

Disglicemia y enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes con adiposidad, Clínica Internacional, San Borja, 2019 - 2020

María Morales Bayona ^a

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) afecta a un 25% de la población mundial; además de generar daño hepático, está asociada a un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular. El objetivo del estudio fue determinar la asociación de disglicemia y EHGNA en pacientes sin antecedente de alteraciones de la glicemia.

Material y Métodos: Estudio observacional, descriptivo-correlacional de 79 pacientes con adiposidad (EHGNA=70), sin antecedentes de disglicemia. Se registró sexo, edad, presión arterial, IMC, circunferencia abdominal, glicemia en ayunas (GA) y a los 120 minutos en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), hemoglobina glicada (A1C), índice HOMA-IR, transaminasas, colesterol HDL, LDL, triglicéridos, y el NAFLD-Fibrosis Score (NFS).

Resultados: Ingresaron 79 pacientes (F=52, M=27), edad 48.48 ± 13.8 años. El 96.3% de varones y el 84.3% de mujeres tuvieron EHGNA por ecografía; de ellos, el 65.2% tuvo GA alterada y el 4.4%, valores de DM2. El 20% presentó PTOG alterada (ninguno en rango de DM2). Según la A1C, el 25.7% tenía prediabetes, y el 7.2% DM2. El 85.7% tuvo valores de HOMA-IR > 2.

Conclusiones: En los pacientes estudiados con adiposidad y EHGNA sin diagnóstico conocido de disglicemia fue frecuente la insulinorresistencia con glicemia normal, la GA alterada, y PTOG alterada. Los hallazgos justifican la vigilancia de aparición de disglicemia en los pacientes con EHGNA perteneciente a grupos de riesgo (adiposidad, síndrome metabólico o DM2) a través del HOMA-IR, la PTOG, y el dosaje de A1C para un manejo multidisciplinario precoz.

ABSTRACT

Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) affects 25% of the world population; in addition to generate liver damage, it is associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus (DM2) and cardiovascular disease. The objective of the study was to determine the association of dysglycemia and NAFLD in patients without a history of glycemic abnormalities.

Material and Methods: observational, descriptive-correlational study of 79 patients with adiposity (NAFLD = 70), without a history of dysglycemia. Sex, age, blood pressure, BMI, abdominal circumference, fasting blood glucose (FBG) and blood glucose 120 minutes in the oral glucose tolerance test (OGTT), glycated hemoglobin (A1C), HOMA-IR index, transaminases, HDL cholesterol, LDL, triglycerides, and the NAFLD-Fibrosis Score (NFS).

Results: 79 patients were admitted (F = 52, M = 27), age 48.48 ± 13.8 years. 96.3% of men and 84.3% of women had NAFLD by ultrasound; of them, 65.2% had impaired fasting blood glucose and 4.4%, DM2 values. 20% presented impaired glucose tolerance (none in the range of DM2). According to the A1C, 25.7% had prediabetes, and 7.2% had DM2. 85.7% had HOMA-IR values > 2.

Conclusions: In the patients studied with adiposity and NAFLD without a history of dysglycemia, insulin resistance with normal glycemia, impaired fasting blood glucose and impaired glucose tolerance were frequent. The findings justify monitoring the appearance of dysglycemia in patients with NAFLD belonging to risk groups (adiposity, metabolic syndrome or DM2), with HOMA-IR, OGTT, and A1C for early multidisciplinary management.

Palabras clave: Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico, Disglicemia, Glicemia en ayunas alterada, Tolerancia a la glucosa alterada, Insulinorresistencia, Diabetes mellitus tipo 2

