

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

**Diabetes mellitus tipo 2 y su interrelación con la enfermedad de hígado graso
no alcohólico**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico

Autores:

Henry Ariel Marín Tirado

Gabriela de los Ángeles Torres Cueva

Director:

Darío Aníbal Reinoso Barzallo

ORCID:  0000-0003-4198-0212

Cuenca, Ecuador

2024-05-30

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) tienen una alta prevalencia a nivel mundial y coexisten con frecuencia, de tal manera que la DM2 constituye un factor de riesgo importante para la progresión más rápida de la EHGNA, a su vez la EHGNA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la DM2, por lo que conocer la fisiopatología bidireccional entre estas dos entidades clínicas permite tener un conocimiento más amplio del tema para mejorar el manejo de este tipo de pacientes. Por tanto, el objetivo de esta revisión fue describir la interrelación fisiopatológica que mantiene la DM2 con la EHGNA. Para ello se realizó una búsqueda en PubMed encontrándose 714 artículos, con la posterior aplicación de criterios de inclusión y exclusión, los artículos incluidos en esta revisión bibliográfica fueron 33 incluyendo revisiones sistemáticas y de la literatura, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales correspondientes a los últimos 10 años. Se concluyó que los mecanismos descritos como la resistencia a la insulina en los diferentes tejidos y el rol de la lipotoxicidad en el anterior mecanismo, tiene evidencia actualizada y a favor de los mismos, a pesar del bajo grado de evidencia. Por otro lado, mecanismos como el papel de la lipotoxicidad en la progresión de EHNA y el papel de las citoquinas en la resistencia a la insulina aún necesita el aporte de más estudios para encontrar un respaldo firme de estas teorías en humanos.

Palabras clave del autor: diabetes tipo 2, hígado graso, esteatohepatitis, fisiopatología



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DM2) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) have a high prevalence worldwide and frequently coexist, so that DM2 is an important risk factor for the more rapid progression of NAFLD, in turn NAFLD is an independent risk factor for the development of DM2, so knowing the bidirectional pathophysiology between these two clinical entities allows having a broader knowledge of the subject to improve the management of this type of patients. Therefore, the aim of this review was to describe the pathophysiological interrelationship between DM2 and NASH. To this end, a search was carried out in PubMed and 714 articles were found, with the subsequent application of inclusion and exclusion criteria. The articles included in this bibliographic review were 33, including systematic and literature reviews, meta-analyses, clinical trials and observational studies corresponding to the last 10 years. It was concluded that the mechanisms described, such as insulin resistance in different tissues and the role of lipotoxicity in the previous mechanism, have updated evidence in favor of them, despite the low degree of evidence. On the other hand, mechanisms such as the role of lipotoxicity in NASH progression and the role of cytokines in insulin resistance still need the contribution of more studies to find firm support for these theories in humans.

Author Keywords: type 2 diabetes, fatty liver, steatohepatitis, pathophysiology



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Resumen	2
Abstract	3
Agradecimiento	8
Dedicatoria	9
Capítulo I	10
1.1 Introducción	10
1.2 Planteamiento del problema	10
1.3 Justificación	11
Capítulo II	13
2. Fundamento teórico.....	13
2.1 Diabetes Mellitus (DM)	13
2.2 Definición	13
2.3 Factores de riesgo	13
2.4 Clasificación	15
2.5 Manifestaciones clínicas.....	15
2.6 Diagnóstico	16
2.7 Complicaciones.....	16
2.8 Manejo	22
2.9 Enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA)	23
2.10 Definición	23
2.11 Clasificación.....	23
2.12 Factores de riesgo	24
2.14 Manifestaciones clínicas.....	25
2.15 Diagnóstico	26
2.16 Complicaciones.....	28
2.17 Manejo	29
Capítulo III	31
3.1 Objetivo general:.....	31
3.2 Objetivos específicos:.....	31
Capítulo IV.....	32
4. Metodología.....	32
4.1 Tipo de estudio	32
4.2 Área de estudio.....	32

4.3 Fuentes de información	32
4.4 Estrategia de búsqueda	32
4.5 Gestión de datos	32
4.6 Criterios de elegibilidad	32
4.7 Proceso de recopilación de datos	33
4.8 Síntesis de resultados	33
4.9 Capacitación y supervisión.....	33
4.10 Aspectos éticos	33
4.11 Recursos.....	34
Capítulo V	35
5. Resultados	35
5.1 Caracterización de artículos científicos	35
5.2 Resultados de la búsqueda.....	36
Capítulo VI.....	53
6. Discusión	53
Capítulo VII.....	56
7.1 Conclusiones	56
7.2 Recomendaciones.....	56
Referencias	58

Índice de figuras

Figura 1 Flujograma de artículos identificados en la revisión bibliográfica.....	35
Figura 2 Esquema de la interrelación fisiopatológica entre la DM2 y la EHGNA	36
Figura 3 Vía de la síntesis de ácidos grasos en el contexto de la resistencia a la insulina. .	37

Índice de tablas

Tabla 1 Criterios para el diagnóstico clínico de síndrome metabólico.	13
Tabla 2 Clasificación de EHNA según NASH Activity Score.	28
Tabla 3 Resultados de los estudios que analizan los mecanismos patogénicos planteados en la interrelación fisiopatológica entre DM2 y EHNA.....	45

Agradecimiento

Agradezco a Dios por guiarme por el camino correcto. Con todo mi corazón agradezco a mi familia, pero sobretudo a mis padres Clemente y Mariela por todo lo que han hecho para apoyarme y formarme como soy, sin ellos no sería nada. A mi compañera en esta tesis, por su esfuerzo y dedicación en este proyecto. A nuestro tutor, Dr. Darío Reinoso por aportarnos su experiencia y conocimiento para culminar la tesis.

Henry Ariel Marín Tirado

Quiero expresar mi agradecimiento en primer lugar a Dios, por haberme guiado y dado fortaleza durante estos años de carrera. Un agradecimiento especial a mi familia, por ser un pilar fundamental en mi crecimiento tanto personal como profesional. A mi compañero de tesis, Henry Marín, por su constante dedicación y compromiso en este trabajo. A nuestro tutor, Dr. Darío Reinoso por guiarnos con sus conocimientos durante este proceso.

Gabriela de los Ángeles Torres Cueva

Dedicatoria

Dedico esta tesis a mi familia y a mis padres, quienes siempre depositaron su confianza en mí y merecen todos los frutos de lo que pueda llegar a ser. Se la dedico a las amistades que he hecho durante la carrera. A los docentes que han aportado con su grano de arena en cada momento de mi formación. A mi novia Gabriela por todo lo positivo que ha traído a mi vida, por ser alguien que aporta soluciones en lugar de problemas y por hacer más llevadera esta etapa tan importante de mi vida.

Henry Ariel Marín Tirado

A Dios, por cuidarme durante todo el camino recorrido. A mi familia en especial a mis padres Miltón y Bertila, a mis hermanos y hermanas por su apoyo incondicional durante estos años, estoy segura que sin ellos esto no hubiese sido posible. A mi compañero de tesis, por las incontables veces que me ha brindado su apoyo desde el inicio de la carrera, me siento feliz de compartir este logro con una gran persona.

Gabriela de los Ángeles Torres Cueva

Capítulo I

1.1 Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), son consideradas enfermedades crónicas con alta prevalencia y se asocian con varios factores metabólicos como la obesidad, las dislipidemias y la resistencia a la insulina (RI). Si el EHGNA no se diagnostica y trata de manera oportuna, puede progresar a esteatohepatitis, la cual predispone a fibrosis con la subsecuente cirrosis llevando finalmente a cáncer hepático, todas estas complicaciones pueden progresar con mayor rapidez cuando coexiste la DM2 (1).

Según un metaanálisis en el que se incluyó 33 estudios observacionales se obtuvo como resultado que la EHGNA se vincula con un riesgo aproximadamente dos veces mayor para el desarrollo de DM2, este riesgo siguió siendo significativo independientemente de factores asociados como dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo y actividad física (2).

Según el Atlas de Diabetes de la International Diabetes Federation (IDF), la prevalencia de diabetes en el año 2021 fue de 536.6 millones, siendo 73 millones más en comparación con los resultados de la edición anterior publicada en 2019. Se estima que 1 de cada 10 adultos padecen de diabetes en el mundo. En Ecuador se estima una prevalencia del 4.7% que representa un total de 526.700 personas con diabetes, en esta región 1 de cada 21 personas es diabética, es importante destacar que el Ecuador tiene uno de los costos más altos por persona diabética, ocupando el cuarto lugar de la región de Sudamérica y Centroamérica con un costo de 2280.5 dólares por persona al año (3).

Por su parte, la EHGNA, es considerada la enfermedad hepática crónica más frecuente. Su prevalencia a nivel mundial es del 25% y se estima que en Sudamérica la prevalencia puede llegar a ser del 32% (1,4).

La coexistencia de la EHGNA con la DM2 aumenta la mortalidad ya que comparten mecanismos fisiopatológicos (1). Por tanto, es importante establecer la interrelación entre estas dos entidades, con el fin de lograr una mejor comprensión de cómo se comportan estas enfermedades para mejorar el manejo de pacientes con la presencia de estas patologías crónicas.

1.2 Planteamiento del problema

Las enfermedades crónicas no transmisibles representan un gran problema de salud en todo el mundo, en especial para los países en vías de desarrollo, suponiendo una carga importante para la salud pública debido a la necesidad de tratamiento y cuidado a largo plazo. Dentro de

este grupo heterogéneo de enfermedades, se encuentra la DM2, la cual padecen cerca de 62 millones de personas en Latinoamérica, número que supera por tres veces a la prevalencia en 1980 y se estima que se alcanzará los 109 millones para el año 2040 (5).

Por otro lado, tenemos la enfermedad de hígado graso no alcohólico, descrita actualmente como la enfermedad hepática más común a nivel mundial. La EHGNA aumenta considerablemente el riesgo de padecer DM2, y los pacientes con ambas patologías corren mayor riesgo de progresar a formas más graves de la enfermedad como la esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis, cirrosis o incluso carcinoma hepatocelular (1).

“Meisinger C. et al.,” en un artículo publicado en diciembre de 2005, en la Journal of Internal Medicine (JIM), que se realizó en Augsburg, Alemania, sugirieron que los niveles elevados de gamma-glutamyl transferasa estaban asociados con un riesgo aumentado de DM2 en hombres y mujeres de la población general (6).

“Kasturiratne A. et al.,” en un estudio realizado en Colombo, Sri Lanka y publicado en 2013 se le dio seguimiento durante 3 años a pacientes no diabéticos al inicio del estudio con y sin EHGNA, para comparar las tasas de incidencia de DM2 entre ambos grupos. Las tasas de incidencia fueron de 64.2 por cada 1000 habitantes en el grupo que tenía EHGNA y de 34 por cada mil habitantes en el grupo libre de esta. Se concluyó que la EHGNA fue un factor predictivo independiente del desarrollo de diabetes mellitus (7).

En un estudio transversal realizado en Valladolid, España en 2017 “Aller de la Fuente R. et al.,” establecieron como objetivo comparar la gravedad de la EHGNA evaluado por biopsia hepática y un índice no invasivo para EHGNA llamado NAFLD Fibrosis Score (NFS) en sujetos con DM2 frente a pacientes no diabéticos. Los pacientes con DM2 presentaron un mayor porcentaje de esteatohepatitis no alcohólica, de grados avanzados de esteatosis y de fibrosis hepática que los pacientes sin DM2, además un índice NFS superior se observó en los pacientes con DM2 (8).

Por lo antes expuesto, se presenta la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el mutuo desarrollo de la DM2 y el EHGNA?

1.3 Justificación

La DM2 es una enfermedad metabólica crónica con una alta prevalencia de EHGNA, que alcanza aproximadamente el 70%, comparado a la población general que mantiene una prevalencia del 25 al 30%. El EHGNA por su lado ha sido considerado recientemente a nivel global como la enfermedad hepática crónica más frecuente, además, esta entidad patológica se ha relacionado con un incremento considerable de riesgo de desarrollar DM2 y la presencia

de estas dos enfermedades es un potente factor de riesgo de eventos cardiovasculares e insuficiencia renal crónica (1). Se calcula que cerca de 62 millones de habitantes tienen DM2 en Latinoamérica y se estima que para el año 2040 este número superará los 100 millones, añadido a esto, según estadísticas, alrededor de 50 al 70% de los pacientes con diabetes no tienen su enfermedad controlada (5). Según la IDF Diabetes Atlas 2021, la prevalencia de diabetes en Ecuador en personas entre 20 a 79 años alcanza alrededor del 4 al 7.3%, también se indica que alrededor de 105 mil adultos tienen diabetes no diagnosticada y las muertes relacionadas a esta enfermedad llegaron a un total de 3970 ese año en el país (3).

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador estableció una lista de prioridades sobre investigación en salud, dentro de la cual consta el área endocrina con la línea de investigación de la diabetes mellitus, lo que coincide dentro de la línea de investigación de enfermedades crónicas no transmisibles de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, con lo cual se plantea establecer la interrelación que existe entre la DM2 y la EHGNA de acuerdo a la información bibliográfica encontrada. Describir la relación entre estas dos enfermedades va a generar un impacto positivo en la atención primaria de salud, debido a que va a permitir realizar un correcto manejo de este grupo de pacientes para evitar complicaciones que puedan derivarse de la asociación de estas enfermedades.

Los beneficios del estudio son tanto para el personal médico como para los pacientes, puesto que, al conocer los resultados de nuestra investigación, podrán tener un mejor conocimiento sobre el tema lo que les permitirá realizar una detección y manejo oportuno tanto de la DM2 como de la EHGNA, ya que ambas enfermedades tienen una relación bidireccional.

Por tanto, la presente revisión bibliográfica contribuirá al ámbito académico, social y científico, sirviendo para futuras investigaciones.

Capítulo II

2. Fundamento teórico

2.1 Diabetes Mellitus (DM)

2.2 Definición

La diabetes mellitus involucra un conjunto de alteraciones metabólicas crónicas caracterizadas por aumento en los niveles de glucemia, que se produce cuando el páncreas no es capaz de secretar insulina o cuando esta hormona no puede ser empleada de forma correcta por el organismo. La consecuencia de la DM2 no controlada es la hiperglucemia, la cual sumada a la resistencia a la insulina provocan alteraciones en varios órganos y sistemas del organismo incluido el hígado, al ser una enfermedad crónica genera una carga importante tanto para el paciente como para el sistema de salud (9,10)

2.3 Factores de riesgo

2.3.1 Sobrepeso y obesidad

El aumento de la incidencia de la obesidad se asocia casi de manera equivalente con la incidencia de DM2, de hecho, hay un creciente diagnóstico de diabetes en personas obesas. Esta asociación se explica por una disminución en la sensibilidad a la insulina que conlleva al desarrollo de hiperglucemia (12).

2.3.2 Síndrome metabólico

Los componentes del síndrome metabólico predisponen a la resistencia a la insulina, por lo que incrementa el riesgo de diabetes (13). Los criterios clínicos del síndrome han variado durante el tiempo, pero los expuestos en la siguiente tabla se establecieron en 2009, se considera suficiente con la presencia de al menos tres criterios simultáneos para establecer síndrome metabólico (14).

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico clínico de síndrome metabólico.

Criterios	Valores
Presión arterial elevada	Sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg
Glucosa plasmática en ayunas elevada	≥ 100 mg/dL
Niveles reducidos de colesterol HDL	Hombres < 40 mg/dL

	Mujeres < 50 mg/dL
Triglicéridos aumentados	≥ 150 mg/dL
Circunferencia abdominal aumentada	Valores dependientes de población y región
Criterios alternativos: farmacoterapia para hipertrigliceridemia, farmacoterapia indicada para niveles reducidos de colesterol HDL, farmacoterapia antihipertensiva en pacientes con antecedente de hipertensión, farmacoterapia hipoglucemiante.	

