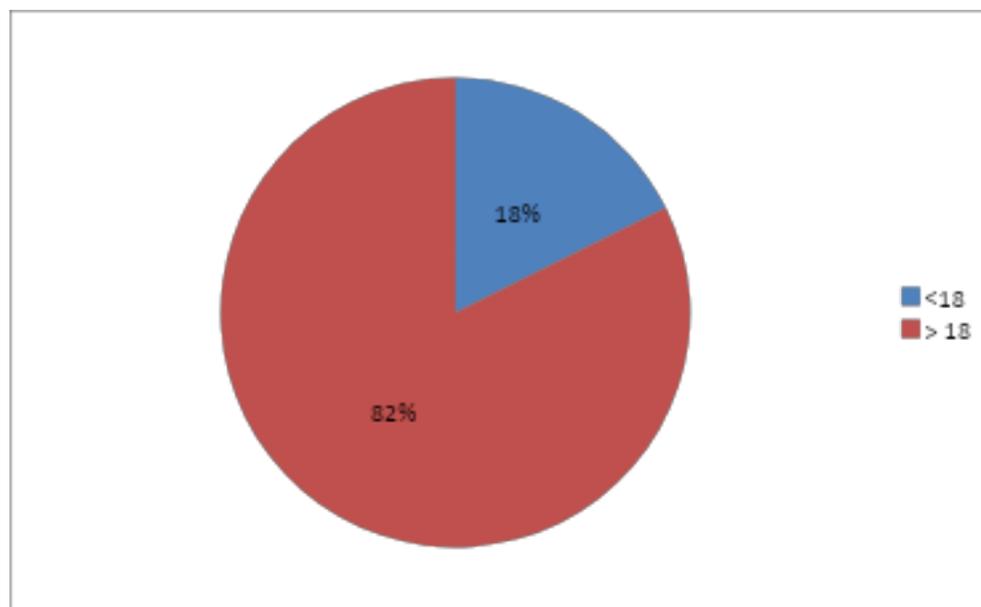
En relación a su la elevación AST/ALT > 1 la distribución de frecuencias (Tabla III) y de porcentajes (Gráfica 7) en mujeres, se encuentro que el 58.82% (IC 95% con valores de 58.67% a 58.97%) son menores a 1, el 41.18 % (IC 95% de 41.03% a 41.33%) presentan valores mayores a 1.

**Tabla III.** Distribución de frecuencias y porcentajes de elevación de AST en mujeres del grupo DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.

AST MUJERES	FRECUENCIA PORCENTAJE	
<18	2	5.88%
> 18	32	94.125
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>100.%</b>

FUENTE: Cédula de recolección de datos.

**Gráfico 7.** Distribución de porcentajes elevación de AST en mujeres del grupo DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.



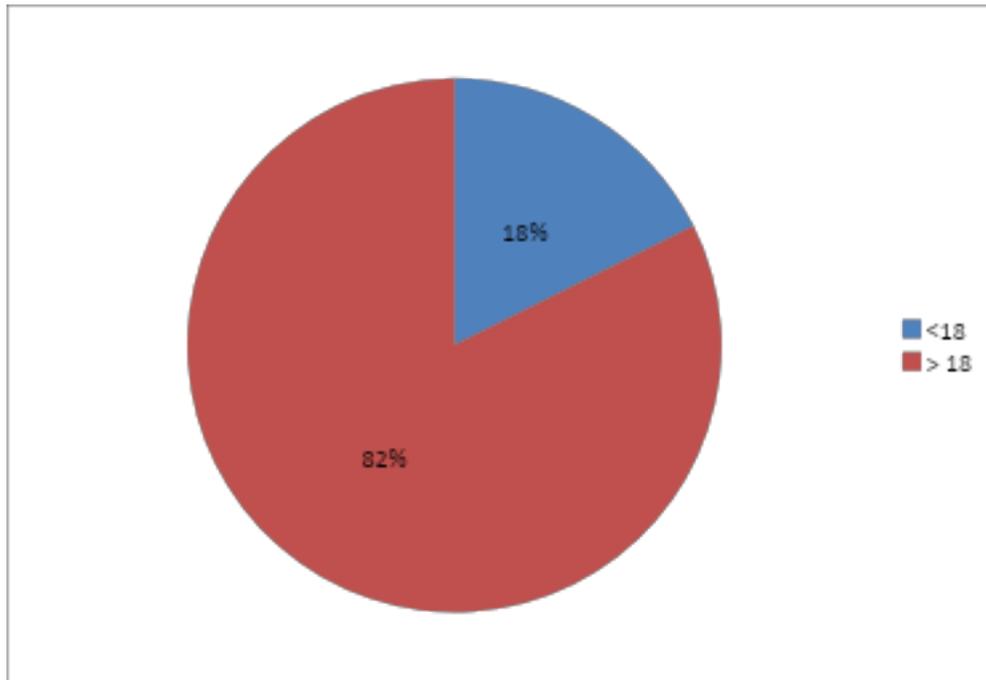
FUENTE: Cédula de recolección de datos.