Key words nonalcoholic fatty liver disease, dysglycemia, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus

a. Médico endocrinóloga, Clínica Internacional Sede San Borja

Introducción

La Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA o NAFLD, su acrónimo en inglés) es actualmente la causa principal de enfermedad hepática crónica a nivel mundial, con una prevalencia del 25 - 30% en la población general, asociada a la epidemia del síndrome metabólico (SMet) o de insulinoresistencia (IR) con sus componentes: obesidad central, disglucemia, como prediabetes, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia⁽¹⁾. Se estima una prevalencia de EHGNA en Latinoamérica del 31%, con tendencia creciente dada el aumento de casos de DM2, y en general del SMet en la región, en especial en países como México y Brasil⁽²⁾. La EHGNA constituye un proceso dinámico que inicia con un hígado graso o esteatosis hepática no alcohólica (ENA) y que puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), definida como esteatosis e inflamación del hepatocito con o sin fibrosis, que a su vez puede seguir progresando a fibrosis (FH), cirrosis (CH) y carcinoma hepatocelular (CHC). La EHGNA se relaciona también con manifestaciones extrahepáticas como, enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad renal crónica (ERC), malignidades extrahepáticas como el cáncer colorectal, enfermedades endocrinas como el hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico, síndrome de apnea obstructiva del sueño, entre otros. Se considera la EHGNA el componente hepático del SMet. Sin embargo, la evidencia actual demuestra que la EHGNA es el factor precipitante del SMet, y que el compromiso hepático es sólo uno de los componentes de una entidad multisistémica^(3, 4). Esta relación entre EHGNA y DM2 o el SMet resulta ser más compleja que lo conocido hasta el momento, y existe entre ellas una asociación bidireccional potenciándose recíprocamente, es decir, la presencia de una intensifica la severidad de la otra⁽⁵⁾.

Por otro lado, el estudio TULIP, donde se caracterizó 6 fenotipos de prediabetes, donde pacientes con el fenotipo prediabetes e hígado graso no alcohólico mostraron un mayor riesgo de progresión a DM2⁽⁶⁾, por lo que se hace mandatorio el diagnóstico temprano de disglucemia para orientar el manejo de forma más específica e intensiva para evitar complicaciones. En

el Perú existen publicaciones sobre la prevalencia de EHGNA asociada a DM2, es decir, en fases más avanzadas, las guías internacionales sobre manejo de EHGNA de la AASL (acrónimo en inglés de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado)⁽⁷⁾, la EASL (acrónimo de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado)⁽⁸⁾, y de la ALEH (Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado) recomiendan su tamizaje en poblaciones de riesgo como las personas con SMet, y DM2⁽⁹⁾. A pesar de constituir la causa más frecuente de anomalías en las pruebas hepáticas y de ser un problema de salud creciente a nivel global, la EHGNA es subestimada e ignorada por los decisores en estrategias de salud, inclusive los mismos especialistas de otras ramas o del médico de atención primaria, que están a cargo de pacientes con alteraciones metabólicas. En un estudio europeo en más de 29 países de la región se pudo constatar que no existen a nivel gubernamental planes de detección, o manejo de EHGNA a pesar de la gran carga que suscita a nivel económico⁽¹⁰⁾.

Hace unas semanas un panel de expertos internacional recomendó cambiar el nombre de EHGNA por Hígado Graso Asociado a Disfunción Metabólica (MAFLD), para superar estas barreras que van desde la estigmatización por el uso de la palabra “alcohol”, la trivialización por utilizar la palabra “no”, y con el fin de generar mayor simplicidad y asociación con alteraciones metabólicas como la DM2 y la obesidad, unificando criterios diagnósticos haciendo más sencilla su detección y dándole un enfoque integral a la enfermedad. La ALEH ha propuesto adoptar este término de MAFLD⁽¹¹⁾. Sin embargo, todavía falta mayor consenso a nivel internacional. Con fines del presente estudio hemos utilizado la nomenclatura de EHGNA, tomando en cuenta que las Fuentes de Información todavía hacen uso de ella.

Por toda la evidencia científica existente la EHGNA constituye un problema de salud que no solamente involucra a la comunidad médica de diferentes Especialidades, como Gastroenterología, Medicina Interna, Endocrinología, Cirugía, Medicina del Deporte, y sobre todo al Médico de Atención Primaria, pero además a profesionales de la salud en Nutrición, Psicología, a los

financiadores de los servicios de salud, representantes y decisores en otras áreas responsables en preservar la salud individual y pública, como el sector de Educación, Economía, Producción, al mismo paciente y a la Comunidad en general.