Elaborado por autores

Fuente: "Nilsson PM et al.," (14)

2.3.3 Edad y sexo

De manera general la incidencia de la DM2 es baja antes de los 30 años, pero a mayor edad el riesgo de padecer DM2 aumenta considerablemente. La incidencia de DM2 es mayor en hombres que en mujeres (13)

2.3.4 Dieta

Dietas con alto contenido de hidratos de carbono y grasas, se asocian con riesgo de desarrollar DM2, además el sedentarismo induce obesidad, factor relacionado también con DM2 (11). La ingesta de grandes cantidades de bebidas azucaradas, alteran el metabolismo de la glucosa, debido a que son carbohidratos absorción rápida (13).

2.3.5 Tabaquismo

Los fumadores tienen un riesgo 45% mayor para el desarrollo de DM2 que los no fumadores, y eso se debe a que las personas que fuman tienden a acumular grasa central y fumar es un factor que genera resistencia a la insulina (11). La contribución del tabaquismo pasivo también relaciona con un mayor riesgo de desarrollar diabetes (13).

2.3.6 Diabetes mellitus gestacional

Las mujeres que tienen antecedentes de diabetes durante el embarazo presentan un riesgo siete veces mayor para padecer DM2 cuando se compara con mujeres que tenían gestaciones con valores normales en su glucemia (11). Este riesgo no es solo para la madre, puesto que los hijos expuestos a diabetes materna también tienen mayor predisposición para tener DM2 (13).

2.4 Clasificación

La DM se clasifica en las siguientes categorías:

2.4.1 Diabetes mellitus tipo 1

Debido a la lisis autoinmunitaria de las células B del páncreas, provoca una deficiencia absoluta de insulina y requiere la administración diaria de la misma. La etiología de este tipo de diabetes aún se mantiene desconocida y no es prevenible con el conocimiento que se cuenta actualmente (9,12).

2.4.2 Diabetes mellitus tipo 2

Se produce debido a la pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina por parte de las mismas células B, con frecuencia asociada a resistencia a la insulina. Supone la mayoría de casos de diabetes a nivel mundial y está causada en gran medida por la inactividad física y un exceso en el peso corporal (9,15).

2.4.3 Diabetes mellitus gestacional

Hace referencia a la diabetes que se presenta durante el embarazo en mujeres sin diabetes previa, detectada en el segundo o tercer trimestre de la gestación. Tras el embarazo la mayoría de mujeres normalizan sus valores de glucemia, pero existe un riesgo sustancial de desarrollar diabetes de una a dos décadas después (10,15).

2.4.4 Tipos específicos de diabetes debidos a otras causas

Aquí se incluyen diabetes inducida por fármacos, enfermedades del páncreas exocrino, diabetes asociada a síndrome genéticos, etc (15).

2.5 Manifestaciones clínicas

Entre los síntomas clásicos de la diabetes mellitus tipo 1 se encuentran la poliuria, polidipsia, polifagia, pero también puede presentarse pérdida de peso, pérdida de la visión y fatiga. Por su parte la DM2 comparte la gran mayoría de estos síntomas, pero suelen ser menos marcados que en la DM1, debido a esto los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pueden llegar a diagnosticarse años después de su inicio cuando ya empiezan a aparecer las complicaciones de la hiperglucemia crónica (5,16).

2.6 Diagnóstico

El diagnóstico se puede establecer mediante la medición de los niveles de glucosa en el plasma, ya sea glucosa en ayunas, glucosa medida en una toma aleatoria, hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) o con la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Se considera criterio de diabetes mellitus cuando se obtiene una glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL, una glicemia aleatoria o una glucemia a tras la prueba de tolerancia oral a la glucosa ≥ 200 mg/dL o una HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ (10,15).

Con la existencia de sintomatología clínica de diabetes mellitus es suficiente un resultado positivo en las pruebas de detección. Sin embargo, en pacientes asintomáticos o sin clínica evidente, es necesario obtener 2 resultados anormales en las pruebas de detección, ya sea de la misma muestra u obtenida de muestras diferentes. En estos casos se recomienda que la segunda prueba sea realizada sin demora, pudiendo ser una repetición de la primera prueba o una prueba diferente (15).

Se ha descrito el uso el índice HOMA-IR (modelo homeostático de evaluación para resistencia a la insulina), como método indirecto para valorar la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (17).

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{glucosa en ayunas (mmol/L)} \times \text{insulina en ayunas (mU/L)}}{22.5}$$

Cuando se usan las unidades de mg/dl para la glucosa, el denominador es 405. Valores < 1.96 sugieren ausencia de resistencia a la insulina, valores >3 indican una alta probabilidad de resistencia a la insulina (17).

2.7 Complicaciones

Las complicaciones en la diabetes tipo 1 y tipo 2 presentan similitudes y se clasifican en crónicas y agudas. Dentro de las complicaciones crónicas, se encuentran las complicaciones vasculares, las cuales se subdividen en macrovasculares y microvasculares, y también las complicaciones no vasculares (10,18).

2.7.1 Complicaciones crónicas

Las complicaciones microvasculares son propias de la diabetes, mientras que las macrovasculares pueden desarrollarse por otros padecimientos, aunque se producen con más frecuencia en personas diabéticas (10).

2.7.2 Macrovasculares

Dentro de este grupo de complicaciones se incluyen enfermedades cardiovasculares, arteriopatía periférica y enfermedad cerebrovascular (10). Es importante destacar que este tipo de complicaciones presentan una tasa de mortalidad más alta en comparación con las complicaciones que afectan a los vasos sanguíneos más pequeños (19).

Enfermedad cardiovascular (ECV)

Esta enfermedad se considera como un conjunto de afecciones cardíacas y vasculares, las cuales encabezan las listas a nivel mundial como causas de mortalidad y discapacidad (20). Esta complicación tiene un impacto significativo en la sobrevivencia de los pacientes diabéticos, tanto en aquellos con diabetes mellitus tipo 1 como en los que padecen de tipo 2. De hecho, la enfermedad cardiovascular se considera la causa principal de mortalidad en ambos tipos de paciente, con un porcentaje del 44% para los que tiene DM1 y un 52% en pacientes con DM2 (19,21). Además padecer diabetes le supone al paciente un riesgo de 2 a 3 veces mayor de presentar estas complicaciones que la población sana, mientras que la mortalidad de origen cardiovascular es 4.4 veces superior en diabéticos sin la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, comparándolos con no diabéticos del mismo grupo etario (21,22).

Es tan alto el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes que se ha encontrado que pacientes diabéticos, sin un episodio previo de infarto agudo de miocardio, tienen un riesgo similar de sufrir síndrome coronario agudo que aquellos pacientes no diabéticos que si tienen antecedentes de infarto (21). Además, los pacientes diabéticos tienen una tasa de mortalidad después de un IAM más alta a comparación de los que no presentan diabetes (22).

Los niveles de HbA1c están estrechamente relacionados con estas complicaciones, tal es así que se ha encontrado que por cada unidad porcentual de hemoglobina glicosilada que supere el 6.5%, se incrementa en un 11% el riesgo de enfermedad arterial coronaria en personas con diabetes. Por otro lado, una HbA1c del 9%, en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular de base se ha asociado con un incremento en el riesgo de infarto e insuficiencia cardíaca (21).

Existen diferentes afecciones dentro del grupo de la ECV, pero son tres las más comunes en pacientes diabéticos, en orden de frecuencia son: la hipertensión arterial, el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardíaca (19).

La relación que mantiene la diabetes con la enfermedad cardiovascular ha generado debate, se ha intentado determinar si esta asociación se debe a la diabetes por sí misma, o si por otro

lado se debe a los factores de riesgo cardiovasculares que los diabéticos son propensos a desarrollar (22).

Aparte del control glucémico, existen otros factores de riesgo que contribuyen lo que implica la necesidad de un control riguroso de los niveles de glucosa, lípidos y presión arterial, con el objetivo es reducir las complicaciones y prevenir el empeoramiento de la enfermedad (10,23).

Arteriopatía periférica

También conocida como enfermedad arterial periférica (EAP), consiste en la oclusión o reducción de la luz de las arterias que proporcionan sangre a las extremidades, el evento principal en su desarrollo es la aterosclerosis. Si bien puede ocurrir en cualquier arteria periférica, lo más común es que se manifieste en las arterias de las piernas (24). Numerosos estudios han establecido una fuerte correlación entre esta enfermedad con un riesgo aumentado de amputaciones no traumáticas de miembro inferior y enfermedad cardiovascular, además de incrementar significativamente la mortalidad (25).

Existe una relación bidireccional entre la EAP y la DM, en la que el riesgo de padecer una condición se ve aumentado por la presencia de la otra (26). El paciente con diabetes padece de EAP con una frecuencia de 2 a 4 veces superior a comparación del no diabético, también se enfrentan a un riesgo hasta 4 veces superior de sufrir una amputación no traumática de miembros inferiores comparado con la población general (25). En sujetos con diabetes el hecho de que la HbA1c aumente 1% significa un aumento de poco menos del 30% de desarrollar EAP (26).

Además de efectos en el metabolismo de los lípidos asociados a la diabetes, que pueden contribuir a la aterogénesis, diversos estudios han evidenciado que el desarrollo de lesiones en las arterias va precedido de la presencia de hiperinsulinemia (26). La disfunción endotelial y la rigidez de las arterias son factores cruciales para el desarrollo de EAP en presencia de diabetes, estos dos eventos mayores a su vez se ven contribuidos por cambios metabólicos subyacentes presentes en el paciente diabético como la inflamación vascular, la constricción vascular, un riesgo mayor de trombosis y activación plaquetaria (25,26).

Accidente cerebrovascular

Un accidente cerebrovascular (ACV) es el resultado de una lesión focal a nivel del sistema nervioso central, que causa una disfunción neurológica aguda. Pueden ser de causa isquémica, lo que conforma más del 80% de casos, o de causa hemorrágica, de menor prevalencia pero peor pronóstico (27).

Se sabe gracias al estudio Framingham y estudios posteriores que los pacientes con diabetes tienen una incidencia aproximada de 2.5 a 3.5 veces más para sufrir un ACV que la población general (28). Un metaanálisis reciente encontró que el aumento de hemoglobina glicosilada se correlacionó con un peor desenlace del ACV, aumentando la severidad, la recurrencia y mortalidad de los pacientes (29).

El ACV isquémico es el que mejor se correlaciona con pacientes diabéticos, con una prevalencia de diabetes del 33%, mientras que el hemorrágico alcanzó el 26% (29). Sin embargo, esta correlación se explica específicamente por el ACV de causa aterosclerótica, ya que la isquemia cerebral de origen cardioembólico es más frecuente en personas sin diabetes (28).

2.7.3 Microvasculares

Dentro de las complicaciones microvasculares se puede incluir la retinopatía, nefropatía y neuropatía (asociada al pie diabético) (10).

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) es la complicación ocular más prevalente en los diabéticos, caracterizada por una microangiopatía retiniana cuyo desarrollo se correlaciona con los efectos a largo plazo de la DM, la hiperglucemia y la hipertensión. Se considera la principal causa de ceguera en adultos mayores, de alteración visual y la enfermedad vascular de la retina más prevalente (30,31).

Según un metaanálisis realizado en 2012, se encontró que la prevalencia de RD en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 alcanzó el 77.3%, mientras que en los diabéticos tipo 2 solo llegó al 25.2% (30). Se ha observado una correlación significativa entre los valores altos de HbA1c y el avance de la RD. Por otro lado, un control intensivo de los niveles de glucosa ha demostrado reducir tanto la incidencia como el empeoramiento de la RD (31).

La retinopatía diabética consta de 2 fases o etapas: 1) no proliferativa y 2) proliferativa. La RD no proliferativa puede clasificarse en leve, moderada o grave según el progreso de las anomalías, que pueden ir desde un aumento en la permeabilidad de los vasos retinianos hasta el desarrollo de isquemia debido a fugas o disminución del flujo sanguíneo a la retina. También puede haber una transición desde la fase no progresiva a la progresiva, donde se presenta neoformación de vasos en la retina y disco óptico. En muchas ocasiones, esta neoformación se acompaña de la formación de tejido fibroso que por efecto de su contracción puede producir hemorragia vítrea y desprendimiento de retina traccional (30).

A lo largo de las últimas décadas se ha observado una disminución de las tasas de pérdida de agudeza visual causados por la diabetes y la RD, esto se debe principalmente a que por fortuna esta pérdida visual es prevenible con un control adecuado de los factores que contribuyen a su desarrollo como hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo y un IMC elevado, sumado a chequeos para detección temprana (31,32)

Un paciente diabético tipo 2 debe realizarse su primer examen ocular apenas ha recibido su diagnóstico de diabetes, en cambio los pacientes con DM1 deberán hacerse su primer control preventivo tras 5 años de haber sido diagnosticados. El examen ocular debe llevarse a cabo por personal capacitado para el mismo y debe al menos incluir la evaluación de la agudeza visual y la realización del fondo de ojo (32)

Nefropatía diabética

Esta complicación de pequeños vasos induce lesión renal conocida como nefropatía diabética (ND), se considera la complicación microvascular más predominante en pacientes con DM2 y se identifica como la etiología principal de enfermedad renal terminal globalmente (33). Los sujetos con DM1 tienen una incidencia de cerca del 30% de insuficiencia renal asociada a diabetes, mientras que para los que padecen DM2 ronda alrededor del 40% (34).

La ND es un síndrome clínico que se caracteriza por la aparición de albuminuria persistente (>300 mg/día o >200 μ g/min) , reportada en al menos 2 mediciones dentro de un intervalo de tres a seis meses, y un descenso progresivo de la función renal (33,35). La patogenia de esta complicación aún sigue sin ser entendida en su totalidad, lo que se traduce en una eficacia deficiente de las terapias. Se ha observado que el tratamiento estándar conjuntamente a un estricto control glucémico y de presión arterial, ha sido insuficiente para detener el avance a enfermedad renal terminal y para la reducción de la mortalidad asociada a esta complicación (36).

Es fundamental la detección temprana y eficaz de la ND, debido a que se asocia con alta mortalidad y morbilidad, según recomendaciones de la ADA (2022) es necesario al menos una valoración anual de niveles de albúmina urinaria y medición de la tasa de filtrado glomerular en todos los pacientes con diagnóstico de DM2, en pacientes diabéticos tipo 1 se recomienda empezar cuando tengan al menos 5 años de evolución (37).

Una quinta parte de pacientes con ND progresan al punto de requerir diálisis sin haber recibido nunca atención por un nefrólogo. Las pautas actuales recomiendan remitir al nefrólogo cuando la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) cae por debajo de 30 mL/min/ 1.73m^2 , cuando

hay dudas sobre la causa de la enfermedad renal o cuando se presenta un manejo desafiante (34).

Neuropatía diabética

Esta complicación se presenta en más de la mitad de la población diabética y es la causa número uno de neuropatía en todo el mundo (38). La prevalencia de la neuropatía diabética es similar en ambos tipos de diabetes, pero en cuanto a la incidencia, es en pacientes con DM2 donde es superior (39).

El desarrollo de la neuropatía diabética parece estar asociada con el tiempo de evolución de la diabetes y con la HbA1c, es una complicación capaz de causar importantes problemas de salud y limitación funcional. Se manifiesta en forma de dolor de tipo neuropático con distribución distal simétrica, alteraciones en la sensibilidad, aparición de úlceras, dificultad para conciliar el sueño y depresión, aunque hasta el 50% pueden cursar de manera asintomática (38–40).

La prevención es un pilar clave para esta complicación debido a la ausencia de tratamiento específicamente dirigidos a mitigar el daño nervioso. La detección temprana se sustenta en el reconocimiento clínico de síntomas y signos de neuropatía, ya que estos pueden identificar etapas tempranas de la neuropatía (40). Se recomienda que todos los pacientes con polineuropatía distal simétrica deben someterse a un control anual, desde el momento del diagnóstico si padecen de DM2, y 5 años después del mismo en diabéticos tipo 1 (40).