**Tabla IV.** Distribución de frecuencias y porcentajes del índice de elevación de AST/ALT en mujeres del grupo DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.

AST/ALT	PORCENTAJE	FRECUENCIA
<1	20	58.82
>1	14	41.18
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>100.00</b>

FUENTE: Cédula de recolección de datos.

**Gráfico 8.** Distribución de porcentajes de índice AST/ALT en mujeres del grupo DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.



FUENTE: Cédula de recolección de datos.

En los pacientes masculinos se encontró que la elevación de AST de acuerdo a sus frecuencias (Tabla V), se distribuye en los siguientes porcentajes (gráfico 9) 50% (IC 95% 49.85% a 50.15%) que nos indica valores menores de 38 y mayores.

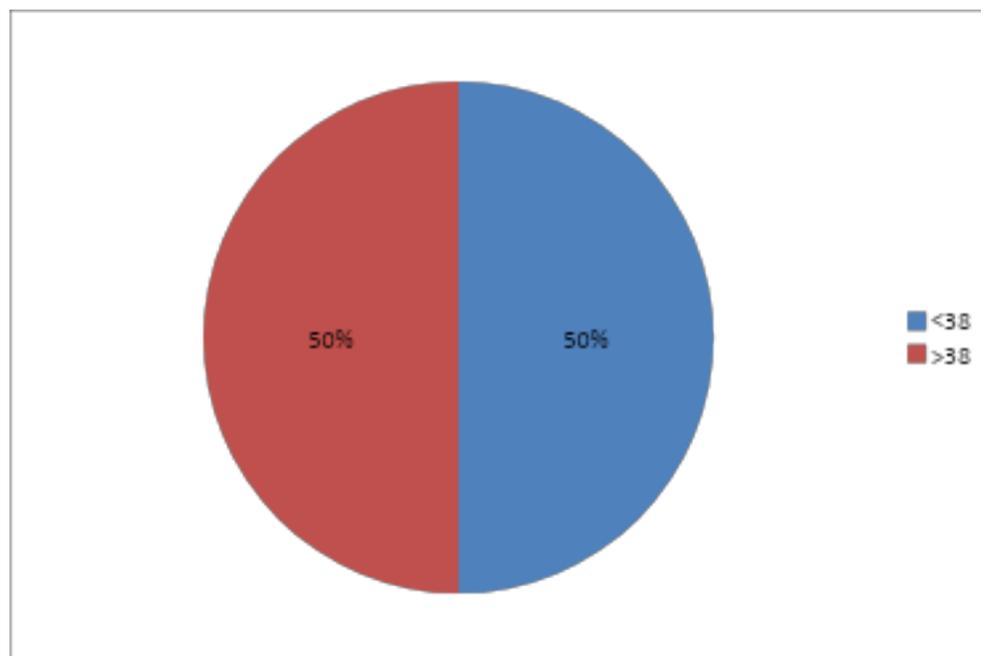
La relación AST/ATL en hombres con una distribución de frecuencias (tabla x) 5 hombres quienes representan por porcentaje (Gráfico 9) el 83.33% (IC 95% de 83.21% a 83.45%) tiene valores menores a 1, en relación a 16.67% (IC 95% 16.55% a 16.79%) con valores mayores a 1.

**Tabla V.** Distribución de frecuencias y porcentajes de elevación de AST en hombres del grupo DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.

AST HOMBRES		
<38	3	50.00
>38	3	50.00
	6	100.00

FUENTE: Cédula de recolección de datos.

**Gráfico 9** Distribución de porcentajes elevación de AST en hombres del grupo DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.