A nivel nacional e internacional no se le ha conferido a la EHGNA la importancia debida. Persiste la falta de decisión y conciencia sobre la necesidad de su detección precoz y manejo, considerando su creciente prevalencia junto a la epidemia de obesidad y DM2. Es mandatorio continuar con el esfuerzo de unificar criterios y métodos diagnósticos, seguir investigando en este campo y en un futuro próximo aprobar tratamientos farmacológicos específicos, sobre todo para evitar o enlentecer la progresión a etapas más avanzadas de enfermedad hepática. Además de ello, enfrentar y desarrollar cada vez un mayor control de los parámetros metabólicos asociados a EHGNA, como se pretende mostrar en el presente estudio, específicamente respecto a la disglucemia, con el objetivo de disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

La reducción del peso y con ello la insulinorresistencia, con cambios en el estilo de vida, una alimentación saludable, el ejercicio, la higiene del sueño, y el control del estrés, son los pilares del manejo metabólico y cardiovascular. Junto a la cirugía bariátrica han demostrado eficacia en la reducción de la esteatosis, esteatohepatitis, aunque en menor grado de la fibrosis hepática. Fármacos como la pioglitazona o los agonistas de los receptores GLP-1 se vienen utilizando con buenos resultados en pacientes con DM2 y EHGNA. Su uso aprobado en el manejo farmacológico de la obesidad, como la liraglutida o la semaglutida, pretenden revertir los parámetros hepáticos y extrahepáticos. Estos últimos a igual que los agonistas de los PPARs, al reducir la insulinorresistencia se perfilan en un futuro muy próximo como los fármacos de primera elección ⁽²⁾.

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación de la disglucemia, es decir, la insulinorresistencia (hiperinsulinismo) con glicemia normal, la glicemia en ayunas alterada, la tolerancia a la glucosa alterada e inclusive diabetes mellitus tipo 2 con EHGNA en

pacientes con adiposidad sin diagnóstico conocido de alteraciones en la glicemia.

Se propone realizar en todo paciente con EHGNA, ya sea por presencia de esteatosis hepática en la ecografía abdominal o con transaminasas elevadas, el cálculo del HOMA-IR, la realización de la PTOG y el dosaje de hemoglobina glicada, así como la determinación del grado de fibrosis, mediante biomarcadores no invasivos, como el NFS o el FIB-4, lo que permitirá la detección de nuevos casos de pacientes con disglucemia, inclusive en rangos de insulinorresistencia con glicemia normal, prediabetes o DM2, en los cuales se debe orientar un manejo multidisciplinario e intensivo para enlentecer la progresión a enfermedad hepática avanzada o enfermedad cardiovascular, mediante estrategias de cambios en el estilo de vida, una alimentación saludable, ejercicio físico regular, control del estrés e higiene del sueño, y con el uso de algunos fármacos que vienen demostrando en estudios su eficacia en esteatohepatitis como la pioglitazona.

Material y Métodos

Se incluyó en el estudio a 79 pacientes de ambos sexos, y que debieron cumplir con los siguientes criterios de inclusión: edad \geq 18 años con adiposidad y con ecografía abdominal, y sin diagnóstico conocido de alteraciones de la glicemia. Fueron excluidos los pacientes con adiposidad con diagnóstico previo de DM, glicemia en ayunas alterada, tolerancia a la glucosa alterada, o en tratamiento con hipoglicemiantes o insulina, corticoides, anabólicos u otros medicamentos hepatotóxicos, con comorbilidades agudas o terminales en los 3 meses previos al estudio, como síndrome coronario agudo, cirugía, u otros, hipotiroidismo, otras enfermedades hepáticas, consumo excesivo de alcohol (> 30 g/día en varones y > 20 g/día en mujeres), gestantes o mujeres en etapa de lactancia. A ellos se les pidió una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO), insulina basal, hemoglobina glicada, transaminasas, albúmina sérica, recuento de plaquetas, previa evaluación clínica y registro de sus características demográficas y antropométricas: edad, sexo, peso y talla, determinados por la investigadora usando balanza de pie con tallímetro