2.7.4 No vasculares

Estas incluyen alteraciones dermatológicas, gastroparesia, uropatía, disfunción sexual, mayor susceptibilidad a infecciones, enfermedad periodontal y pérdida de la audición entre otras varias (10).

2.7.5 Complicaciones agudas

Los trastornos agudos que están estrechamente relacionados con la diabetes incluyen la cetoacidosis diabética y el estado hiperglucémico hiperosmolar. Ambos son considerados complicaciones metabólicas asociadas a la falta parcial o total de insulina, hipovolemia y desequilibrio ácido-base. Por otro lado, la hipoglucemia es otra complicación metabólica aguda asociada a la diabetes, pero a diferencia de las mencionadas anteriormente, se produce cuando los niveles de glucosa en sangre son demasiado bajos (10,18).

2.8 Manejo

2.8.1 Control glucémico

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda los siguientes valores glucémicos en adultos no gestantes:

- HbA_{1c} < 7%
- Glicemia capilar en ayunas de 80 a 130 mg/dL
- Glicemia capilar postprandial < 180 mg/dL

Estos objetivos serán individualizados según el tiempo de evolución de la diabetes, la esperanza de vida, comorbilidades asociadas y la presencia de un estadio avanzado de complicaciones microvasculares, desconocimiento del riesgo de hipoglucemia y consideraciones propias del paciente (41).

2.8.2 Terapia

No farmacológico

Se recomienda la individualización de los macronutrientes, tomando atención a los objetivos calóricos totales, ya que no existe una distribución ideal de calorías de macronutrientes. Debemos enfocarnos en alimentos ricos en fibra, dietas ricas en grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, priorizar la ingesta de carbohidratos provenientes de verduras, frutas, granos integrales y productos lácteos con el mínimo de azúcares adicionales o sin ellos. En cuanto al ejercicio se recomienda un mínimo de 150 minutos a la semana de actividad de intensidad moderada a vigorosa, distribuyéndose al menos en 3 días a la semana con menos de 2 días seguidos de descanso. (18).

Farmacológico

La elección de la terapia farmacológica depende de diversas variables del paciente como el riesgo cardiovascular y renal, riesgo de sufrir hipoglucemia, costo, acceso y preferencia del paciente. Generalmente la primera línea consiste en la metformina junto con modificaciones del estilo de vida. En función de la respuesta al tratamiento, complicaciones y el control glucémico que lleve el paciente puede considerarse el cambio a otro medicamento oral, una terapia dual con metformina y otro medicamento, o el uso de insulina (18).

2.9 Enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA)

2.10 Definición

Para definir la presencia de EHGNA, se requiere que la acumulación de grasa afecte un mínimo del 5% de hepatocitos, una característica distintiva es que no se asocia al consumo de alcohol. Por lo que se describe como un tipo de esteatosis primaria, por tanto, para determinar su existencia se deben excluir otras causas como uso de medicamentos que provocan depósito de grasa en el hígado como la amiodarona y tamoxifeno, hepatitis de etiología viral o autoinmunitarias, enfermedad de Wilson, consumo de etanol y hemocromatosis (42,43).

Esta enfermedad tiene una prevalencia en los adultos de aproximadamente 25% y esta prevalencia puede incrementarse hasta el 80% ante la presencia de factores de riesgo metabólicos como diabetes u obesidad, en el caso de los niños constituye la principal etiología de enfermedad hepática (44,45). Se ha documentado que en la población pediátrica la prevalencia mundial de EHGNA es del 3 al 10% y puede incrementarse hasta 70% cuando existen factores de riesgo metabólicos, sobre todo obesidad y diabetes, ya que una alteración del metabolismo de lípidos y glucosa se asocia con esteatosis de la misma manera que ocurre en los adultos (46,47).

También se han descrito factores prenatales que predisponen al desarrollo de EHGNA en niños, como obesidad y diabetes durante el embarazo. En recién nacidos los hepatocitos no están lo suficientemente maduros por lo que los lípidos pueden acumularse generando esteatosis (47).

La EHGNA se clasifica en dos espectros delimitados de enfermedad:

2.11 Clasificación

2.11.1 Hígado graso no alcohólico (HGNA)

Conocida comúnmente como esteatosis hepática, representa aproximadamente un 80% de los sujetos con EHGNA y se caracteriza por el depósito anormal de grasa en el hígado sin alteración de los hepatocitos, inflamación o formación de tejido fibroso, además constituye la etiología más frecuente de enfermedad hepática de evolución crónica (43,45).

2.11.2 Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

Se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática sumada a inflamación con lesión de los hepatocitos, infiltrado inflamatorio de linfocitos y neutrófilos con o sin presencia de fibrosis.

Los estudios de laboratorio no tienen suficiente sensibilidad y especificidad para diferenciar la EHNA de HGNA, por lo que su diagnóstico requiere de biopsia hepática (43,48).

2.12 Factores de riesgo

2.12.1 Factores metabólicos

Gracias a diferentes estudios se conoce la fuerte asociación entre la EHGNA y los factores de riesgo asociados con el síndrome metabólico (49).

Obesidad

Es el principal factor que predispone al desarrollo de EHGNA, de hecho, es probable que los pacientes con diagnóstico de EHGNA tengan sobrepeso u obesidad. Asimismo, se ha demostrado que el perímetro abdominal y el índice de masa corporal se vinculan con la progresión de la enfermedad (49). Esto se debe a que la obesidad provoca un ambiente inflamatorio con elevación de citoquinas y alteración lipídica que intervienen en conjunto para promover el acopio de grasa en los hepatocitos (50).

Diabetes

La DM2 tiene una relación importante con la progresión de la EHGNA, es así que más del 50% de diabéticos tiene esteatosis asociada, constituyendo además un determinante de progresión desde esteatosis hepática simple hacia esteatohepatitis no alcohólica, la cual puede culminar en el desarrollo de fibrosis hepática y carcinoma hepatocelular. La resistencia a la insulina es el principal vínculo entre la EHGNA y la DM2 ya que se asocia con lipogénesis de novo e hiperglucemia. En diabéticos la prevalencia de la EHGNA es el doble con respecto a la población general (49,51).

Síndrome metabólico

La relación entre estas enfermedades tiende a ser recíproca, especialmente en el caso de la diabetes y la hipertensión. El síndrome metabólico aumenta la probabilidad de desarrollar EHGNA, mientras que el tratamiento de la HGNA y la EHNA podría mejorar ciertas características del síndrome metabólico. Este síndrome es un factor de riesgo que impulsa la aparición de eventos cardiovasculares adversos y aumenta la tasa de mortalidad en pacientes con EHGNA (49).

2.12.2 Factores demográficos y ambientales

Edad

La EHGNA y la edad están fuertemente relacionados, tanto así que se considera que, a mayor edad, la progresión de la enfermedad es más rápida. Este factor de riesgo no influye solo en la acumulación de grasa hepática, sino que además aumenta la probabilidad de progresión de la enfermedad a fibrosis y carcinoma hepatocelular en el paciente adulto mayor (49,50).

Dieta y estilo de vida

Una dieta rica en grasas y carbohidratos genera lipotoxicidad y glucotoxicidad, debido a que predisponen al depósito anormal de grasa en el hígado. Además, las personas con hígado graso realizan menos actividad física en comparación con personas sanas, por lo que la obesidad se asienta con mayor rapidez (49). Una alimentación alta en fructosa también se asocia EHGNA, esto se debe a que los hepatocitos deben metabolizar el exceso de fructosa, esto disminuye la oxidación de ácidos grasos con el subsecuente acúmulo de ácidos grasos intrahepáticos (52).

Tabaco

Diversos estudios recientes informan la relación entre fumar y la incidencia de una acelerada progresión y fibrosis avanzada en pacientes con EHGNA. Estos hallazgos respaldan la recomendación de evitar fumar en pacientes con la enfermedad (49).

2.12.3 Factores genéticos

Las personas que tienen familiares cercanos con EHGNA tienen una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad, lo cual sugiere que hay una predisposición genética. Incluso en aquellos individuos sin problemas metabólicos, tener antecedentes familiares de la enfermedad se considera un factor de riesgo para desarrollar la acumulación de grasa en el hígado. Además, se han identificado genes y loci que están relacionados con la progresión de la enfermedad. (49).

2.14 Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con EHGNA no experimentan síntomas y su condición se detecta incidentalmente cuando se encuentran elevaciones en las enzimas hepáticas o evidencia de esteatosis hepática en estudios de imagen realizados por otros motivos. No obstante, en algunos casos, pueden reportar sensación de cansancio, malestar en la región superior derecha del abdomen, hepatomegalia y la presencia de acantosis nigricans (53). Generalmente los sujetos con EHGNA suelen ser obesos, diabéticos, con dislipidemias e hipertensos, todos estos factores constituyen parte del síndrome metabólico, descrito como factor de riesgo para esteatosis (42).

En los casos en que se presentan síntomas, estos suelen indicar una enfermedad hepática más avanzada o la presencia de enfermedades concurrentes, aunque a menudo los síntomas son inespecíficos. El prurito, la ictericia y la sarcopenia son síntomas que pueden sugerir la progresión hacia la cirrosis, si bien este último síntoma puede subestimarse en personas con obesidad debido a la posibilidad de ocultar la pérdida muscular (54).

2.15 Diagnóstico

De manera general, para el diagnóstico de EHGNA se requiere de la presencia de esteatosis hepática detectada por imagen o por histología, sumado a la ausencia de consumo excesivo de alcohol u otras causas de esteatosis secundaria. Por lo que se debe excluir enfermedad hepática alcohólica y todas las posibles causas de enfermedad hepática crónica antes de poder dar un diagnóstico de EHGNA (54,55).

Para este fin tenemos varias herramientas diagnósticas:

2.15.1 Diagnóstico de laboratorio

Los valores de enzimas hepáticas en especial de ALT (alanina aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa) pueden estar elevados o normales, por lo que no son específicas de EHGNA. Algunos marcadores inflamatorios como la ferritina y la PCR se asocian con EHGNA (55). En el caso de que exista cirrosis, los tiempos de coagulación suelen estar anormales, con trombocitopenia y neutropenia asociada (53).

2.15.2 Índices de evaluación de fibrosis

Los índices más utilizados para valorar la presencia de fibrosis en pacientes con EHGNA se describen a continuación.

NAFLD Fibrosis Score (NFS)

Basado en seis parámetros que son AST, ALT, plaquetas, albúmina, IMC y la presencia de diabetes mellitus. Una puntuación de < -1.455 se relaciona con ausencia de fibrosis o fibrosis leve, un puntaje de > 0.676 tiene elevada precisión de presencia de fibrosis (56).

Fibrosis 4 Score (FIB-4)

Este índice se sustenta en 4 parámetros: niveles de ALT, AST, plaquetas y edad. Fue creado en un principio para valorar fibrosis en pacientes afectados por hepatitis C, pero actualmente ya se ha validado su uso para EHGNA. Un FIB-4 $< 1,3$ sugiere ausencia de fibrosis o fibrosis leve, mientras que un FIB-4 $> 1,45$ indica un grado de fibrosis alto (57).

2.15.3 Diagnóstico por imagen

Para el diagnóstico de EHGNA nos podemos apoyar en diferentes técnicas de imagen:

Ecografía

Se recomienda su uso debido a sus ventajas de bajo costo y fácil accesibilidad, sin embargo, tiene limitaciones cuando existe $< 20\%$ de esteatosis o en pacientes con IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$, además es importante tener en cuenta que la interpretación de los resultados de la ecografía puede variar según la habilidad del operador, lo que puede influir en la precisión del diagnóstico (42,58)

Tomografía computarizada (TC)

La TC sin contraste permite detectar la presencia de esteatosis hepática cuando se encuentra un porcentaje de grasa hepática superior al 30%. Sin embargo, los niveles de atenuación pueden variar en relación con el tipo de escáner, por tanto, no es el método más adecuado para realizar el diagnóstico (59)

Elastografía hepática

Método conocido como Fibroscan, permite evaluar la rigidez hepática, la cual se relaciona con fibrosis, para ello se realiza la medición de propagación de una onda en kilopascales (KPa), en donde la velocidad de propagación tiene una relación directa con la rigidez del tejido. Puntajes de $< 8 - 8,5 \text{ kPa}$ indican ausencia de fibrosis, mientras que valores entre $> 18 - 20 \text{ kPa}$ confirman fibrosis avanzada. No obstante, Fibroscan carece de una suficiente fiabilidad para clasificar a pacientes que se ubican en valores intermedios a los descritos (44,60).

Resonancia magnética

Tiene mayor exactitud para la detección de grados de esteatosis superiores al 15%, pero su uso está limitado debido a su alto costo y baja disponibilidad (60).

2.15.4 Diagnóstico histológico

Es el método más preciso para el diagnóstico y no siempre es necesario su realización debido a que en la mayoría de los pacientes es suficiente con métodos no invasivos. En la histología se puede detectar la acumulación de grasa $\geq 5 \%$ en los hepatocitos, para el diagnóstico de EHNA se debe valorar además el daño hepatocelular (balonización) e inflamación en los lobulillos, para clasificar la actividad de la EHGNA se puede emplear NASH Activity Score (NAS) en donde se emplean las siguientes categorías (44):

Tabla 2. Clasificación de EHNA según NASH Activity Score.

Categoría	Puntuación	Criterios
Esteatosis	0	<5%
	1	5-32
	2	33- 66%
	3	> 66%
Balonización	0	Ausente
	1	Leve
	2	Abundante
Inflamación	0	Ausencia
	1	< 2 focos por campo
	2	2-4 focos por campo
	3	> 4 focos por campo

Elaborado por autores

Fuente: “Caballería L. et al.,” (44)

Se considera diagnóstico de EHNA cuando se obtiene un puntaje ≥ 5 con esteatosis y balonización. Además, se debe cuantificar el grado de fibrosis considerando los siguientes estadios: 0 (ausencia de fibrosis), 1a (Fibrosis leve en zona 3 o perisinusoidal), 1b (Fibrosis moderada en zona 3 o perisinusoidal), 1c (Fibrosis periportal/portal únicamente), 2 (Fibrosis en zona 3 sumado a fibrosis periportal/portal), 3 (fibrosis avanzada), 4 (cirrosis) (44).

2.16 Complicaciones

Además de las consecuencias directas de la enfermedad, como la fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular, la EHNA ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes mellitus. Una de las complicaciones más importantes de esta patología es la enfermedad cardiovascular, la cual es la principal causa de muerte en pacientes que padecen esta patología (61,62).

2.16.1 Cirrosis

La esteatohepatitis no alcohólica se asocia con un elevado riesgo de desarrollo de cirrosis, sin embargo, el hígado graso no alcohólico también se puede asociar con esta complicación, la cual constituye una causa importante de indicación de trasplante hepático (63).

2.16.2 Carcinoma hepatocelular

Es el tipo histológico más predominante en el cáncer hepático, y la EHGNA aumenta su prevalencia, en especial la EHNA ya que esta se caracteriza por inflamación y fibrosis, además la acumulación de lípidos provoca alteraciones hepatocelulares que favorecen al desarrollo de tumores (64)

2.16.3 Enfermedad cardiovascular

Además de las consecuencias directas de la enfermedad, una de las complicaciones más importantes de esta patología es la enfermedad cardiovascular, que incluye enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y arritmias, y es la principal causa de muerte en el 40% de pacientes que padecen EHGNA (61,62).

2.17 Manejo

El manejo del EHGNA debe basarse en el tratamiento de la enfermedad hepática y las comorbilidades metabólicas asociadas como la resistencia a la insulina, la DM2, la dislipidemia y la obesidad. Los pacientes con este trastorno que al momento no presentan esteatohepatitis o fibrosis tiene un gran pronóstico, se recomienda que las intervenciones farmacológicas dirigidas al tratamiento de la enfermedad hepática deberían limitarse a aquellos con EHNA y fibrosis detectadas por biopsia (65).