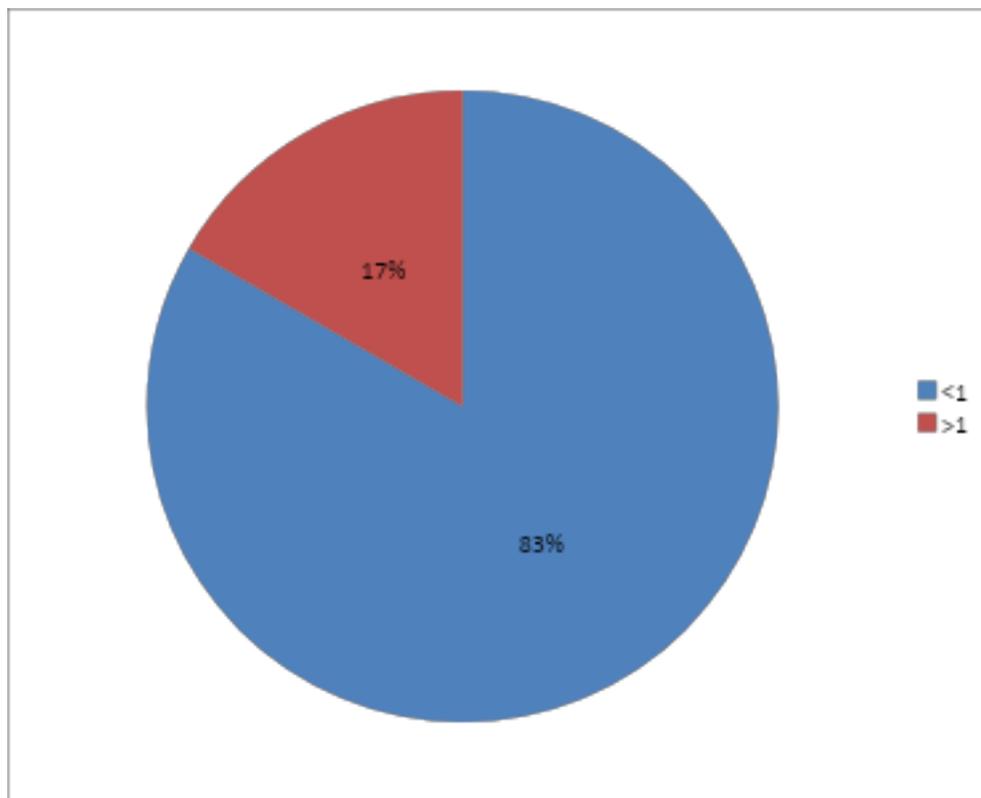
FUENTE: Cédula de recolección de datos

**Tabla VI.** Distribución de frecuencias y porcentajes del índice de elevación de AST/ALT en hombres del grupo DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.

AST/ALT	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<1	5	83.33
>1	1	16.67
<b>TOTAL</b>	6	100.00

FUENTE: Cédula de recolección de datos.

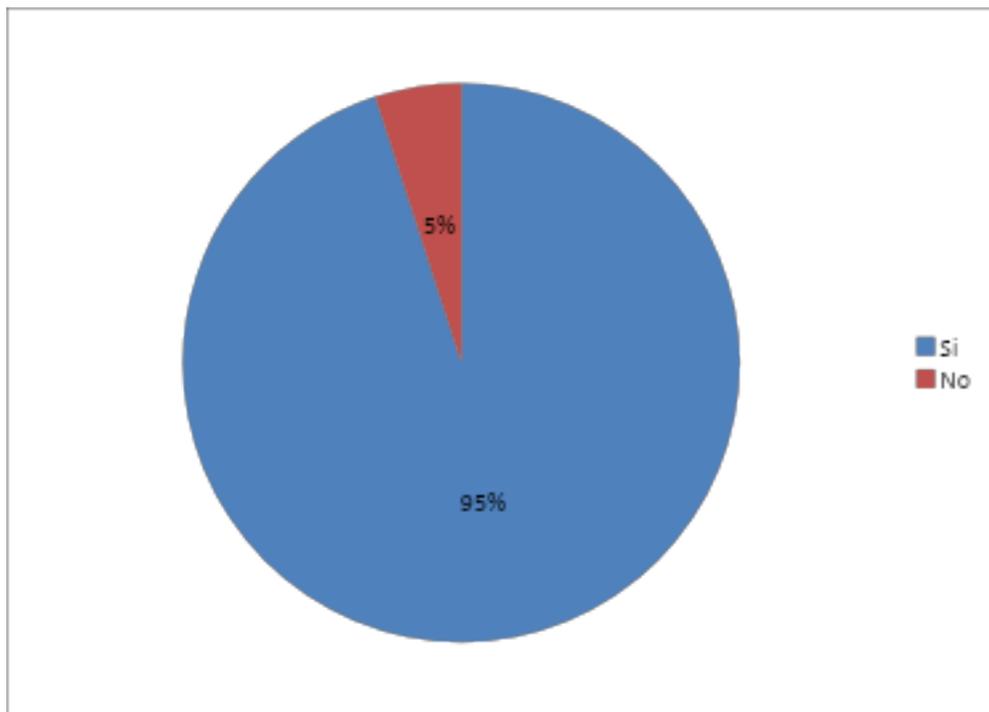
**Gráfico 10.** Distribución de porcentajes de índice AST/ALT en hombres del grupo DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.