disponible en cada consultorio externo, determinación del índice de masa corporal (IMC), con la fórmula peso en kilogramos dividido entre la talla en metros al cuadrado, la circunferencia abdominal medida por la misma autora con una cinta métrica a nivel de la mitad de la distancia entre el borde costal inferior derecho y la cresta iliaca derecha. Se tomó en cuenta además el antecedente de hipertensión arterial o de tratamiento antihipertensivo a través de la anamnesis y mediante la medición de la presión arterial durante el examen físico con el uso del tensiómetro de reloj, medido post 15 min de reposo colocando el manguito en el tercio medio del antebrazo izquierdo.

La PTGO se realizó en el laboratorio de la clínica, previa preparación del paciente que debió ser instruido de llevar en los 3 días precedentes a la prueba, una dieta habitual sin restricciones, rica en carbohidratos, con un mínimo de 150 gramos al día. Post 8 horas de ayuno, se le tomó una muestra de sangre para glicemia basal o en ayunas, luego de lo cual se le suministró una solución de glucosa al 20%, constituida de 75 g de glucosa disueltos en 375 ml de agua con el jugo de $\frac{1}{4}$ de limón, que debió ingerir en el lapso de 5 a 10 minutos. 120 minutos post finalización de la ingesta de dicha solución se realizó la segunda toma de muestra de sangre para glicemia 2 h postprandial. De la muestra de sangre en ayunas se hizo el dosaje de hemoglobina glicada, insulina basal, aminotransferasas, albúmina sérica, recuento de plaquetas y perfil de lípidos. Se calculó el NAFLD-fibrosis score (NFS) a partir de los datos registrados de cada paciente en la fórmula disponible online: <https://nafldscore.com/>⁽¹²⁾

La adiposidad fue evaluada por IMC y por CA. Para el IMC, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se consideró normal: 18 - 24.9, sobrepeso: 25 - 29.9, obesidad I: 30 - 34.9, obesidad II: 35 a 39.9, y obesidad III: ≥ 40 .

Para la CA el punto de corte para obesidad central fue considerado según los criterios propuestos para la población latinoamericana de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), en mujeres > 88 cm, en hombres > 94 cm⁽¹³⁾.

Todos los datos fueron registrados en una ficha de recolección de datos asignada a cada paciente, cumpliendo con los criterios de confidencialidad y ética dispuestos por el Comité de Ética de la Unidad de Investigación y Docencia de la Clínica donde se llevó a cabo el estudio.

Los criterios diagnósticos para prediabetes según la ADA fueron los siguientes: 1) glicemia en ayunas mayor o igual a 100 mg/dl, 2) glicemia 2 h postprandial mayor o igual a 140 mg/dl y menor a 200 mg/dl, o 3) hemoglobina glicada de 5.7 a 6.4%. Para diabetes mellitus se tomó en cuenta los criterios de la misma Organización: 1) glicemia en ayunas mayor o igual a 125 mg/dl, 2) glicemia a los 120 minutos mayor o igual a 200 mg/dl, 3) hemoglobina glicada mayor o igual a 6.5%⁽¹⁴⁾

El riesgo de fibrosis según el NFS se describe como sigue: < -1.455 , predice la ausencia de fibrosis significativa, o un bajo riesgo de fibrosis significativa (fibrosis F0-F2), ≤ -1.455 a ≤ 0.675 , score indeterminado para predecir fibrosis significativa, > 0.675 , predice la presencia de fibrosis significativa o un alto riesgo de fibrosis significativa (fibrosis F3-F4)⁽¹²⁾.