2.17.1 Tratamiento conservador

Se recomienda motivar y educar a los pacientes con EHGNA, independientemente de si presentan obesidad o no, con el objetivo de que adopten un estilo de vida saludable. Para lograr esto se debe seguir una dieta equilibrada que consista en una reducción de la ingesta calórica y alimentos con un alto índice glucémico, mientras se aumenta el consumo de ácidos grasos monoinsaturados y omega-3, fibra y proteínas. Se ha observado que el seguimiento de una dieta mediterránea puede ayudar a reducir la esteatosis hepática y aportar positivamente al manejo de estos pacientes. Se debe evitar además el consumo de bebidas azucaradas, ya que se encontró una correlación positiva entre su consumo a largo plazo y la EHGNA (53). Estos cambios del estilo de vida también deben acompañarse de la actividad física suficiente y abstinencia al consumo de tabaco. Se ha demostrado que la disminución de peso es un pilar fundamental para la mejoría de las características histopatológicas de la EHGNA (65)

2.17.2 Tratamiento farmacológico y quirúrgico

En cuanto al tratamiento farmacológico, cuando hay asociación de DM2 y EHGNA no se recomienda tratar con metformina debido a falta de eficacia (62). Recientemente, se han obtenido resultados alentadores con el uso de pioglitazona y agonistas GLP-1, fármacos que han demostrado mejoría significativa en los resultados hepáticos de individuos que desarrollan EHGNA (53).

La cirugía bariátrica ha demostrado de manera sólida que su aplicación ofrece beneficios sobre la pérdida de peso y mejora diversas enfermedades metabólicas, incluyendo la DM2 y la EHGNA (53).

Capítulo III**3. OBJETIVOS****3.1 Objetivo general:**

Describir la interrelación fisiopatológica de la DM2 y la EHGNA.

3.2 Objetivos específicos:

- Realizar una investigación exhaustiva sobre los mecanismos patogénicos de la DM2 y la EHGNA, y cómo se relacionan estas enfermedades en su mutuo desarrollo en bases de datos electrónicas.
- Seleccionar las fuentes de información que cumplan con los requisitos de esta revisión.
- Analizar e interpretar los resultados obtenidos

Capítulo IV

4. Metodología

4.1 Tipo de estudio

Este trabajo corresponde a una revisión bibliográfica cualitativa de literatura científica sobre la interrelación entre la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

4.2 Área de estudio

La presente revisión bibliográfica tuvo como objetivo establecer la relación entre dos de las enfermedades crónicas no transmisibles altamente prevalentes como son la DM2 y el EHGNA, que constituyen un importante problema de salud pública en muchos países, por lo que este trabajo tiene implicaciones tanto locales como globales.

4.3 Fuentes de información

La búsqueda de información se realizó en la base de datos electrónica PubMed. De igual manera, se utilizaron páginas web como: American Diabetes Association (ADA), Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

4.4 Estrategia de búsqueda

En las bases de datos se emplearon operadores booleanos como: O, Y, NO (en español) y OR, AND, NOT (en inglés); las estrategias de búsqueda utilizadas fueron: 1) “type 2 diabetes” AND “NAFLD” AND “pathophysiology”; 2) “type 2 diabetes” AND “fatty liver disease” AND “pathophysiology”; 3) “type 2 diabetes” AND “NAFLD” OR “fatty liver disease”. Se aplicarán los siguientes filtros: idioma inglés o español, estudios publicados en los 10 últimos años, artículos completos y estudios relacionados con la especie humana.

4.5 Gestión de datos

Se utilizó Zotero, para organizar la información de manera correcta y evitar errores en la citación o artículos duplicados.

4.6 Criterios de elegibilidad

4.6.1 Criterios de inclusión

- Tipo de publicación: revisiones sistemáticas y de la literatura, metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados y guías clínicas. Además, se utilizaron como referencia SCImago Journal and Country Rank y la elaboración de una tabla para

aplicar la escala GRADE con el fin de evaluar el grado de evidencia de los estudios incluidos.

- Fuente de búsqueda: PubMed
- Período: 2013-2023
- Idioma: español e inglés
- Palabras clave utilizadas para la búsqueda: “type 2 diabetes”, “fatty liver”, “pathophysiology”, “diabetes tipo 2”, “hígado graso”, “fisiopatología”.

4.6.2 Criterios de exclusión

- Estudios en donde el resumen no cumple con la temática de nuestra investigación.
- Estudios de más de 10 años de publicación.
- Artículos auspiciados o que presenten un importante conflicto de intereses.
- Estudios sin resultados claros y no publicados.
- Estudios que no se relacionen con la especie humana.

4.7 Proceso de recopilación de datos

Los artículos encontrados se registraron en el programa Microsoft Excel, mediante la elaboración de una matriz aplicando criterios de inclusión y exclusión para así obtener artículos seleccionados y artículos descartados. Luego de lo cual se realizó otra matriz con los artículos seleccionados en donde se aplicará la escala GRADE a los estudios que aplique, para valorar el nivel de evidencia de los resultados.

4.8 Síntesis de resultados

El presente trabajo es una revisión bibliográfica por lo que no se requiere la aplicación de fórmulas para el análisis estadístico, sin embargo, la elaboración de las tablas sobre los artículos nos facilitó el análisis de los resultados obtenidos.

4.9 Capacitación y supervisión

La capacitación, supervisión y asesoramiento estuvieron a cargo del Dr. Darío Reinoso, tutor de la presente investigación.

4.10 Aspectos éticos

Debido a que la revisión bibliográfica es un tipo de estudio cualitativo que basa sus resultados de acuerdo a bases digitales de libre acceso, no genera riesgos conocidos para la población, por ende, no tiene repercusiones éticas que impidan o dificulten su ejecución.

4.11 Recursos

4.11.1 Recursos humanos

- Autores: Henry Ariel Marín Tirado y Gabriela de los Ángeles Torres Cueva
- Tutor del proyecto de titulación: Darío Aníbal Reinoso Barzallo

4.11.2 Recursos materiales

- Computadoras
- Internet, impresiones
- Útiles de oficina

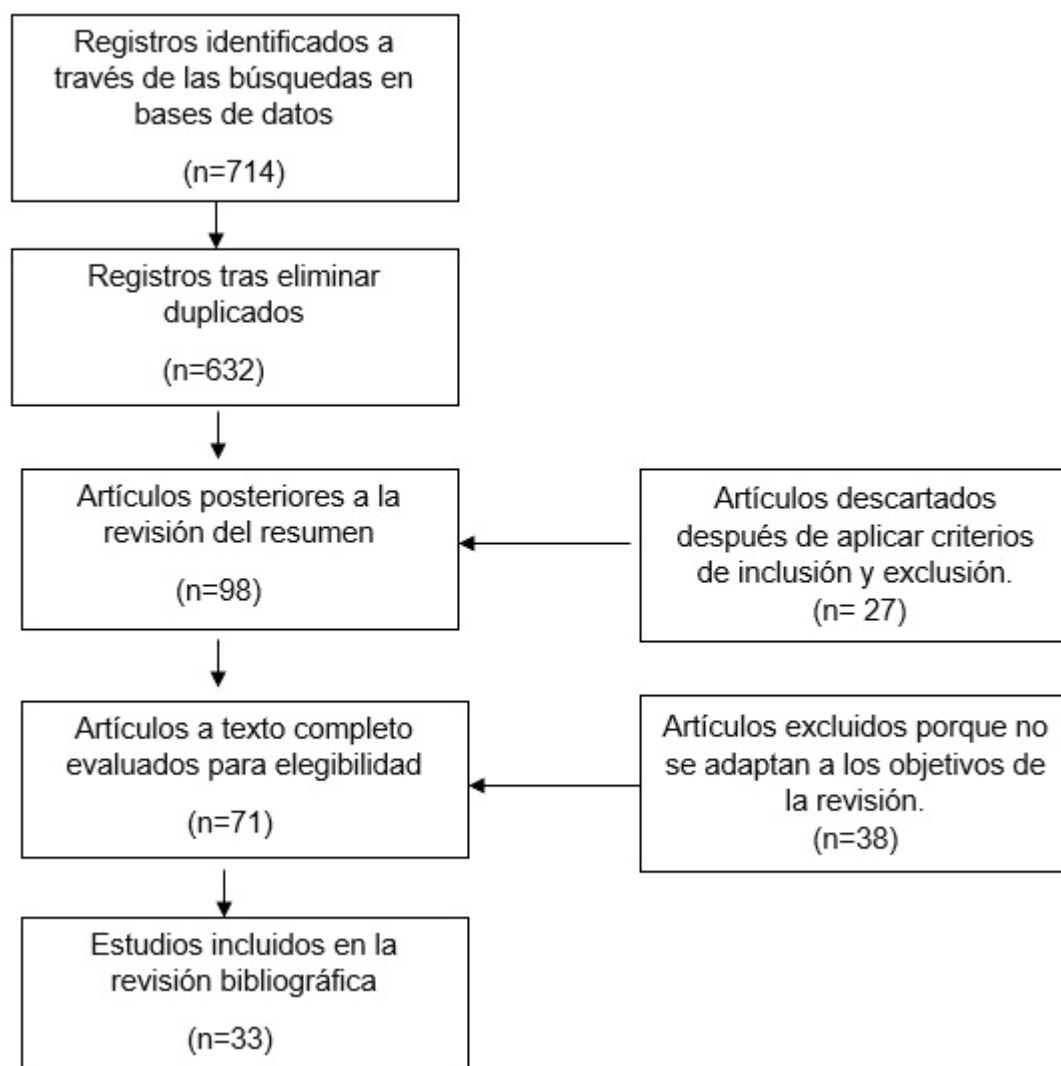
Capítulo V

5. Resultados

5.1 Caracterización de artículos científicos

Se obtuvieron 714 artículos científicos por medio de la búsqueda en la base de datos PubMed, se eliminaron 82 artículos duplicados, tras esto se procedió a revisar los resúmenes de los 632 artículos, obteniendo así 98 artículos. Posteriormente se excluyeron 27 artículos al no cumplir criterios de inclusión y exclusión. Al realizar la lectura completa de los 71 artículos restantes se descartaron 38 por no adaptarse a los objetivos de la revisión, para finalmente incluir 33 artículos para el desarrollo de los resultados.

Figura 1. Flujograma de artículos identificados en la revisión bibliográfica.



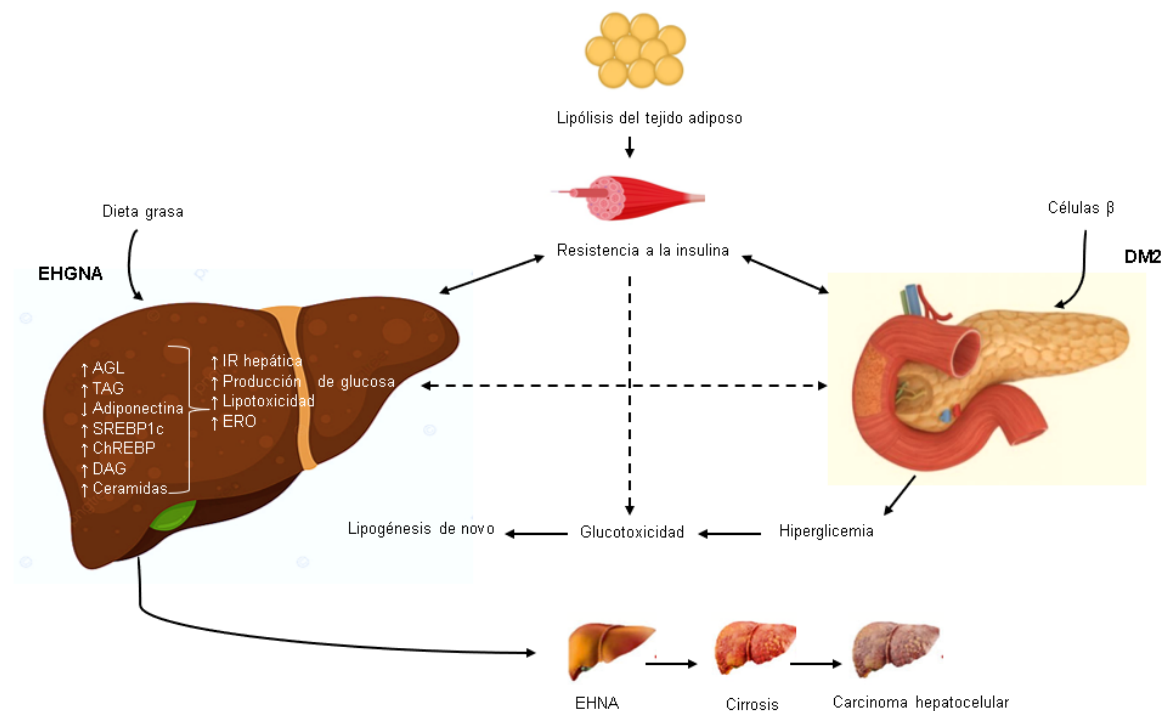
Elaborado por autores

5.2 Resultados de la búsqueda

Fisiopatología que interrelaciona la DM2 y el EHGNA.

Los mecanismos que explican la relación entre la DM2 y el EHGNA siguen aún en estudio. Sin embargo, el conocimiento actual sobre su desarrollo puede describirse como una serie de afecciones patogénicas clave como son: la resistencia a la insulina, un ambiente de lipotoxicidad y un estado inflamación (66,67).

Figura 2. Esquema de la interrelación fisiopatológica entre la DM2 y la EHGNA



Elaborado por autores

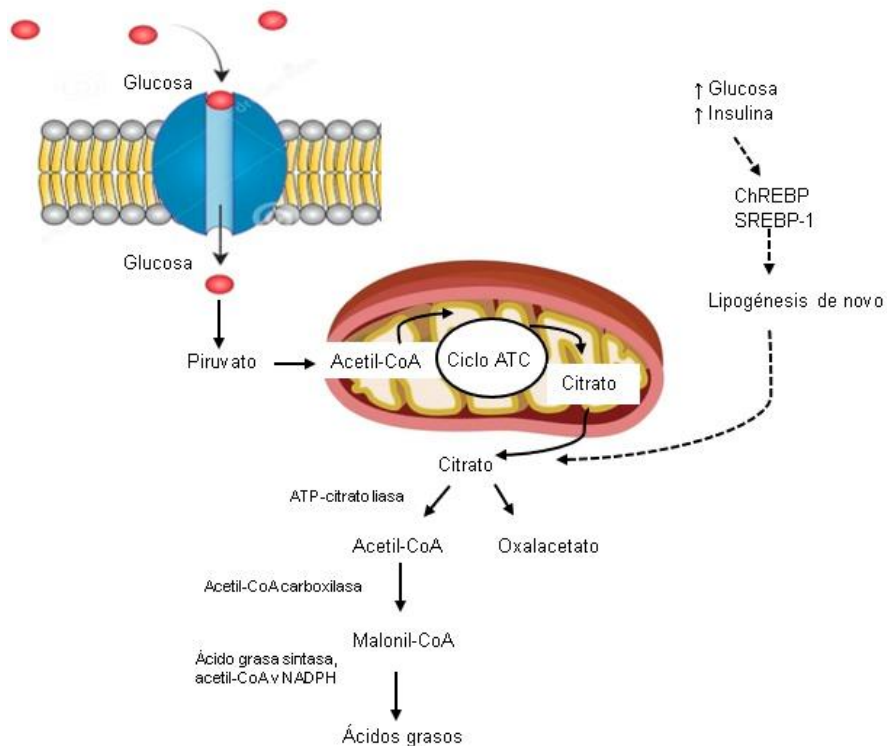
Fuente: "Tanase DM et al.," (66)

Resistencia a la insulina

La DM2 se caracteriza por cambios en el metabolismo de la glucosa que se manifiesta con niveles elevados de glucosa en sangre e hiperinsulinemia secundaria a la resistencia de los tejidos a la insulina (68). La resistencia a la insulina en el hígado, así como en el tejido adiposo y musculoesquelético, están implicados en la patogenia del EHGNA. El acúmulo de triacilglicerol hepáticos provienen de tres fuentes: el 59% proviene de los ácidos grasos libres (AGL) circulantes, 26% a partir de la lipogénesis de novo (LDN) y el 14% de la dieta (69). La lipogénesis de novo es el proceso por el cual los hidratos de carbono son convertidos

a lípidos, este proceso se incrementa ante estados de hiperinsulinemia e hiperglucemia, como sucede cuando hay resistencia a la insulina (66,69).