FUENTE: Cédula de recolección de datos.

El ultrasonido permite identificar el grado de esteatosis hepática, en la población estudiada el 95% de los usuarios presentan algún grado de daño, de los cuales el 65.7% tienen un grado uno de esteatosis, continuando el 23.6% con un grado II y por último 10.5% con grado III. Un 5% de la muestra no presentó evidencia de daño mediante imagen.

**Gráfico 11.** Distribución de porcentual de portadores de esteatosis, en la población de pacientes DIABETIMSS y daño hepático con control en HGZ/MF no. 1, en Pachuca, Hidalgo durante el periodo 2015.



FUENTE: Cédula de recolección de datos.

## ANÁLISIS BIVARIADO

En lo que respecta al tiempo de evolución de diabetes mellitus tipo 2, en relación con la elevación de enzimas hepáticas, como predictor de daño hepático.

Mediante la prueba de comprobación de hipótesis, se obtuvo que en las mujeres el valor de AST mayor a 18 U/L, que indica daño hepático, la  $X^2$  es de 43.56, considerado un valor suficientemente grande en relación a la  $X^2$  esperada de 5.99, se concluye que el su elevación tiene relación con el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

En cuanto a la población masculina, considerando positiva a daño hepático la elevación AST mayor a 38 U/L, la  $X^2$  obtenida es de 4.25 en relación con la  $X^2$  esperada de 5.99, es menor, por lo que no existe evidencia necesaria para rechazar la relación entre el factor tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus 2 y su elevación.

Para la enzima ALT el valor de  $X^2$  es de 6.72 siendo mayor a la  $X^2$  esperada de 5.99, por lo que existe evidencia necesaria entre el factor tiempo de evolución con diabetes mellitus y su elevación.

El índice de enzimas AST/ALT por sexo, en mujeres un índice mayor a 1, se obtuvo una  $X^2$  de el índice de las enzimas AST/ALT con una  $X^2$  de 2.46 la cual es menor a la esperada de 5.99 por lo que no existe evidencia necesaria para rechazar la relación entre el factor tiempo de evolución de diabetes mellitus y la elevación del índice AST/ALT. En relación a los hombres se obtuvo una  $X^2$  de 1.61 considera menor a la esperada, por lo que no existe evidencia necesaria para rechazarla.

Mediante el estudio de imagen mediante ultrasonido, con un valor de  $X^2$  de 63.88, considerado un valor suficientemente grande en relación a la  $x^2$  esperada 5.99, se concluye que el daño hepático tiene relación con el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus 2 en la población.

### 13. DISCUSIÓN

En la actualidad el daño hepático secundario al hígado graso no alcohólico (HGNA) se considera una enfermedad de gran relevancia debido a su estrecha relación con la resistencia a la insulina, diabetes mellitus y obesidad. Su prevalencia ha ido en incremento motivo por el cual es importante realizar diagnóstico oportuno del daño hepático y sus complicaciones como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis o incluso la progresión a hepatocarcinoma ya que es una enfermedad silente y difícilmente se diagnostica en etapas oportuna.

En esta investigación se correlacionó el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus 2 para comprobar que la relación que se tiene entre daño hepático y tiempo de diagnóstico es positiva y de esta manera evitar la progresión de daño hepático hasta cirrosis o incluso hepatocarcinoma.

Así pues, considerando lo que dice Musso y colaboradores en un informe del 2010 en el que estiman que el hígado graso no alcohólico aumenta la salud los costos en un 26% y que será la causa principal de trasplante de hígado en 2020. De esta manera observamos la trascendencia del diagnóstico temprano del daño hepático en pacientes con diabetes mellitus 2.