Análisis Estadístico

Los datos fueron analizados con el software estadístico SPSSv25. Se hace una descripción de las variables cuantitativas bajo la forma de media \pm desviación estándar. La comparación entre 2 grupos de datos cuantitativos de distribución normal se llevó a cabo a través del empleo del test t de Student para muestras independientes. Todo valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

De los 79 pacientes estudiados, 52 fueron mujeres y 27 varones, con una edad promedio de 48.48 ± 13.8 años. 70, el 88.61%, tuvo EHGNA por ecografía abdominal, de los cuales el 96.3% fueron varones y el 84.3% mujeres. En el grupo de varones con EHGNA, el 19.2% tenía sobrepeso y el 80.8% obesidad, mientras en el de mujeres con EHGNA, el 40.9% y 59.1% respectivamente. No hubo

pacientes con HTA. En los pacientes con EHGNA las transaminasas fueron normales en un 62.03%.

Las características antropométricas y metabólicas de la población estudiada se presentan en la **Tabla 1**.

En la **Tabla 2** se muestran las diferencias de las características antropométricas y metabólicas entre los pacientes con y sin EHGNA.

Tabla 1
Características antropométricas y metabólicas de la población estudiada

Variable	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	79	22	72	48.48	13.8
Peso (kg)	79	57	146	83.5	18.0
Talla (m)	79	1.46	1.88	1.63	0.1
IMC (kg/m2)	79	24	48	31.2	4.6
CA (cm)	79	82	146	104.4	11.7
Glicemia basal (mg/dl)	78	87	293	107.6	28.7
Glicemia a los 120 min (mg/dl)	53	66	184	110.9	26.9
A1C (%)	79	5	11	5.6	0.8
Insulina basal (mUI/l)	63	5	51	18.6	10.3
Colesterol total (mg/dl)	79	100	325	195.6	41.3
Colesterol HDL (mg/dl)	78	25	83	47.2	12.9
Colesterol LDL (mg/dl)	76	31	264	116.0	36.8
Triglicéridos (mg/dl)	79	41	433	160.9	85.7
TGO (UI/l)	79	12	123	29.2	18.3
TGP (UI/l)	79	7	236	39.8	37.1

IMC: Índice de Masa Corporal, CA: Circunferencia abdominal, A1C: Hemoglobina glicada, Colesterol HDL: colesterol de alta densidad, Colesterol LDL: colesterol de baja densidad, TGO: transaminasa oxalacética, TGP: transaminasa pirúvica.

Tabla 2
Diferencias entre los pacientes con y sin EHGNA

Variable	EHGNA				p
	NO (n=9)		SI (n=70)		
	Media	DS	Media	DS	
Edad (años)	43.11	17.38	49.17	48.48	13.8
Peso (kg)	66.89	9.91	85.67	83.5	18.0
Talla (m)	1.58	0.12	1.64	1.63	0.1
IMC (kg/m2)	26.93	1.64	31.75	31.2	4.6
CA (cm)	93.89	7.11	105.76	104.4	11.7
Glicemia basal (mg/dl)	99.56	5.53	108.62	107.6	28.7
Glicemia 120 min (mg/dl)	90.38	15.77	114.58	110.9	26.9
A1C (%)	5.42	0.41	5.68	5.6	0.8
Insulina basal (mUI/l)	11.04	6.94	19.49	18.6	10.3
Colesterol total (mg/dl)	180.56	48.39	197.50	195.6	41.3
Colesterol HDL (mg/dl)	51.13	10.20	46.80	47.2	12.9
Colesterol LDL (mg/dl)	106.00	39.62	117.17	116.0	36.8
Triglicéridos (mg/dl)	90.22	24.65	170.04	160.9	85.7
TGO (UI/l)	21.22	5.19	30.20	29.2	18.3
TGP (UI/l)	22.56	10.31	42.03	38.72	0.139

IMC: Índice de Masa Corporal, CA: Circunferencia abdominal, A1C: Hemoglobina glicada, Colesterol HDL: colesterol de alta densidad, Colesterol LDL: colesterol de baja densidad, TGO: transaminasa oxalacética, TGP: transaminasa pirúvica.

La EHGNA mostró una asociación estadísticamente significativa con el IMC ($p = 0.002$), la CA ($p = 0.004$), la glicemia a los 120 min en la PTGO ($p = 0.017$), la insulina basal ($p = 0.04$), y con la hipertrigliceridemia ($p = 0.008$). Se usó la prueba t de Student de independencia.