Figura 3. Vía de la síntesis de ácidos grasos en el contexto de la resistencia a la insulina.



Elaborado por autores

Fuente: "Sanches JM et al.," (70).

A pesar de los altos niveles de insulina, la gluconeogénesis en el hígado se mantiene elevada, esto contribuye a un estado de hiperglucemia crónica, el cual influye en la esteatosis hepática por activación de la LDN mediante dos mecanismos diferentes: 1) de forma directa, incrementando la actividad del ciclo de Krebs y la producción de citrato, compuesto que con ayuda de la ATP citrato liasa da como resultado acetil CoA y oxalacetato, elementos que actúan como sustrato tanto para la LDN como para la gluconeogénesis respectivamente; y 2) de manera indirecta, mediante la activación de la expresión de la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP), factor transcripcional clave en la vía lipogénica sensible a la glucosa, y el receptor X hepático alfa (LXRα), esta activación a su vez promueve la transcripción de acetil CoA carboxilasa (ACC) y ácido graso sintasa (FAS), genes lipogénicos clave. Los estados de hiperinsulinemia tienen un efecto similar estimulando la proteína de unión al elemento regulador del esteroide (SREBP-1c) y activando la transcripción génica de ACC y FAS (68,70). ACC es responsable de llevar a cabo el primer paso esencial

en la síntesis de ácidos grasos, que consiste en la producción de malonil-CoA (71). En pacientes con EHGNA se observa un evento conocido como resistencia hepática selectiva a la insulina, esta condición hace referencia a la incapacidad de insulina para suprimir la gluconeogénesis mientras que la LDN se mantiene activa, a pesar de que ambos procesos dependen de la insulina (72).

“Lambert JE et al.,” realizaron una investigación de 24 participantes clasificados fenotípicamente según la presencia de un grado alto de esteatosis o un bajo grado de esteatosis. En este estudio se encontró que aquellos sujetos con un grado alto de esteatosis tuvieron tasas de síntesis de ácidos grasos de novo más de 3 veces superiores que el grupo con bajo grado de esteatosis ($2.57 \pm 1.53 \mu\text{mol/min}$ vs $0.78 \pm 0.42 \mu\text{mol/min}$; $p < 0.001$) (73).

“Smith GI et al.,” realizaron un estudio en 67 individuos, asignados en tres grupos: delgados, (N=14), obesos con contenido normal de triglicéridos intrahepáticos (N=26) y obesos con EHGNA (N=27); con el fin de determinar la tasa de lipogénesis de novo, sensibilidad hepática a la insulina y concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina. La LDN se evaluó por medio de la cantidad de palmitato producido por la LDN en el plasma, el cual fue 3.5 veces mayor en los grupos de obesos y obesos con EHGNA, además la LDN se correlacionó inversamente con la sensibilidad a la insulina hepática, pero se correlacionó directamente con las concentraciones de glucosa e insulina en plasma de 24 horas (74).

En un individuo con función metabólica normal, la insulina tiene la capacidad de inhibir la lipasa sensible a hormonas que se encuentra en el tejido adiposo, inhibiendo así la hidrólisis de triglicéridos y la liberación de AGL (51). En un individuo con esteatosis hepática, la dinámica cambia. En este escenario se produce una desinhibición de la lipasa sensible a hormonas debido a la resistencia a la insulina en el tejido adiposo. Si esto se combina con un aumento de adiposidad visceral incrementa la hidrólisis de triglicéridos, con el consiguiente aumento en la liberación de AGL, aumentando su captación en los hepatocitos. A medida que aumenta la cantidad de grasa visceral en el individuo, la lipólisis del mismo representa una proporción cada vez mayor del suministro total de AGL en pacientes con EHGNA (51,72).

En el estudio realizado por “Zhang J. et al.,” se analizó una cohorte de 840 pacientes con EHGNA y se comparó con una cohorte de 331 individuos sanos. Se observó que los niveles séricos de AGL fueron significativamente más altos en el grupo de pacientes con EHGNA en comparación con el grupo de control (0.65 mmol/L vs 0.45 mmol/L ; $p < 0.001$). Específicamente, se encontraron niveles aún más elevados en aquellos individuos con EHGNA que también tenían diabetes. Otro de los parámetros medidos en este estudio fue el índice FIB-4, usado para estimar el grado de fibrosis hepática, en base a esto se observó que

los niveles de AGL fueron significativamente superiores en aquellos que tenía un FIB-4 ≥ 1.3 en comparación a los que tuvieron un FIB-4 < 1.3 (0.72 mmol/L vs 0.58 mmol/L; $p < 0.001$) (75).

La resistencia a la insulina en el tejido adiposo tiene un impacto en la sensibilidad a la insulina en el hígado debido a que la insulina es una hormona adipogénica, y en presencia de un exceso de sustancias circulantes, fomenta el almacenamiento de triglicéridos. El estado aumentado de la LDN y la lipólisis elevada de reservas adiposas junto con la función adipogénica de la insulina promueven el acúmulo de TAG hepático que debido al estrés celular terminan disminuyendo su sensibilidad a la insulina. (68).

El efecto de la RI en el músculo esquelético también aumenta de forma indirecta la captación lipídica en los hepatocitos como resultado de la reducción de la captación de glucosa hacia el músculo a través de GLUT4, que en condiciones normales es utilizada para la síntesis de glucógeno y la glucólisis, esto supone más sustrato y un estado de hiperglucemia, lo cual promueve la novolipogénesis (51,68,72). Diversos estudios han postulado que la resistencia a la insulina del músculo esquelético es el principal defecto en la DM2 (72).

“Hong HC et al.” realizó estudio prospectivo de cohortes donde se buscó relacionar los niveles bajos de masa muscular con la EHGNA. Se encontró que los individuos sarcopénicos tenían un riesgo mayor de desarrollar EHGNA ($p = 0.002$), también se relacionaron con un peor perfil lipídico a comparación con los sujetos con masa muscular normal ($p < 0.05$) (76).

Este exceso de ácidos grasos libres descrito promueve un incremento de la beta-oxidación, resultando en un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias, lo cual es un factor importante para el desarrollo de EHNA debido a su capacidad de producir daño en los hepatocitos (71).

Lipotoxicidad

El tejido adiposo tiene el papel de ser el reservorio lipídico principal, es por esto que cuando esta capacidad se ve sobrepasada en el contexto de una lipólisis y LDN aumentadas, este exceso se deposita en el hígado y otros órganos que suelen almacenar cantidades relativamente pequeñas, induciendo lo que se conoce como lipotoxicidad. Este evento se caracteriza por la acumulación de especies lipídicas tóxicas, lo cual desencadena un estado de inflamación crónica y promueve la progresión de la EHGNA hacia la EHNA (71).

Existe poca evidencia en humanos sobre las especies lipídicas específicas involucradas en el daño a los hepatocitos y la progresión a EHNA. Sin embargo, en 2017 “Chiappini F. et al.”

realizaron un análisis lipidómico en 61 biopsias hepáticas que incluían hígados normales (n=7), con HGNA (n=39) y con EHNA (n=15), en este estudio se identificó una combinación de 32 lípidos que permitían discriminar la EHNA, entre estos lípidos, 9 lípidos se redujeron significativamente en presencia EHNA, siendo los principales ceramidas y fosfolípidos. En cuanto a los lípidos que percibieron un aumento significativo en pacientes con HGNA y/o EHNA se encuentran 9 fosfolípidos, 6 ácidos grasos, 5 triacilgliceroles, 2 ésteres de colesterol y un diacilglicerol. En los hígados con EHNA se encontró un perfil lipidómico caracterizado por disminución en la actividad de la desaturasa de ácidos grasos 1 (FADS1) y de la elongasa de ácidos grasos de cadena muy larga 6 (ELOVL6), lo que resulta en un incremento de los ácidos grasos de cadena larga (77), estos ácidos grasos sufren oxidación lo que conlleva un incremento en especies reactivas de oxígeno (ERO), las cuales son una fuente importante de daño en los hepatocitos (71).

Por su parte “Apostolopoulou M. et al.,” llevaron a cabo un estudio donde se planteó el objetivo de examinar la asociación de los esfingolípidos con el metabolismo hepático y periférico. Se estudiaron 21 pacientes obesos con RI dividiéndose en tres grupos: aquellos con presencia de HGNA, aquellos con EHNA y aquellos sin ninguna de las dos condiciones, Además, el estudio incluyó también a 7 individuos sanos y delgados como control. Se encontró que la cantidad de ceramidas hepáticas totales fueron superiores en los hígados con EHNA, en un 55% y un 33% a comparación de hígados con HGNA y sin HGNA, respectivamente. También se encontró un aumento específico de dihidroceramidas y lactosilceramidas en los pacientes con EHNA (78).

La acumulación de especies nocivas en el hígado también se ha relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina hepática. Los triacilgliceroles no son considerados lípidos de señalización. No obstante, existen dos moléculas lipídicas a las que se les ha prestado atención por su potencial implicación en la resistencia a la insulina hepática: diacilgliceroles (DAG) y ceramidas (79). En este ámbito SREBP1c, la cual ya se ha mencionado que tiene una activación importante en estados de hiperinsulinemia, tiene un papel importante, dado su capacidad para mejorar la formación de moléculas lipídicas nocivas como los (DAG) y las ceramidas, lo que se traduce a un bucle en el que la hiperinsulinemia contribuye a la LDN hepática y esta LDN incrementa a su vez la resistencia a la insulina (66).

“Linder K. et al.,” llevó a cabo un estudio comparativo con el objetivo de evaluar si en adolescentes obesos, al igual que en estudios realizados en adultos, había una relación entre la resistencia a la insulina y el contenido de grasa hepática. Se encontró que tanto en adolescentes como adultos con obesidad/sobrepeso el contenido de grasa hepática fue un predictor independiente de resistencia a la insulina ($p \leq 0.007$, por el contrario, ni la masa

adiposa corporal o visceral total tuvieron relación alguna ($p \geq 0.64$) (80). En el estudio previamente mencionado realizado por “Apostolopoulou et al.”, adicional a los resultados que asociaron las ceramidas con la presencia de EHNA, se encontró que los niveles de ceramidas y dihidroceramidas séricas se correlacionaron negativamente con la sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo, pero no con la sensibilidad hepática a insulina (78).

En condiciones normales, el DAG es un intermediario lipídico en la síntesis de triglicéridos, por lo que un aumento en la producción de triglicéridos está asociado a una elevación en los niveles de diacilglicerol (72). El incremento de los niveles de diacilglicerol conduce a la resistencia a la insulina mediante la activación de la proteína quinasa $C\epsilon$, lo cual lleva a una inhibición de actividad tirosina quinasa del receptor de insulina (INSR) Thr1160, tanto en el hígado como en el músculo esquelético (72,81). Existe también evidencia que la ceramida junto a sus derivados, glucosilceramida y dihidroceramida, alteran la acción de la insulina. Esta alteración de la señalización insulínica se produce por medio de la activación de la proteína fosfatasa 2A, lo que resulta en la desfosforilación e inactivación de AKT (también conocido como proteinquinasa B), por otro lado las ceramidas también activan la proteinquinasa $C\zeta$, la cual influye en la capacidad de AKT de translocarse a la membrana plasmática, impidiendo su acción en los efectos de la insulina (70,79,81).

“Luukkonen P. et al.” realizó un estudio en el que se obtuvieron biopsias hepáticas de 125 sujetos divididos según su grado de resistencia a la insulina determinado por el índice HOMA-IR, se buscó determinar el perfil lipídico presente en el hígado, con el objetivo de establecer qué lípidos se correlacionan con la RI. Se observó que casi todas las especies de ceramidas se elevaron significativamente en el grupo con HOMA-IR alto a comparación de los que tenían un HOMA-IR bajo ($p < 0.05$); cuatro especies de diacilgliceroles se encontraban también incrementadas significativamente en el grupo HOMA-IR alto a comparación de los que tenían HOMA-IR bajo (82).

“Olson E. et al.” analizaron el efecto de la disminución de la ingesta de fructosa con los cambios en los niveles de cuatro subtipos de ceramidas en 43 niños con obesidad y riesgo cardiometabólico, mediante la reducción del azúcar dietético del 28% al 10% y reducir la fructosa del 12% al 4% de las calorías totales. En 10 días se consiguió disminuir tres categorías de ceramida: ceramida total ($p = 0,037$), cer-1-P total ($p = 0,021$) y desoxi-cer total ($p = 0,008$), además se demostró que existía una relación inversa entre el nivel de las ceramidas y la sensibilidad a la insulina (83).

Aparte de las ceramidas y diacilgliceroles que han demostrado tener implicación en la resistencia a la insulina, también se han investigado otros metabolitos lipídicos que podrían

estar relacionadas con el desarrollo de DM2 (70). Varios estudios han demostrado una asociación entre ciertos ácidos grasos y la DM2 (84–86).

“Imamura F. et al.,” analizó 17 estudios de cohortes en 12 países con la participación de más de 65.000 individuos, de los cuales se registraron 15.383 casos incidentes de DM2 durante una media de seguimiento de 9 años. La finalidad fue estimar la asociación entre los ácidos grasos: ácido palmítico (16:0), ácido esteárico (18:0), ácido palmitoleico (16:1n7) y ácido oleico (18:1n9) y el riesgo de desarrollar DM2. Se encontró una asociación significativa de cada uno de los cuatro ácidos grasos mencionados con un riesgo mayor de desarrollar DM2 ($p < 0.001$ para cada uno), esta asociación fue independiente a otros factores de riesgo importantes como la edad, el sexo, la etnia, los aspectos socioeconómicos, el hábito de fumar, la actividad física y la obesidad (84).

“Ma W. et al.,” realizaron un estudio similar en 3004 participantes estadounidenses sin diabetes, con el fin de determinar la asociación de tres ácidos grasos con el desarrollo de DM2, y se encontró el ácido palmítico ($p = 0,001$) y el ácido esteárico ($p = 0,006$) se asociaron con un mayor riesgo de diabetes, mientras que el ácido oleico ($p = 0,007$) no se asoció significativamente. Además, durante aproximadamente 30 años de seguimiento ocurrieron 297 casos incidentes de diabetes (85).

“Sun Y. et al.,” analizaron la asociación entre metabolitos como aminoácidos, acilcarnitinas, lípidos, carbohidratos, ácidos orgánicos con la DM2, para lo cual se analizaron 46 estudios en total (29 estudios prospectivos y 17 no prospectivos), en los estudios prospectivos se encontró que los ácidos grasos saturados de cadena par (14:0, 16:0 y 18:0) se asociaron positivamente con la DM2 incidente, mientras que los ácidos grasos saturados de cadena impar (15:0 y 17:0) se asociaron inversamente con la diabetes. En los estudios no prospectivos la lisofosfatidilcolina y la esfingomielina se asociaron negativamente con la DM2, mientras que la fosfatidilcolina se asociaron con un mayor riesgo (86).