Para llegar a las conclusiones anteriores se utilizó una cédula de recolección de datos en la cual se incluyeron los siguientes factores para su posterior análisis: sexo, edad, índice de masa corporal, control glucémico y las variables que se utilizaron en este estudio fueron tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus 2 y daño hepático medido por elevación enzimática y grados de esteatosis por ultrasonido. Dicho análisis se hizo mediante la utilización del programa SPSS en el cual se generó una matriz de doble entrada para la correlación de dichos factores dando como resultado lo siguiente: de la población estudiada el 85% fueron mujeres (ver gráfico 1); de acuerdo al tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus el 72% se considera como de reciente diagnóstico, por lo tanto se puede deducir que hay daño hepático desde etapas tempranas de la enfermedad (ver gráfico 3); con respecto al índice de masa corporal el 50% de la población es obesa, 38% sobrepeso y solo el 12% tienen un peso acorde a su talla considerándose normal, esto ratifica la situación de obesidad que se vive en el país (ver gráfico 4); con respecto al control glucémico el 62.5% de los pacientes están controlados por tanto esto nos indica que a pesar de que los niveles glucémicos estén dentro de parámetros normales el daño hepático existe lo cual es un indicador que no hay consistencia entre control glucémico y daño hepático esto nos da una oportunidad de extender investigaciones futuras y generar datos que posteriormente nos permitan un diagnóstico y tratamiento oportuno.

En cuanto a la medición de las variables, la enzima AST, en mujeres se encontró que el 82.35% es mayor a lo normal, y la relación AST/ALT fue menor al <1 en un 41.18%.

Al analizar el grado de esteatosis medida por ultrasonido se encontró que el 65.7% tienen un grado I de esteatosis, continuando el 23.6% con un grado II y por último 10.5% con grado III. Un 5% de la muestra no presentó evidencia para daño mediante imagen, con esto se corrobora la presencia de daño hepático en pacientes con diabetes mellitus 2.

En esta investigación se constató que el mayor porcentaje de pacientes diabéticos con daño hepático son mujeres, que existe daño hepático sin importar el control glucémico, que el índice de masa corporal se encuentra en estrecha relación con el daño hepático y que el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus no se correlaciona con el grado de elevación del índice AST/ALT, aunque sí con el grado de elevación de ALT, por lo tanto se debe dar seguimiento a todo paciente recién diagnosticado con la enfermedad o a pacientes ya controlados a los que no se les ha realizado un diagnóstico oportuno.

En la implementación de este estudio se encontraron dificultades técnicas como el no alcanzar la muestra deseada debido a la poca participación para el estudio o al no concluir con los estudios solicitados.

## **14. CONCLUSIONES**

Con este estudio se concluye que no existe relación entre el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus y la presencia de daño hepático avanzado, ya que muchos pacientes presentan grados altos de esteatosis por US o elevación del índice AST/ALT aún tras poco tiempo de haber sido diagnosticados como diabéticos; atendiendo a esto sería importante implementar pruebas de función hepática y ultrasonido hepático desde que se realiza diagnóstico de diabetes mellitus o en su defecto en pacientes ya diagnosticados y con tratamiento para iniciar tratamiento oportuno y de esta manera evitar las complicaciones ya mencionadas. De igual manera es esencial la identificación de factores de riesgo para el posterior manejo adecuado e integral. Para tener mayor alcance con este estudio es esencial su diagnóstico temprano y tener una base de datos confiable y con mayor población.

## 15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Méndez SN, Gutiérrez GY, Chávez NC, Kobashi RA, Uribe M. Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica: conceptos actuales. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010; 75 (Supl 2): 43-148
- 2) Bernal R. Hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex* 2011; Supl 1(76).156-158
- 3) Prashanth M, Ganesh HK, Vimal MV, John M, Bandgar, Shashank RJ, Shah SR, Rathi PM, Joshi AS, Thakkar H, Menon PS, Shah NS Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *JAPI* march 2009; Vol 57: 205-210
- 4) Lomonaco R, Chen J, Cusi K, An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2 (5) 211-225
- 5) Shams ME, Al-Gayyar MM, Barakat E.A Type 2 diabetes mellitus-Induced hyperglycemia in patients with NAFLD and LFTs: Relationship to lipid profile, oxidative stress and pro-inflammatory cytokines. *Sci Pharm* 2011; 79: 623-634
- 6) Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: A novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler thromb vasc biol* January 2008; 28: 27-38
- 7) Po-Shiuan H, Hsieh YJ Impact of liver diseases on the development of type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2011 December 28; 17 (48); 5240-5245
- 8) Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, Bertelli C, Fatta E, Bignamini D, Marchesini G, Fargion S. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* Vol 48 No.3 , 2008; 792-798
- 9) Santos LF, Hernández G, Varón A, Beltrán O, Botero RC, Mejía G. Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nueva pandemia del milenio. *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25 (4): 380-398
- 10) LaBrecque D, et.al Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. *Organización Mundial de Gastroenterología* 2012; 3-25
- 11) Macías RU, Torre A. Fisiopatología de la esteatosis no alcohólica (EHNA). Un enfoque especial en la resistencia a la insulina. *Rev Invest Clin* 2009; 61 (2): 161-172
- 12) Hatzilagelaki E, Karageorgopoulos DE, Chounta A, Tslavou A, Falagas ME, Dimitriadis G. Predictors of impaired glucose regulation in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental Diabetes Research* 2012; 1-7
- 13) Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental Diabetes Research.* Volume 2012;1-12