En la **Tabla 3** se muestra que, según la glicemia en ayunas, 45 pacientes con EHGNA por ecografía, el 65.2%, tenía glicemia en ayunas alterada y 3 pacientes, el 4.4%, en valores de DM2. Mientras que, según la glicemia a los 120 minutos en la PTGO, 9 pacientes con EHGNA, el 20%, presentó tolerancia a la glucosa alterada, y 0% en rango de DM2. Por A1C, 18 pacientes con EHGNA, el 25.7%, tuvo valores en rango de prediabetes, y 5 pacientes, el 7.2%, valores compatibles con DM2. 48 pacientes con EHGNA, el 85.7%, tuvieron valores de insulinoresistencia (HOMA-IR > 2) y glicemia normal por cualquier criterio (glicemia en ayunas, glicemia a los 120 minutos en la PTGO, A1C).

Tabla 3
Diferencias entre los pacientes con y sin EHGNA

Variable	Categorías	(EHGNA)			
		NO		SI	
		n	%	n	%
Glicemia en ayunas	Normal	5	55.6	21	30.4
	Alterada	4	44.4	45	65.2
	DM2	0	0.0	3	4.4
Glicemia 120 min	Normal	8	100.0	36	80.0
	Tolerancia alterada	0	0.0	9	20.0
	DM2	0	0.0	0	0.0%
A1C	Normal	8	88.9	47	67.1
	Prediabetes	1	11.1	18	25.7
	DM2	0	0.0	5	7.2
HOMA-IR > 2	Sí	4	57.1%	48	85.7
	No	3	42.9%	8	14.3

DM2: diabetes mellitus tipo 2, A1C: hemoglobina glicada, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

En la **Tabla 4** se muestra el riesgo de fibrosis por el NAFLD-Fibrosis Score (NFS) según categoría de disglucemia. Los pacientes con EHGNA con glicemia en ayunas alterada y tolerancia alterada a la glucosa tuvieron un riesgo bajo e indeterminado de fibrosis avanzada, en el 53.7% y el 55.6% respectivamente. Los pacientes con valores de DM2 mostraron en un 60% un

riesgo indeterminado de fibrosis avanzada, mientras los pacientes con insulinoresistencia y glicemia normal en un 81.8% tuvieron un riesgo bajo de fibrosis avanzada según el NFS.

Tabla 4
NAFLD-fibrosis score (NFS) en EHGNA según categoría de disglucemia

Categoría de disglucemia	NFS					
	< -1.455		≤-1.455 a ≤0.675		>0.675	
	n	%	n	%	n	%
EHGNA con glicemia en ayunas alterada	22	53.7%	18	43.9%	1	2.4%
EHGNA con tolerancia alterada a la glucosa	5	55.6%	4	44.4%	0	0.0%
EHGNA con DM2	2	40.00%	3	60.00%	0	0.0%
EHGNA con insulinoresistencia y glicemia normal	9	81.8%	2	18.2%	0	0.0%

DM2: diabetes mellitus tipo 2, A1C: hemoglobina glicada, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

Discusión

Diagnóstico nuevo de disglucemia y DM 2 en NAFLD

Los criterios para diagnóstico de disglucemia o prediabetes: glicemia alterada en ayunas, tolerancia alterada a la glucosa con glicemia a los 120 minutos en la PTGO mayor o igual a 140 mg/dl y menor de 200 mg/dl, una hemoglobina glicada mayor a 5.6 y menor de 6.5%, se basan en los estándares definidos por la ADA 2020-21 (14). Se define una DM2 con una glicemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl, una glicemia a los 120 minutos en la PTGO mayor o igual a 200 mg/dl, una hemoglobina glicada mayor a 6.4%, o una glicemia al azar mayor o igual a 200 mg/dl con síntomas (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, etc.). En nuestro estudio se consideró los criterios de la ADA para prediabetes y DM2 sin diagnóstico previo.