Como ya se ha mencionado, la alteración de la respuesta a la insulina en tejidos como el músculo y el hígado promueve en etapas posteriores un aumento de la LDN que afecta negativamente la esteatosis en el hígado y la acumulación de especies lipídicas nocivas, conformando un círculo vicioso entre esteatosis y resistencia a la insulina (72).

Estado inflamatorio

La acumulación de grasa de forma anormal a nivel hepático en conjunto con la resistencia a la insulina provoca un estado inflamatorio, secundario a la liberación de citoquinas por el hígado o tejido adiposo (87).

En la EHGNA no solo aumenta la RI hepática y periférica, también promueve la formación de citoquinas y hepatoquinas proinflamatorias que favorecen el desarrollo de DM2 (88).

Existen proteínas involucradas en el desarrollo de un ambiente proinflamatorio en pacientes con DM2 y EHGNA. Las adipoquinas y hepatoquinas se encargan de mantener funciones de homeostasis, pero en enfermedades como la obesidad, EHGNA y DM2 se altera su patrón de secreción, lo que puede favorecer la producción de citoquinas proinflamatorias y la reducción de las antiinflamatorias (70).

Adipoquinas

El tejido adiposo blanco cuenta con la habilidad de producir hormonas, citoquinas, quimioquinas y adipoquinas. En diferentes situaciones, como la obesidad, la EHGNA y la resistencia a la insulina, se observa un aumento en las citoquinas proinflamatorias como el TNF α e IL6, mientras que las proteínas antiinflamatorias como la adiponectina e IL-10 disminuyen. (87).

“Liu C. et al.,” analizaron 19 estudios con el fin de evaluar la asociación entre las concentraciones de marcadores proinflamatorios y antiinflamatorios con riesgo de DM2. Del total, 16 estudios relacionados con IL-6, se encontró que niveles elevados aumentan el riesgo de DM2 ($p = 0.153$). Asimismo 8 estudios asociaron los niveles elevados de TNF- α con DM2 ($p = 0.208$). En 5 estudios el nivel de adiponectina decreció en individuos con DM2 ($p = 0.335$) (89).

La adiponectina, un tipo de adipoquina contribuye a la sensibilidad a la insulina en el hígado a través de la activación de la quinasa activada por AMP (AMPK) y también suprime la gluconeogénesis, esto con el fin de evitar niveles excesivamente altos de glucosa en la sangre (70).

En la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la diabetes tipo 2, se observa una disminución en los niveles séricos de adiponectina, esta disminución se relaciona con hiperinsulinemia, lo que a su vez puede resultar en un aumento en la producción de grasa en el hígado al reducir la oxidación de los ácidos grasos libres (90).

“Bekaert M, et al.,” indagaron en 31 estudios acerca de los niveles de adipocinas en pacientes con EHGNA y EHNA comprobados por biopsia, se analizó las siete adipocinas: quimerina, resistina, proteína de unión al retinol 4 (RBP4), visfatina, proteína de unión a ácidos grasos adipocitos (AFABP), vaspín, apelina y se evaluó su asociación con parámetros histológicos que pueden indicar progresión de la enfermedad comprobado por biopsia. Los resultados

revelaron que la expresión de quimerina en el hígado estaba asociada con la presencia de fibrosis, esteatosis e inflamación, lo que sugiere una posible implicación en el desarrollo de EHNA. Sin embargo, en el caso de la resistina sérica, a pesar de haber sido objeto de un mayor número de estudios en los últimos años, solo la mitad de ellos informaron asociaciones significativas con la histología hepática en pacientes con EHGNA. No fue posible obtener conclusiones definitivas sobre la contribución de RBP4, visfatina, vaspina y apelina en la progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), debido a la falta de consistencia en los resultados o la ausencia de hallazgos significativos en los estudios analizados (91).

Hepatoquinas

Las hepatoquinas se secretan y actúan de forma autocrina para enviar señales a los hepatocitos o de forma paracrina a través de dianas distantes, al músculo esquelético, tejido adiposo, vasos sanguíneos y páncreas, cuando existe aumento de triglicéridos intrahepáticos, es decir esteatosis, se producen modificaciones en la transcripción de hepatoquinas lo que conlleva a una mayor secreción de ciertas hepatoquinas y disminución de otras (81).

“Qu H. et al.,” analizaron la asociación entre los niveles de fetuina B con la resistencia a la insulina en 149 individuos con distintos grados de tolerancia a la glucosa: tolerancia normal a la glucosa ($n = 54$), prediabetes ($n = 42$) y diabetes mellitus tipo 2 ($n = 53$). Las concentraciones de fetuina B fueron mayores en el grupo con DM2 en comparación con los otros grupos ($p < 0.001$), además los niveles de fetuina B se correlacionaron directamente con los la glucosa plasmática, HbA1c, HOMA-IR e insulina en ayunas ($p < 0.01$ para cada una) (92).

“Li Z. et al.,” buscaron la asociación entre los niveles de fetuina B con la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la diabetes mellitus tipo 2, para ello se clasificaron a 1318 pacientes en base a la presencia o no EHGNA y/o DM2, obteniéndose como resultado que el nivel de fetuina B en suero fue significativamente mayor en pacientes con EHGNA o DM2 en comparación con sus controles ($p < 0.05$ para cada una). Los niveles mayores de fetuina B se asoció con mayor riesgo de DM2 ($p = 0.010$) debido a que este aumento se correlacionó con el incremento de insulina en ayunas, lo que condujo a resistencia a la insulina y posterior DM2. Asimismo se mostró que la presencia de EHGNA aumentaba los niveles de fetuina B, insulina en ayunas, glucosa plasmática, triglicéridos lo que condujo a mayor riesgo de DM2 ($p < 0.001$) (93).

“Jung CH et al.,” determinaron la relación entre la fetuina A, con resistencia a la insulina, síndrome metabólico y complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía

periférica), para ellos se incluyó a 172 pacientes con DM2, los valores de fetuina A mostraron correlación significativa con HOMA-IR ($p = 0,022$), colesterol total ($p = 0,006$), colesterol de lipoproteínas de baja densidad ($p = 0,036$), triglicéridos ($p = 0,019$). No hubo significancia en cuanto a la presencia o no de complicaciones diabéticas (94).

“Wu HT et al.,” evaluaron la concentración sérica de hepassocina en 393 individuos con ($n = 194$) o sin ($n = 199$) EHGNA, los pacientes con la enfermedad tuvieron niveles más altos de hepassocina ($p < 0,001$), esto se asocia con resistencia a la insulina (95).

“Hua X. et al.,” buscaron establecer la relación entre la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) con síndrome metabólico o EHGNA en pacientes con DM2, se encontró que independientemente de si existía o no síndrome metabólico, los niveles de SHBG fueron significativamente menores en sujetos con EHGNA ($P < 0,001$), mayores niveles se relacionó con mayor incidencia de EHGNA, pero no de síndrome metabólico (96).

Tabla 3. Resultados de los estudios que analizan los mecanismos patogénicos planteados en la interrelación fisiopatológica entre DM2 y EHGNA

Autor	Población de estudio	Objetivos de estudio	Principales resultados
“Lambert JE et al.,” (73).	24 sujetos con síndrome metabólico y/o niveles de ALT y AST >30 mU/L, utilizando espectroscopia de resonancia magnética para identificar aquellos con niveles altos ($n=13$) o bajos niveles de triacilglicerol intrahepático ($n=11$)	Comparar la LDN y el flujo de AGL entre individuos con hígado graso y sin hígado graso, por medio de la utilizaron de isótopos.	Los individuos con altos niveles de triacilgliceroles intrahepáticos tenían niveles plasmáticos más altos de AGL durante la noche y concentraciones de insulina mayores que los sujetos con bajos niveles de triacilglicerol intrahepático ($p = 0.04$ y $p < 0.001$, respectivamente).
“Smith GI et al.,” (74)	67 individuos, asignados en tres grupos: delgados	Determinar LDN hepática, concentraciones	La LDN hepática del palmitato fue del 11%, 19% y 38% en los

	(N=14), obesos con contenido normal de triglicéridos intrahepáticos (N=26) y obesos con EHGNA (N=27).	plasmáticas de insulina y glucosa en 24 horas, y sensibilidad a la insulina tanto hepática como de todo el cuerpo en tres grupos de individuos.	grupos delgado, obeso y obeso con EHGNA, respectivamente. La LDN hepática se correlacionó de manera inversa con la sensibilidad a la insulina y de manera directa con las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina en 24 horas
"Zhang J. et al.," (75)	Una cohorte de 840 pacientes con HGNA vs una cohorte de 331 individuos sanos.	Evaluar la asociación de AGL séricos en ayunas EHGNA en una población china.	Los niveles de AGL estaban más elevados en pacientes con EHGNA en comparación con los controles (0.65 mmol / L vs. 0.45 mmol / L; $p < 0,001$). En particular, se observaron niveles significativamente más altos de AGL en sujetos con EHGNA asociada a DM2, además al analizar el índice de fibrosis se encontró que las concentraciones de AGL fueron mayores en quienes tenían un FIB-4 $\geq 1,3$.
"Hong HC et al.," (76)	452 participantes (167 hombres y 285 mujeres)	Determinar la asociación entre EHGNA y sarcopenia	Los sujetos sarcopénicos tenían mayor riesgo de EHGNA ($p = 0.002$), esta relación persistió incluso después de

			considerar posibles factores que puedan influir en los resultados, incluida la resistencia a la insulina y la inflamación.
"Chiappini F. et al.," (77)	61 biopsia hepáticas: hígados normales (n=7), HGNA (n=39) y EHNA (n=15).	Realizar un análisis comparativo acerca de que lípidos se encuentran en las biopsias hepáticas de los tres grupos.	Entre los 32 lípidos discriminantes, 9 lípidos disminuyeron significativamente en EHNA, principalmente ceramidas y fosfolípidos. Por otro lado, 23 lípidos tuvieron un aumento significativo en HGNA y/o EHNA, incluyendo 6 ácidos grasos, 2 ésteres de colesterilo, 1 diglicérido, 5 triglicéridos y 9 fosfolípidos.
"Apostolopoulou M. et al.," (78)	21 sujetos obesos con resistencia a la insulina con o sin HGNA y EHNA y 7 sujetos delgados sanos.	Determinar la relación entre los esfingolípidos con el metabolismo hepático.	Las ceramidas totales a nivel hepático fueron más altas en el grupo con EHNA en comparación con el grupo con HGNA ($p = 0.01$) y para el grupo sin HGNA ($p = 0.001$). Además, se encontró que los niveles de ceramidas y dihidroceramidas se correlacionaron negativamente con la sensibilidad a la insulina

			en todo el cuerpo, pero no con la sensibilidad hepática a insulina.
"Linder K. et al.," (80)	39 adolescentes con sobrepeso u obesidad emparejados por sexo e IMC con 39 adultos.	Comparar en adolescentes y adultos la relación del contenido de grasa hepática con la resistencia a la insulina.	Los adolescentes presentaban mayores niveles de HOMA-IR ($p < 0,001$), menor cantidad de masa corporal magra ($p = 0,002$), mayor cantidad de masa grasa corporal total ($p = 0,02$), pero una menor cantidad de masa grasa visceral ($p < 0,001$). Mientras que el contenido de grasa en el hígado no mostró diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,16$). En ambos grupos, el contenido de grasa en el hígado ($p \leq 0,007$) se presentó como un indicador independiente de resistencia a la insulina.
"Luukkonen P. et al.," (82)	125 sujetos clasificados en dos grupos según el grado de RI: HOMA-IR alto y HOMA-IR bajo.	Determinar el perfil lipídico por medio de biopsias hepáticas, con el fin de establecer los lípidos relacionados con la RI.	Las concentraciones de 4 de 5 especies de ceramidas aumentaron significativamente en el grupo HOMA-IR alto al comparar con el grupo HOMA-IR bajo ($p < 0.05$), asimismo 4 especies de

			diacilgliceroles aumentaron en HOMA-IR alto.
"Olson E. et al.," (83)	43 niños con obesidad y riesgo cardiometabólico,	Analizar el efecto de la disminución en la ingesta de fructosa con la concentración de ceramidas concentración de	Tres categorías de ceramida: ceramida total ($p = 0,037$), cer-1-P total ($p = 0,021$) y desoxi-cer total ($p = 0,008$) tuvieron una disminución significativa al reducir el azúcar dietético del 28% al 10% y reducir la fructosa del 12% al 4% durante 10 días.
"Imamura F. et al.," (84)	65.225 participantes, tres cohortes reclutaron solo hombres, dos cohortes reclutaron solo mujeres y las otras reclutaron a ambos sexos.	Examinar las asociaciones de los niveles in vivo de ácidos grasos seleccionados (16:0, 16:1n7, 18:0, 18:1n9) en LDN con la incidencia de DM2.	Cada uno de los 4 ácidos grasos se relacionó positivamente con la DM2 incidente ($p < 0.001$ para cada uno).
"Ma W. et al.," (85)	3004 participantes elegidos al azar de listas de Medicare de 4 comunidades de los Estados Unidos.	Investigar la asociación de los principales ácidos grasos circulantes: ácido palmítico, ácido esteárico y ácido oleico en con factores de riesgo metabólicos y DM2 incidente.	El ácido palmítico y el ácido esteárico se asociaron con un mayor riesgo de diabetes, ($p = 0,001$ y $p = 0,006$ respectivamente), mientras que el ácido oleico no se asoció significativamente ($p = 0,007$). Durante 30.763 años de seguimiento

			ocurrieron 297 casos incidentes de diabetes.
"Sun Y. et al.," (86)	46 artículos: 29 estudios prospectivos y 17 no prospectivos.	Identificar la asociación entre metabolitos y la DM2 según los estudios encontrados.	La valina, isoleucina, tirosina, fenilalanina, alanina, valerilcarnitina, palmitocarnitina, glutamato, ácido palmítico y ácido linoleico se asociaron con un mayor riesgo de DM2. Por otro lado, la serina, glutamina y lisofosfatidilcolina se asociaron con una reducción del riesgo de DM2.
"Liu C. et al.," (89)	19 estudios, total de 39.136 participantes.	Evaluar las asociaciones de los niveles de adiponectina sérica, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, PCR con riesgo de DM2.	Niveles elevados de citoquinas inflamatorias como la IL-1 β , IL-6, IL-18, PCR, TNF- α y niveles bajos de adiponectina se relacionaron con un mayor riesgo de DM2.
"Bekaert M. et al.," (91)	31 estudios acerca de los niveles de adipocinas en pacientes con EHGA y EHNA comprobados por biopsia.	Evaluar el vínculo potencial entre siete adipocinas recientemente descritas y la histología hepática en pacientes con EHGA diagnosticada por biopsia.	De las siete adipocinas: quimerina, resistina, proteína de unión al retinol 4, visfatina, proteína de unión a ácidos grasos adipocitos (AFABP), vaspin, apelin, se obtuvo que los hallazgos con quimerina y AFABP fueron los más persistentes con al

			menos dos grupos de estudio que informaron resultados similares.
"Qu H. et al.,"(92)	149 sujetos con distintos grados de tolerancia a la glucosa: tolerancia normal a la glucosa (n = 54), prediabetes (n = 42) y diabetes mellitus tipo 2 (n = 53).	Analizar la asociación de los niveles de fetuina B con la resistencia a la insulina en pacientes con distintos grados de tolerancia a la glucosa.	Las concentraciones de fetuina B fueron significativamente mayores en pacientes con DM2 en comparación con los otros grupos ($p < 0.001$).
"Li Z. et al.," (93)	1318 pacientes, clasificados según la presencia o no de EHGNA y/o DM2.	Buscar la asociación entre los niveles de fetuina B con la EHGNA y DM2.	Los individuos con EHGNA mostraron un incremento significativo en los niveles de fetuina B (<0.05), la fetuina B alta se asoció con mayor riesgo de DM2 ($p= 0.010$), La EHGNA condujo a mayor riesgo de DM2 ($p < 0.001$).
"Jung CH et al.," (94)	172 pacientes con DM2.	Determinar la relación de fetuina A con la resistencia a la insulina, síndrome metabólico y complicaciones vasculares de DM2,	Valores elevados de fetuina A tuvieron asociación significativa con HOMA-IR ($p = 0.002$), con colesterol total, LDL, triglicéridos.
"Wu HT et al.," (95)	393 individuos: con (n = 194) o sin (n = 199) EHGNA.	Evaluar la asociación de los niveles séricos de hepassocina con la presencia o no de EHGNA.	Sujetos con EHGNA mostraron niveles elevados de hepassocina (< 0.001).