- 14) Carrillo R, Muciño J. Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2011. Vol. 54, No. 3; 29-45
- 15) Porepa L, Ray JG, Sanchez P, MMath R, Booth GL. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. CMAJ 10, 2010: 182 (11)
- 16) Hamaguchi M, Takeda N, Kojima T, Ohbora A, Kato T, Sarui H, Fukui M, Nagata C, Takeda J, Identification of individuals with non alcoholic fatty liver disease by the diagnostic criteria for the metabolic syndrome. April 7 2012 Vol 18(13): 1508-1516
- 17) Paredes AH, Torres DM, Harrison SA. Tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: papel de las modificaciones dietéticas y el ejercicio. Clinical liver disease. September 2013, Vol 2 No. S4: 53-55
- 18) Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. World J Gastroenterol 2008; 14 (2): 185-192
- 19) Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R, Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomized trials Diabetología (2012) 55:885-904
- 20) Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. Current opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity 2009 16: 141-149
- 21) Tsochatzis E, Papatheodoridis GV. Is there any progress in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease? World J Gastrointest Pharmacol Ther 2011 February 6; 2(1): 1-5
- 22) Kelishadi R, Farajian S, Mirlohi M. Probiotics as a novel treatment for non-alcoholic fatty liver disease; A systematic review on the current evidences. Hepat Mon. 2013;13 (4): 1-8
- 23) Polesel J, Zuccheto A, Montella M, Dal Masso L, Crispo A, La Vecchia C, Serraino D, Franceschi S, Talamini R, The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. Annals of Oncology, 2009, 20: 353-357
- 24) Hamed MA, Ali SA. Non-viral factors contributing to hepatocellular carcinoma. World J Hepatol 2013; 5(6):311-322
- 25) Rahman R, Hammoud GM, Almashhrawi AA, Ahmed KT, Ibdah JA, Primary hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome: An update. World J Gastrointest Oncol 2013; 5 (9):186-194
- 26) Donadon V, Balbi M, Ghersetti M, Grazioli S, Perciaccante A, Valentina GD, Gardenal R, Dal Mas M, Casarin P, Zanette G, Miranda C, Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. World J Gastroenterol 2009; 15 (20):2056-2511

- 27) Vanni E, Mezzabotta L, Bugianesi. NAFLD and hepatocellular carcinoma: How big a problem is this really? *Current Hepatology Reports* 2014, Vol 13 Issue 2: 113-118
- 28) Minero JI, Martínez H. Enfermedad grasa del hígado no alcohólica en pacientes con diabetes mellitus 2 *Rev. Sanid Milit Mex* 2007; 61(1) Ene.-Feb: 6-12
- 29) Barba JR. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática *Rev Mex Patol Clin*, 2008; 44, 216-232
- 30) Porepa L, Ray JG, Sanchez P, MMath R, Booth GL. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ* 10, 2010: 182 (11)

16. ANEXO

1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO  
SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN,  
INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN  
SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO  
INFORMADO  
(ADULTOS)

Nombre del estudio:	Relación entre tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y presencia de daño hepático en pacientes del área de DIABETIMSS del HGZMF no.1 del IMSS en la ciudad de Pachuca, Hidalgo.
Patrocinador externo (si aplica):	No hay patrocinador externo
Lugar y fecha:	Área de DIABETIMSS, área de laboratorio y área de ultrasonido en horario y fecha establecidos
Número de registro:	R-2014-1201-18
Justificación y objetivo del estudio:	Esta investigación es preponderante debido a que por estudios realizados en cohortes durante varios años, se sabe que existe una relación entre el tiempo en que se estableció el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con la presencia de daño hepático con una prevalencia estimada hasta del 50 %. El objetivo consiste en determinar la relación que existe entre el tiempo de establecido el diagnóstico diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 y la presencia de daño hepático en pacientes que acuden programáticamente al área de DIABETIMSS.
Procedimientos:	Aplicación de cedula de recolección, descartar infección por virus de hepatitis C (en casos determinados por el investigador) y de acuerdo a los criterios de inclusión se realizara ultrasonido hepático y toma de muestra de sangre para medir enzimas hepáticas.
Posibles riesgos y molestias:	Investigación con riesgo mínimo; las posibles complicaciones pueden ser: hematomas, punción accidental de arteria, infección en zona de venopunción,