La insulinoresistencia juega un rol clave en el desarrollo de esteatosis hepática y esteatohepatitis. La obesidad y la DM2 asociadas con insulinoresistencia

periférica se observan con frecuencia en pacientes con EHGNA. Sin embargo, se puede ver insulinoresistencia en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica que no es obesa y con tolerancia a la glucosa normal⁽¹⁵⁾.

Existen reportes de pacientes con NAFLD e intolerancia a la glucosa que mostraron mayor insulinoresistencia que los pacientes con intolerancia a la glucosa sin hígado graso. La EHGNA puede ser considerada un factor predictivo temprano de alteraciones metabólicas como la DM2 como lo descrito en el estudio TULIP⁽⁶⁾. Existen datos de la aparición de DM2 en los pacientes con NAFLD en un 23%^(16,1).

En el presente estudio se determinó la insulinoresistencia por el HOMA-IR en pacientes con glicemia normal con cualquiera de los criterios mencionados, haciendo uso de un punto de corte mayor a 2 aplicando la fórmula disponible online en <https://www.mdcalc.com/homa-ir-homeostatic-model-assessment-insulin-resistance> y su asociación con EHGNA⁽¹⁷⁾.

En el grupo de pacientes con EHGNA en un 65.2% se encontró prediabetes por glicemia en ayunas alterada, y en un 20% con tolerancia alterada a la glucosa en la PTGO, un 25% presentó A1C de 5.7 a 6.4, observándose una alta prevalencia que justifica su detección precoz en pacientes con EHGNA. Además de, insistir en un manejo más intensivo, considerando el mayor riesgo que tienen de desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular⁽¹⁸⁾. Por otro lado, observamos un grupo de pacientes con EHGNA del 85.7% con un HOMA-IR mayor de 2 que estarían en un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y que se beneficiaría del diagnóstico y manejo oportuno^(16,17).

Riesgo de fibrosis

Tomando en cuenta la importancia en la estratificación del grado de fibrosis en pacientes con EHGNA por su implicancia como factor predictor de mortalidad global y por enfermedad hepática⁽¹⁹⁾. El presente estudio mostró un bajo riesgo de fibrosis significativa por NAFLD fibrosis score en pacientes con glicemia alterada y tolerancia a la glucosa alterada. Es decir, ya en etapas de prediabetes es relevante y mandatorio el manejo de las alteraciones metabólicas relacionadas con la insulinoresistencia sin

descuidar el impacto sobre el compromiso hepático.

La limitación de este estudio consistió en el número reducido de pacientes estudiados pero que representó a un grupo de pacientes que acudieron al servicio de Endocrinología por adiposidad sin estudio previo de su perfil metabólico, y en los cuales se pudo aplicar las recomendaciones de las GPC existentes para su detección y estratificación, tomando en cuenta el impacto de la EHGNA sobre el hígado y como enfermedad multisistémica.

Este trabajo propone la implementación en la práctica clínica en los pacientes con adiposidad y componentes del SMet o DM2 seguir las recomendaciones de las guías de manejo para EHGNA, sobre todo el último consenso de la ALEHG, utilizar las herramientas necesarias como la PTGO, la glicemia en ayunas, la hemoglobina glicada o la HOMA-IR para el diagnóstico precoz de las alteraciones glicémicas en pacientes con EHGNA, incluso en etapas de insulinoresistencia con glicemia normal. Sabemos que el problema de fondo es la insulinoresistencia asociada a la adiposidad y la EHGNA sería una de las expresiones de la alteración primaria. Es mandatorio controlar “la enfermedad”, en este caso, la insulinoresistencia asociada a la adiposidad, más allá del “síntoma o signo clínico”, es decir, la disglucemia. Nunca es tarde para ampliar nuestro enfoque esencialmente glucocéntrico a uno integral, que considera el manejo de la adiposidad como meta primaria⁽²⁰⁾. Con el advenimiento de nuevas terapias versátiles, atacando en diferentes frentes las alteraciones patofisiológicas de la EHGNA, tenemos la oportunidad de cambiar nuestra estrategia, y asumir un enfoque integral, venciendo la inercia terapéutica⁽²¹⁾. Debemos paralelamente ampliar y potenciar nuestros esfuerzos en implementar los pilares de manejo como los cambios de estilo de vida con una alimentación saludable y actividad física regular, el control del estrés, el evitar hábitos nocivos como el tabaco y el alcohol en exceso⁽²²⁾. La EHGNA es una entidad compleja que exige el compromiso multidisciplinario, y el apoyo a nivel nacional e internacional para el desarrollo de estrategias de salud pública que permitan priorizar su manejo y el control de su impacto sobre la salud del hígado, la salud metabólica y cardiovascular.