"Hua X. et al.," (96)	1001 pacientes (608 hombres y 393 mujeres) con DM2.	Establecer la relación entre la SHBG con síndrome metabólico y EHGNA en sujetos con DM2.	Las concentraciones de SHBG fueron bajas en pacientes con EHGNA ($P < 0.001$), esta relación fue independiente del síndrome metabólico.
--------------------------	---	--	---

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, EHGNA: Enfermedad del hígado graso no alcohólica, HGNA: hígado graso no alcohólico, EHNA: esteatohepatitis no alcohólica, AGL: ácidos grasos libres, LDN: lipogénesis de novo, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, RI: Resistencia a insulina.

Capítulo VI

6. Discusión

La DM2 y la EHGNA son dos condiciones médicas de evolución crónica que han alcanzado una alta prevalencia en todo el mundo (1). Según la IDF, uno de cada 10 adultos en el mundo padece de diabetes, en nuestro medio la prevalencia es menor, siendo que en Ecuador uno de cada 21 presenta diabetes. Sin embargo, nuestro país percibe uno de los costos más altos por persona diabética en la región de Centro y Sudamérica (3). Por su parte la EHGNA se ha considerado en recientes estudios epidemiológicos como la enfermedad hepática más común a nivel global, en cuanto su prevalencia en la región se estima que es del 32% en Sudamérica (1,4).

Se ha observado una asociación importante entre ambas enfermedades en estudios clínicos y epidemiológicos. Esta compleja interrelación ha sido objeto de múltiples investigaciones con el fin de comprender los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al vínculo que mantiene la DM2 y la HGNA. Es por esto que el objetivo planteado para la investigación fue describir los mecanismos que explican esta asociación que comparten ambas enfermedades.

El mecanismo más importante es la resistencia a la insulina que debido a sus diversas acciones en hígado, músculo y tejido adiposo. La RI se ha vinculado con un incremento en la lipogénesis de novo lo que aumenta la captación de triglicéridos en los hepatocitos debido al aumento de AGL circulantes. Los estudios que infieren acerca de este mecanismo coinciden en que en individuos con EHGNA la tasa de LDN se encuentra incrementada hasta 3 veces el valor normal (73,74). Algunas de las diferencias que se encontraron en estos estudios fueron que mientras que “Lambert et al.” únicamente estableció la asociación entre la presencia de esteatosis y la tasa de síntesis de ácidos grasos (73); “Smith et al.” fue más allá buscando la relación con la sensibilidad a la insulina hepática, concentraciones de glucosa y concentraciones de insulina en plasma, encontrando que se correlacionaba inversamente con la sensibilidad y directamente con las concentraciones de glucosa e insulina (74). Otro estudio que aportó información sobre el aumento de AGL en la EHGNA fue el de “Zhang et al.” que además de encontrar asociación entre los niveles altos de AGL y la EHGNA, midió otros parámetros como el grado de fibrosis hepática, en donde las cantidades de AGL fueron significativamente superiores en aquellos con grados de fibrosis superiores (75).

La lipotoxicidad, causada por la acumulación de metabolitos lipídicos nocivos, desempeña un papel importante en la interrelación entre la DM2 y la EHGNA. Sin embargo, existe una falta de evidencia en pacientes humanos sobre las especies lipídicas relacionadas con el daño hepático y la progresión a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Un estudio específico

realizado por "Chiappini et al." identificó una combinación lipídica sensible y específica para la presencia de EHNA, destacando el papel de FADS1 en la acumulación de lípidos tóxicos durante la progresión de EHNA (77). "Apostolopoulou M. et al.," encontró relación entre los niveles de ceramidas totales y la presencia de EHNA, lo que también apoya esta teoría. Sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender mejor los mecanismos de lipotoxicidad y su impacto en la progresión de la enfermedad hepática en pacientes con DM2 y EHGNA.

En relación a la resistencia a la insulina causada por la acumulación lipídica, tres estudios han destacado el papel de las ceramidas en el desarrollo de esta condición, evidenciando una relación inversa entre los niveles de ceramidas y la sensibilidad a la insulina (82,83). Cabe mencionar que el papel de los DAG fue solo evaluado en el estudio realizado por "Luukkonen et al.," encontrando niveles elevados de diacilglicérols en pacientes con resistencia a la insulina (82). En base a esta evidencia se puede observar que las ceramidas seguramente tengan influencia sobre la sensibilidad a la insulina, mientras que el rol del diacilglicérol no es concluyente por la poca cantidad de estudios que lo evalúan.

En relación al papel de la alteración inflamatoria de citoquinas, los estudios incluidos apoyan esta alteración en la que hay una elevación de citoquinas inflamatorias, mientras que disminuyen las antiinflamatorias en condiciones como obesidad, DM2 y EHGNA. "Liu C. et al.," por su lado evaluó los niveles de adipocinas en pacientes con DM2 como IL-6, TNF- α y adiponectina, encontrando niveles elevados de las dos primeras, mientras que la adiponectina que tiene propiedades antiinflamatorias disminuyó (89). Bekaert M. et al., en cambio analizó la relación de diversas adipocinas con EHGNA y EHNA, donde la quimerina fue la que más se asoció con fibrosis, esteatosis e inflamación (91). Ambos estudios evaluaron los niveles de citoquinas, mientras que un estudio aporta información sobre su asociación con el riesgo de DM2, el otro aporta información sobre su asociación con EHGNA y EHNA. En cuanto a las hepatocinas, se llevaron a cabo dos estudios centrados en la asociación entre la fetuina B, la resistencia a la insulina y la EHGNA. Ambos estudios encontraron niveles elevados de fetuina B en pacientes con DM2, y se observó una correlación directa entre los niveles de fetuina B y los niveles de insulina (92,93). Además, Li et al. también encontraron una asociación entre fetuina B y pacientes con EHGNA (93). En cuanto a otras citoquinas, como la fetuina A, hepcatina y SHBG, también se encontró una correlación directa con la resistencia a la insulina, excepto en el caso de SHBG, donde se observó una reducción en los niveles en pacientes con EHGNA (94–96). Es importante destacar que hay pocos estudios disponibles en humanos que respalden la correlación con estas citoquinas, por lo que se requiere más investigación en relación a estos mediadores inflamatorios y su relación con la EHGNA y DM2.

La realización de esta revisión bibliográfica presentó algunas limitaciones significativas. En primer lugar, la mayoría de estudios se basan en investigaciones realizadas en animales, los cuales no cumplen dentro de los criterios de inclusión, mientras que algunos de los estudios en humanos se basaron en biopsias, lo que limita la extrapolación de los resultados a la población humana. Cabe mencionar que la mayoría de estudios disponibles son observacionales debido al desafío ético y práctico que representa en este campo la realización de ensayos clínicos, esto limita la capacidad de establecer relaciones causales definitivas y/o comprender la secuencia temporal de los eventos fisiopatológicos. Por último, existen ciertas limitaciones en la evaluación y diagnóstico de la EHGNA dado que es una condición que puede ser subdiagnosticada según el método que se haya utilizado en los diferentes estudios.

Capítulo VII

7.1 Conclusiones

Se realizó una búsqueda sobre los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la relación de la DM2 y la EHNA, la explicación entre esta interrelación se basa principalmente en la resistencia a la insulina a nivel hepático, del tejido adiposo y músculo esquelético, sumado a lipotoxicidad e inflamación.

La resistencia a la insulina en el tejido adiposo, músculo esquelético y hepático juegan un rol muy importante en el exceso de ácidos grasos libres, ya sea por incremento de la lipogénesis de novo, aumento de la lipólisis de reservas adiposas o disminución del almacenamiento de glucosa que actúa como sustrato de síntesis lipídica, es así que encontró un aumento de la lipogénesis de novo 3 veces más en pacientes con algo grado de esteatosis hepática al comparar con grupos sanos. ($p < 0.001$). (37)

La lipotoxicidad se ha relacionado negativamente con la sensibilidad a la insulina en la totalidad de estudios que se presentan evaluando tal relación, siendo las ceramidas junto a los ácidos grasos como el ácido palmítico y el esteárico, los componentes que presentaron esta asociación (78,82,83)

Sin embargo, las conclusiones de este estudio revelan una falta de evidencia actualizada en humanos en algunas de las teorías mencionadas. Es necesaria mayor investigación acerca del papel de las ceramidas y diacilglicerol en el progreso de EHNA. De igual manera, el papel de las citoquinas inflamatorias carece de la cantidad adecuada de estudios para realizar comparaciones entre los resultados.

Por otra parte, la gran mayoría de estudios presentan una baja calidad de evidencia debido a que en su mayor parte se trata de estudios observacionales. Además, el tamaño muestral de los estudios fue un factor limitante para extrapolar estos resultados a la población general.

7.2 Recomendaciones

Es fundamental tener en cuenta, la interrelación que comparten la DM2 y la EHNA en su desarrollo, con el fin de detectar tempranamente la asociación de estas enfermedades.

Considerar la importancia de un manejo multidisciplinario de estas enfermedades ya que pueden influir una sobre otra en su desarrollo, por lo cual es vital el diagnóstico y control de ambas para un realizar un tratamiento completo del paciente.

Debido a que la relación entre la DM2 y la EHGNA sigue siendo objeto de investigación, es fundamental llevar a cabo más estudios de carácter experimental para respaldar y ampliar las teorías propuestas dado que la mayoría de evidencia se basa en estudios observacionales.

Referencias

1. Ramos-Molina B, Macías-González M, Tinahones FJ. Hígado graso no alcohólico y diabetes tipo 2: epidemiología, fenotipo y fisiopatología del paciente con diabetes e hígado graso no alcohólico. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 19 de mayo de 2023];1:16-20. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-higado-graso-no-alcoholico-diabetes-X253001641761519X>
2. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* [Internet]. 1 de mayo de 2021 [citado 19 de mayo de 2023];70(5):962-9. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/70/5/962>. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322572
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Bruselas, Bélgica: 2021. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>
4. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2023];69(6):2672-82. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.30251>. DOI: 10.1002/hep.30251
5. Diabetes - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 19 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
6. Meisinger C, Löwel H, Heier M, Schneider A, Thorand B, KORA Study Group. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *J Intern Med*. diciembre de 2005;258(6):527-35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2005.01572.x>. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01572.x
7. Kasturiratne A, Weerasinghe S, Dassanayake AS, Rajindrajith S, de Silva AP, Kato N, et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on the development of diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*. enero de 2013;28(1):142-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2012.07264.x>. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07264.x
8. Aller de la Fuente R, Mora Cuadrado N, Tafur C, López Gómez JJ, Gómez de la Cuesta S, García Sánchez MC, et al. Histopathological differences in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease with and without type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr*

- (Engl Ed). 2018;65(6):354-60. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2012.07264.x>. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07264.x
9. OPS/OMS - Diabetes [Internet]. [citado 19 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&id=4475&layout=blog&Itemid=40610&lang=es&limitstart=15
 10. Kasper DL. Harrison principios de medicina interna. 19a ed. México, D.F.: McGraw-Hill/Interamericana; 2016.
 11. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. febrero de 2018 [citado 19 de mayo de 2023];14(2):88-98. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.151>. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151
 12. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10161731/>. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffendo.2023.1161521>
 13. Ley SH, Schulze MB, Hivert MF, Meigs JB, Hu FB. Risk Factors for Type 2 Diabetes. En: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al., editores. *Diabetes in America* [Internet]. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 [citado 6 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567966/>
 14. Nilsson PM, Tuomilehto J, Rydén L. The metabolic syndrome - What is it and how should it be managed? *Eur J Prev Cardiol*. diciembre de 2019;26(2_suppl):33-46. Disponible en: https://academic.oup.com/eurjpc/article/26/2_suppl/33/5925425?login=false. DOI: 10.1177/2047487319886404
 15. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* [Internet]. 16 de diciembre de 2021 [citado 19 de mayo de 2023];45(Supplement_1):S17-38. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>. DOI: 10.2337/dc22-S002.

16. CDC. Diabetes Symptoms [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado 25 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/symptoms.html>14
17. Placzkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Indirect insulin resistance detection: Current clinical trends and laboratory limitations. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. septiembre de 2019;163(3):187-99. Disponible en: http://biomed.papers.upol.cz/artkey/bio-201903-0001_indirect-insulin-resistance-detection-current-clinical-trends-and-laboratory-limitations.php. DOI: 10.5507/bp.2019.021
18. DynaMed. Diabetes Mellitus Type 2 in Adults. EBSCO Information Services. 2022 [citado 25 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults>
19. Htay T, Soe K, Lopez-Perez A, Doan AH, Romagosa MA, Aung K. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. Curr Cardiol Rep [Internet]. junio de 2019 [citado 5 de junio de 2023];21(6):45. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11886-019-1133-9>. DOI: 10.1007/s11886-019-1133-9
20. Enfermedades cardiovasculares | División de Protección de la Salud Mundial | Salud Global | CDC [Internet]. 2022 [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/globalhealth/healthprotection/ncd/cardiovascular-diseases.html>
21. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Future Cardiol. noviembre de 2018;14(6):491-509. Disponible en: https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fca-2018-0045?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed. DOI: 10.2217/fca-2018-0045
22. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Curr Cardiol Rep. 4 de marzo de 2019;21(4):21. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-019-1107-y>. DOI: 10.1007/s11886-019-1107-y
23. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care [Internet]. 16 de diciembre de 2021 [citado 19 de mayo de 2023];45(Supplement_1):S144-74. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc22-S010>. DOI: 10.2337/dc22-S010

24. CDC. Peripheral Arterial Disease (PAD) | cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado 6 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/heartdisease/PAD.htm>
25. Nativel M, Potier L, Alexandre L, Baillet-Blanco L, Ducasse E, Velho G, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 23 de octubre de 2018 [citado 6 de junio de 2023];17:138. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198374/>. DOI: doi: 10.1186/s12933-018-0781-1
26. Achim A, Stanek A, Homorodean C, Spinu M, Onea HL, Lazăr L, et al. Approaches to Peripheral Artery Disease in Diabetes: Are There Any Differences? *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 9 de agosto de 2022 [citado 6 de junio de 2023];19(16):9801. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9408142/>. DOI: 10.3390/ijerph19169801
27. DynaMed. Stroke (Acute Management). EBSCO Information Services. Accessed 6 de junio de 2023. <https://www.dynamed.com/management/stroke-acute-management-1>
28. Maida CD, Daidone M, Pacinella G, Norrito RL, Pinto A, Tuttolomondo A. Diabetes and Ischemic Stroke: An Old and New Relationship an Overview of the Close Interaction between These Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 21 de febrero de 2022 [citado 6 de junio de 2023];23(4):2397. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8877605/> DOI: 10.3390/ijms23042397
29. Lau L, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinici EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig* [Internet]. mayo de 2019 [citado 6 de junio de 2023];10(3):780-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497593/>. DOI: <https://doi.org/10.1111%2Fjdi.12932>
30. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond)* [Internet]. marzo de 2022 [citado 6 de junio de 2023];22(2):112-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8966825/>. DOI: <https://doi.org/10.7861%2Fclinmed.2021-0792>
31. Lin K, Hsih W, Lin Y, Wen C, Chang T. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig* [Internet]. agosto de 2021 [citado