	<p>dolor, lesión en algún nervio, pero que no ponen en riesgo la vida de los pacientes.</p>
<p>Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:</p>	<p>Con los resultados obtenidos de la investigación el paciente obtendrá como beneficio iniciar tratamiento medico específico de acuerdo a sus resultados</p>
<p>Información sobre el estudio:</p>	<p>Los participantes tendrán acceso a los resultados de manera individual previo acuerdo de fecha y hora con el paciente en un lapso no mayor 15 días después del termino del estudio.</p>
<p>Confidencialidad:</p>	<p>Usted podrá abandonar la investigación sin que esto afecte en su atención médica y los estudios realizados se manejarán de forma confidencial y en general conservándose la privacidad e individualidad del paciente</p>
<p>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:</p>	<p>Investigador: DR. RAUL CONTRERAS OMAÑA</p>
<p>Responsable del estudio:</p>	<p>Relación entre tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y presencia de daño hepático en pacientes del área de DIABETIMSS del HGZMF no 1 del IMSS en la ciudad de Pachuca, Hidalgo.</p>
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720 (Si aplica) Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comisiona@imss.gob.mx</p>	<p>No hay patrocinador externo.</p>
<p>Número de registro:</p>	<p>201-18</p>
<p>Justificación y objetivo del estudio:</p>	<p>Esta investigación es preponderante que por estudios realizados en cohortes durante 12 años, se sabe que existe una relación entre el tiempo en que se estableció el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con la presencia de daño hepático en una proporción que oscila hasta del 50 %.</p> <p>El objetivo consiste en determinar la relación que existe entre el tiempo de establecido el diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 y la presencia de daño hepático en pacientes que acuden programáticamente al área de DIABETIMSS.</p>
<p>Procedimientos:</p>	<p>Aplicación de cedula de recolección, descartar infección por virus de hepatitis C (en casos determinados por el investigador) y de acuerdo a los criterios de inclusión se realizara ultrasonido hepático y toma de muestra de sangre para medir enzimas hepáticas.</p>
<p>Posibles riesgos y molestias:</p>	<p>Investigación con riesgo mínimo; las posibles complicaciones pueden ser: hematomas, punción accidental de arteria, infección en zona de venopunción,</p>

	<b>dolor, lesión en algún nervio, pero que no ponen en riesgo la vida de los pacientes.</b>	
<b>Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:</b>	<b>Con los resultados obtenidos de la investigación el paciente obtendrá como beneficio iniciar tratamiento medico especifico de acuerdo a sus resultados</b>	
<b>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:</b>	<b>Los participantes tendrán acceso a los resultados de manera individual previo acuerdo de fecha y hora con el paciente en un lapso no mayor 15 días después del termino del estudio..</b>	
<b>Participación o retiro:</b>	<b>Usted podrá abandonar la investigación sin que esto afecte en su atención médica.</b>	
<b>Privacidad y confidencialidad:</b>	<b>y</b>	<b>La información de la cedula de recolección, así como de los estudios realizados se manejarán de forma confidencial y en general conservándose la privacidad e individualidad del paciente</b>
<b>Responsable:</b>	<b>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: Investigador <b>DR. RAUL CONTRERAS OMAÑA</b></b>	
<b>Colaboradores:</b>	<b>DRA. YESSICA URIBE TORRES</b>	
<b>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a></b>		
<b>Nombre y firma del sujeto</b>	<b>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</b>	
<b>Testigo 1</b>	<b>Testigo 2</b>	
<b>Nombre, dirección, relación y firma</b>	<b>Nombre, dirección, relación y firma</b>	
<b>Clave: 2810-009-013</b>		



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO  
SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN,  
INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN  
SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO  
INFORMADO  
(ADULTOS)**