Agradecimiento:

A mi familia, a mis pacientes, a mi centro de trabajo, por su paciencia y permanente estímulo para seguir en el camino de la excelencia.

Ayudas o fuentes de financiamiento

La investigación fue autofinanciada

Conflictos de interés

La autora no reporta conflictos de interés respecto del presente manuscrito.

Bibliografía

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*.2016;64:73–84. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.01>
2. Pinto Marques Souza de Oliveira C, Pinchemel Cotrim H, Arrese M. Nonalcoholic fatty liver disease risk factors in Latin American populations: current scenario and perspectives. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2019;13(2):39–42.
3. Byrne C, et al. NAFLD: A multisystem disease. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 62 j S47–S64.
4. Li AA, Ahmed A, Kim D. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut and Liver*.2020;14(2):168–178
5. Muzica C, Sfarti C, Trifan A, Zenovia S, Cuciureanu T, Nastasa R et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*.2020; Article ID 6638306, 5 pages. <https://doi.org/10.1155/2020/6638306>.
6. Wagner R, Heni M, Tabák AG, Machann J, Schick F, Randrianarisoa E et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nature Medicine*.2021;27(1):49–57.
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328. Epub 2017 Sep 29
8. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;64:1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
9. Araba JP, Díaz LA, Dirchwolf M, Mark H, Lazarus JV, Vaughan E et al. NAFLD: Challenges and opportunities to address the public health problem in Latin America. *Annals of Hepatology*. 2021;(24)100359. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100359>
10. Lazarus JV, Ekstedt M, Marchesini G, et al. A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe. *J Hepatol* 2020; 72: 14–24.
11. Méndez-Sánchez N, Arrese M, Godano A, Olivera CP, Fassio E, Arab JP et al. The Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020, published Online November 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30340-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30340-X).
12. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45: 846–54
13. Soto-Cáceres V. Punto de Corte de Valor de Circunferencia de Cintura para el diagnóstico de Síndrome Metabólico en Latinoamericanos. *Rev Exp Med*. 2015; 1(1).
14. American Diabetes Association. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*.2021;44(Suppl. 1):S73–S84 [Internet] January 2021. Consultado el 25 de octubre del 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>.
15. Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, Lim SK et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med*. 2004;164(19):2169.
16. Lallukka S, Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:385–95.
17. Fariás de Azevedo Salgado AL, de Carvalho L, Oliveira AC, dos Santos VN, Vieira JG, Parise ER. Insulin Resistance Index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. *Arq Gastroenterol*.2010;47(2).
18. Rinella ME. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Atherosclerotic Coronary Disease? —In Principle Yes, in Practice Not Yet. *Hepatology* 2016;63:688–90
19. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*.2015;149:389–397.e10.)
20. Lingvay I, Sumithran P, Cohen R, le Roux C. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation, *The Lancet*. 2021, ISSN 0140-6736. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01919-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01919-X)
21. Ghosal S, Datta D, Sinha B. A meta analysis of the effects of glucagon like peptide 1 receptor agonist (GLP1 RA) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D). 2021. *natureportafolio*. Scientific reports. 11:22063. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01663-y>
22. Liu Y, Wang Y, Ni Y, Cheung CKY, Lam KSL, Wang Y, Xia Z, Ye D, Guo J, Tse MA, Panagiotou G, Xu A. Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention.2020, *Cell Metab*.2020;31(1):77–91. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.001>

Correspondencia:

María Morales Bayona
 Servicio de Endocrinología, Clínica Internacional
 Sede San Borja, Av. Guardia Civil 433

E-mail: maria.morales@medicos.ci.pe