<b>Nombre del estudio:</b>	<b>Relación entre tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y presencia de daño hepático en pacientes del área de DIABETIMSS del HGZMF no.1 del IMSS en la ciudad de Pachuca, Hidalgo.</b>
<b>Patrocinador externo (si aplica):</b>	<b>No hay patrocinador externo</b>
<b>Lugar y fecha:</b>	<b>Área de DIABETIMSS, área de laboratorio y área de ultrasonido en horario y fecha establecidos</b>
<b>Número de registro:</b>	<b>R-2014-1201-18</b>
<b>Justificación y objetivo del estudio:</b>	<b>Esta investigación es preponderante debido a que por estudios realizados en cohortes durante varios años, se sabe que existe una relación entre el tiempo en que se estableció el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con la presencia de daño hepático con una prevalencia estimada hasta del 50 %. El objetivo consiste en determinar la relación que existe entre el tiempo de establecido el diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 y la presencia de daño hepático en pacientes que acuden programáticamente al área de DIABETIMSS.</b>
<b>Procedimientos:</b>	<b>Aplicación de cedula de recolección, descartar infección por virus de hepatitis C (en casos determinados por el investigador) y de acuerdo a los criterios de inclusión se realizara ultrasonido hepático y toma de muestra de sangre para medir enzimas hepáticas.</b>
<b>Posibles riesgos y molestias:</b>	<b>Investigación con riesgo mínimo; las posibles complicaciones pueden ser: hematomas, punción accidental de arteria, infección en zona de venopunción, dolor, lesión en algún nervio, pero que no ponen en riesgo la vida de los pacientes.</b>

<b>Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:</b>	Con los resultados obtenidos de la investigación el paciente obtendrá como beneficio iniciar tratamiento medico especifico de acuerdo a sus resultados
<b>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:</b>	Los participantes tendrán acceso a los resultados de manera individual previo acuerdo de fecha y hora con el paciente en un lapso no mayor 15 días después del termino del estudio..
<b>Participación o retiro:</b>	Usted podrá abandonar la investigación sin que esto afecte en su atención médica.
<b>Privacidad y confidencialidad:</b>	La información de la cedula de recolección, así como de los estudios realizados se manejarán de forma confidencial y en general conservándose la privacidad e individualidad del paciente
<b>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:</b>	<b>Investigador DR. RAUL CONTRERAS OMAÑA</b>
<b>Responsable:</b>	
<b>Colaboradores:</b>	<b>DRA. YESSICA URIBE TORRES</b>
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a></p>	
<b>Nombre y firma del sujeto</b>	<b>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</b>
<b>Testigo 1</b>	<b>Testigo 2</b>
<b>Nombre, dirección, relación y firma</b>	<b>Nombre, dirección, relación y firma</b>
<b>Clave: 2810-009-013</b>	

## ANEXO 2. CEDULA DE RECOLECCIÓN

FOLIO: \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_

Iniciales: \_\_\_\_\_

Numero de seguridad social: \_\_\_\_\_

Fecha de captura de datos: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Edad: \_\_\_\_\_ años

Sexo: F \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ kg

Talla: \_\_\_\_\_ cm

Índice de masa corporal: \_\_\_\_\_

Tiempo de diagnostico de diabetes mellitus 2: \_\_\_\_\_

Ultimo control glucémico: \_\_\_\_\_

Diagnostico de infección por virus de Hepatitis C: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Uso de drogas intravenosas: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Transfusiones sanguíneas antes de 1992: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Uso de factor de coagulación antes de 1987: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Hemodiálisis: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Trabajador de la salud expuesto a sangre de personas infectadas:

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Hijo de madre con diagnostico de hepatitis C: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Conductas sexuales de riesgo (múltiples parejas y enfermedades de transmisión sexual):

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Convivencia con familiar infectado y que compartan objetos de uso personal:

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Diagnostico de hepatopatía: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ ¿Cuál?: \_\_\_\_\_

Diagnostico de enfermedad de Wilson: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Diagnostico de enfermedad Weber- Christian: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Diagnostico de alfabeta lipoproteinemia: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Síndrome de ovario poliquístico: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Antecedente de cirugía de bypass yeyunoileal: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Ingesta de medicamentos (amiodarona, tamoxifeno, corticoides, estrógenos, metrotexate, tetraciclina, antiretrovirales)

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Cual? \_\_\_\_\_

Alimentación parenteral: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Consumo de alcohol: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Alguna vez sintió usted que tuviera que reducir su consumo de bebida?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Alguna vez la gente le recriminó enojada cómo bebe?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Siente culpa al beber?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Siente la necesidad de un trago para comenzar su mañana?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Bebe regularmente para evadir alguna emoción negativa o tristeza?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Enzimas hepáticas:

ALT: \_\_\_\_\_

AST: \_\_\_\_\_

REL AST/ALT: \_\_\_\_\_

Hallazgos de ultrasonido de hígado:

Esteatosis: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

GRADO I: \_\_\_\_\_

GRADO II: \_\_\_\_\_

GRADO III: \_\_\_\_\_