- 6 de junio de 2023];12(8):1322-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8354492/>. DOI: <https://doi.org/10.1111%2Fjdi.13480>
32. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 9 de enero de 2023 [citado 6 de junio de 2023];13:1077669. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9868457/>. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffendo.2022.1077669>
33. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res* [Internet]. 18 de noviembre de 2021 [citado 6 de junio de 2023];18(6):14791641211058856. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8606936/>. DOI: <https://doi.org/10.1177%2F14791641211058856>
34. Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, Upadhyay A. Diabetic Kidney Disease. *Prim Care*. diciembre de 2020;47(4):645-59. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095-4543\(20\)30058-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095-4543(20)30058-0). DOI: 10.1016/j.pop.2020.08.004
35. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab*. abril de 2020;22 Suppl 1:3-15. Disponible en: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14007>. DOI: 10.1111/dom.14007
36. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int* [Internet]. 8 de julio de 2021 [citado 6 de junio de 2023];2021:1497449. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8285185/>. DOI: 10.1155/2021/1497449
37. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022 | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [Internet]. [citado 6 de junio de 2023]. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S175/138914/11-Chronic-Kidney-Disease-and-Risk-Management. DOI: 10.2337/dc22-S011
38. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol*. octubre de 2019;39(5):560-9. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1688978>. DOI: 10.1055/s-0039-1688978

39. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 13 de junio de 2019 [citado 6 de junio de 2023];5(1):1-18. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0092-1>. DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1
40. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. enero de 2017 [citado 6 de junio de 2023];40(1):136. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6977405/>. DOI: 10.2337/dc16-2042
41. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* [Internet]. 16 de diciembre de 2021 [citado 19 de mayo de 2023];45(Supplement_1):S83-96. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc22-S006>
42. Héctor M, Delgado-Cortés, García-Juárez F, García-Juárez I. La enfermedad por hígado graso no alcohólico y el trabajo del internista. 1 de agosto de 2018;85:86-93. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=80553>
43. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Revista de Gastroenterología de México* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 6 de junio de 2023];84(1):69-99. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090618301794>. DOI: 10.1016/j.rgmx.2018.11.007
44. Caballeria L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Medicina Clínica* [Internet]. 16 de agosto de 2019 [citado 6 de junio de 2023];153(4):169-77. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775319301241>. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.01.030
45. S. LC, P. GS. HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO. *Rev Med Clin Condes* [Internet]. 1 de septiembre de 2015 [citado 4 de junio de 2023];26(5):600-12. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-higado-graso-no-alcoholico-S071686401500125X>. DOI: 10.1016/j.rmclc.2015.09.00

46. Loureiro C, Martínez-Aguayo A, Campino C, Carvajal C, Fardella C, García H. Esteatosis Hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica? *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2014 [citado 6 de junio de 2023];29(2):350-8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309231666015>
47. Mann JP, Valenti L, Scorletti E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Semin Liver Dis.* febrero de 2018;38(1):1-13. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1627456> DOI: 10.1055/s-0038-1627456
48. Antunes C, Azadfar M, Hoilat GJ, Gupta M. Fatty Liver. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 4 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441992/>
49. Juanola O, Martínez-López S, Francés R, Gómez-Hurtado I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. enero de 2021 [citado 19 de mayo de 2023];18(10):5227. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/10/5227>. DOI: 10.3390/ijerph18105227
50. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* agosto de 2014;28(4):637-53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521691814000869?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.bpg.2014.07.008
51. Manka PP, Kaya E, Canbay A, Syn WK. A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, and Efficacy of Anti-diabetic Drugs Used in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 20 de mayo de 2023];66(11):3676-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07206-9>
52. Jung S, Bae H, Song WS, Jang C. Dietary Fructose and Fructose-Induced Pathologies. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 22 de agosto de 2022 [citado 6 de junio de 2023];42:45-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9904196/>. DOI: 10.1146%2Fannurev-nutr-062220-025831
53. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 14 de marzo de 2022 [citado 4 de junio de 2023];22:63.

- Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8919523/>. DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1
54. Wang XJ, Malhi H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Intern Med*. 6 de noviembre de 2018;169(9):ITC65-80. Disponible en: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/AITC201811060?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. DOI: 10.7326/AITC201811060
55. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des*. 2018;24(38):4574-86. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/article/95849>. DOI: 10.2174/1381612825666190117102111.
56. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterology* [Internet]. 1 de julio de 2014 [citado 6 de junio de 2023];5(3):211-8. Disponible en: <https://fg.bmj.com/content/5/3/211>. DOI: 10.1136/flgastro-2013-100403
57. Kumar R, Teo E, How C, Wong T, Ang T. A practical clinical approach to liver fibrosis. *smedj* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 6 de junio de 2023];59(12):628-33. Disponible en: <http://www.smj.org.sg/article/practical-clinical-approach-liver-fibrosis>. DOI: 10.11622/smedj.2018145
58. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. abril de 2019;156(5):1264-1281.e4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505052/>. DOI: 10.11622/smedj.2018145
59. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. mayo de 2020;158(7):1851-64. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30223-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30223-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F). DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.052
60. Caballería Rovira L, Majeed I, Martínez Escudé A, Arteaga Pillasagua I, Torán Monserrat P. Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento. *FMC* [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 6 de junio de 2023];24(7):378-89. Disponible en: <http://fmc.es/es-esteatosis->

hepatica-diagnostico-seguimiento-articulo-S1134207217300877.

DOI:

10.1016/j.fmc.2017.03.001

61. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, García-Zermeño KR, Morel-Cerda EC, Aldana-Ledesma JM, Castro-Narro GE, et al. Complicaciones extrahepáticas de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: impacto más allá del hígado. *Revista de Gastroenterología de México* [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 19 de mayo de 2023];84(4):472-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090619301119>. DOI: 10.1016/j.rgmx.2019.05.004
62. DynaMed. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). EBSCO Information Services. 2022 [citado 25 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/nonalcoholic-fatty-liver-disease-nafld>
63. Henry ZH, Argo CK. How to Identify the Patient with Nonalcoholic Steatohepatitis Who Will Progress to Cirrhosis. *Gastroenterology Clinics of North America* [Internet]. 1 de marzo de 2020 [citado 6 de junio de 2023];49(1):45-62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855319300676>. DOI: 10.1016/j.gtc.2019.09.002
64. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. julio de 2019;16(7):411-28. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41575-019-0145-7>. DOI: 10.1038/s41575-019-0145-7
65. 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*. enero de 2018;67(1):328-57. Disponible en: https://journals.lww.com/hep/Fulltext/2018/01000/The_diagnosis_and_management_of_nonalcoholic_fatty.31.aspx. DOI: 10.1002/hep.29367
66. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res*. 2020;2020:3920196. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7424491/>. DOI: 10.1155/2020/3920196

67. Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update. *Journal of Diabetes Investigation* [Internet]. 2022 [citado 19 de mayo de 2023];13(6):930-40. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdi.13756>. DOI: 10.1111/jdi.13756
68. Saponaro C, Gaggini M, Gastaldelli A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes: Common Pathophysiologic Mechanisms. *Curr Diab Rep* [Internet]. 21 de abril de 2015 [citado 19 de mayo de 2023];15(6):34. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0607-4>. DOI: 10.1007/s11892-015-0607-4
69. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. agosto de 2016;65(8):1096-108. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943559/>. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.01.001
70. Sanches JM, Zhao LN, Salehi A, Wollheim CB, Kaldis P. Pathophysiology of type 2 diabetes and the impact of altered metabolic interorgan crosstalk. *The FEBS Journal* [Internet]. 2023 [citado 20 de mayo de 2023];290(3):620-48. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/febs.16306>. DOI: 10.1111/febs.16306
71. Bence KK, Birnbaum MJ. Metabolic drivers of non-alcoholic fatty liver disease. *Molecular Metabolism* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 1 de junio de 2023];50:101143. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877820302179>. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101143
72. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci*. 16 de abril de 2021;22(8):4156. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33923817/>. DOI: 10.3390/ijms22084156
73. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. marzo de 2014;146(3):726-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6276362/>. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.049
74. Smith GI, Shankaran M, Yoshino M, Schweitzer GG, Chondronikola M, Beals JW, et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* [Internet]. 2 de marzo de 2020 [citado 20 de mayo de 2023];130(3):1453-60. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/134165>. DOI: 10.1172/JCI134165

75. Zhang J, Zhao Y, Xu C, Hong Y, Lu H, Wu J, et al. Association between serum free fatty acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Sci Rep* [Internet]. 25 de julio de 2014 [citado 20 de mayo de 2023];4(1):5832. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep05832>. DOI: 10.1038/srep05832
76. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology*. mayo de 2014;59(5):1772-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.26716>
77. Chiappini F, Coilly A, Kadar H, Gual P, Tran A, Desterke C, et al. Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients. *Sci Rep* [Internet]. 24 de abril de 2017 [citado 1 de junio de 2023];7(1):46658. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep46658>. DOI: 10.1038/srep46658
78. Apostolopoulou M, Gordillo R, Koliaki C, Gancheva S, Jelenik T, De Filippo E, et al. Specific Hepatic Sphingolipids Relate to Insulin Resistance, Oxidative Stress, and Inflammation in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Diabetes Care* [Internet]. 30 de marzo de 2018 [citado 3 de junio de 2023];41(6):1235-43. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc17-1318>
79. Petersen MC, Shulman GI. Roles of Diacylglycerols and Ceramides in Hepatic Insulin Resistance. *Trends Pharmacol Sci*. julio de 2017;38(7):649-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5499157/>. DOI: 10.1016/j.tips.2017.04.004.
80. Linder K, Springer F, Machann J, Schick F, Fritsche A, Häring HU, et al. Relationships of body composition and liver fat content with insulin resistance in obesity-matched adolescents and adults. *Obesity (Silver Spring)*. mayo de 2014;22(5):1325-31. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.20685>. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20685>
81. Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 20 de mayo de 2023];13(9):509-20. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.56>. DOI: 10.1002/oby.20685
82. Panu K, Luukkonen, Zhou Y, Sädevirta S, Leivonen M, Arola J, Orešič M, et al. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty

- liver disease. *Journal of Hepatology* [Internet]. 1 de mayo de 2016 [citado 21 de mayo de 2023];64(5):1167-75. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)00005-2/fulltext#secst005](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)00005-2/fulltext#secst005). DOI: DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.002
83. Olson E, Suh JH, Schwarz JM, Noworolski SM, Jones GM, Barber JR, et al. Effects of Isocaloric Fructose Restriction on Ceramide Levels in Children with Obesity and Cardiometabolic Risk: Relation to Hepatic De Novo Lipogenesis and Insulin Sensitivity. *Nutrients* [Internet]. enero de 2022 [citado 1 de junio de 2023];14(7):1432. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/7/1432>. DOI: 10.3390/nu14071432
84. Imamura F, Fretts AM, Marklund M, Korat AVA, Yang WS, Lankinen M, et al. Fatty acids in the de novo lipogenesis pathway and incidence of type 2 diabetes: A pooled analysis of prospective cohort studies. *PLOS Medicine* [Internet]. 12 de junio de 2020 [citado 20 de mayo de 2023];17(6):e1003102. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003102>. DOI: DOI: 10.1371/journal.pmed.1003102
85. Ma W, Wu JHY, Wang Q, Lemaitre RN, Mukamal KJ, Djoussé L, et al. Prospective association of fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with risk of type 2 diabetes: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr*. enero de 2015;101(1):153-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266885/>. DOI: DOI: 10.3945/ajcn.114.092601
86. Sun Y, Gao HY, Fan ZY, He Y, Yan YX. Metabolomics Signatures in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Integrative Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de abril de 2020;105(4):dgz240. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/4/1000/5645632?login=false>. DOI: DOI: 10.1210/clinem/dgz240
87. Asrih M, Jornayvaz FR. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Journal of Endocrinology* [Internet]. 1 de septiembre de 2013 [citado 1 de junio de 2023];218(3):R25-36. Disponible en: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/218/3/R25.xml>. DOI: DOI: 10.1530/JOE-13-0201
88. Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus - mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. septiembre de 2021;18(9):599-612. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/s41575-021-00448-y>. DOI: 10.1038/s41575-021- 00448-y

89. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. octubre de 2016;86:100-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466616301569?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.028
90. Ekta null, Gupta M, Kaur A, Singh TG, Bedi O. Pathobiological and molecular connections involved in the high fructose and high fat diet induced diabetes associated nonalcoholic fatty liver disease. *Inflamm Res*. septiembre de 2020;69(9):851-67. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00011-020-01373-7> DOI: 10.1007/s00011-020-01373-7
91. Bekaert M, Verhelst X, Geerts A, Lapauw B, Calders P. Association of recently described adipokines with liver histology in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Obesity Reviews* [Internet]. 2016 [citado 20 de mayo de 2023];17(1):68-80. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.12333>. DOI: 10.1111/obr.12333
92. Qu H, Qiu Y, Wang Y, Liao Y, Zheng Y, Zheng H. Plasma fetuin-B concentrations are associated with insulin resistance and first-phase glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different degrees of glucose tolerance. *Diabetes & Metabolism* [Internet]. 1 de diciembre de 2018 [citado 1 de junio de 2023];44(6):488-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1262363618300430>. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.02.003
93. Li Z, Lin M, Liu C, Wang D, Shi X, Chen Z, et al. Fetuin-B links nonalcoholic fatty liver disease to type 2 diabetes via inducing insulin resistance: Association and path analyses. *Cytokine* [Internet]. 1 de agosto de 2018 [citado 1 de junio de 2023];108:145-50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466618301091>. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.03.023
94. Jung CH, Kim BY, Kim CH, Kang SK, Jung SH, Mok JO. Associations of serum fetuin-A levels with insulin resistance and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. septiembre de 2013;10(5):459-67. DOI: 10.1177/1479164113490766

95. Wu HT, Lu FH, Ou HY, Su YC, Hung HC, Wu JS, et al. The role of Hepassocin in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* [Internet]. 1 de noviembre de 2013 [citado 1 de junio de 2023];59(5):1065-72. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(13\)00414-5/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(13)00414-5/fulltext). DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.004
96. Hua X, Li M, Pan F, Xiao Y, Cui W, Hu Y. Non-alcoholic fatty liver disease is an influencing factor for the association of SHBG with metabolic syndrome in diabetes patients. *Sci Rep* [Internet]. 6 de noviembre de 2017 [citado 1 de junio de 2023];7(1):14532. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-15232-9>. DOI: 10.1038/s41598-017-15232-9

Anexos

Anexo A. Evaluación de la calidad de evidencia por la escala GRADE

Autor	Tipo de estudio	Calidad inicial	Factores que disminuyen la calidad de evidencia					Factores que aumentan la calidad de evidencia			Calidad de evidencia de GRADE
			Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa.	Imprecisión	Sesgos de publicación	Fuerte asociación	Gradiente dosis-respuesta	Efecto de factores confusores	
"Lambert JE et al.,"	Estudio observacional	Baja	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Muestra pequeña (n = 24)	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Muy baja

"Smith GI et al.,	Ensayo clínico	Alta	Ninguna	Ninguna	El 79,1% de sujetos eran mujeres.	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Moderada
"Zhang J. et al.,"	Estudio observacional	Baja	El diagnóstico de EHGA se hizo en base a la ecografía, la cual no tiene suficiente sensibilidad para esteatosis leve.	Ninguna	El 71, 5 % de participantes eran hombres.	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Muy baja

"Hong HC et al.,"	Estudio observacional	Baja	Al ser un estudio transversal no se pudo identificar relaciones causales	Ninguna	El 63% eran mujeres	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Muy baja
"Chiappini F. et al."	Estudio observacional	Baja	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Baja
"Apostolopoulos M. et al.,"	Estudio observacional tipo prospectivo	Baja	Estudio transversal, que no permite determinar relaciones de causalidad	Ninguna	Ninguna	Muestra pequeña (n= 28)	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Muy baja
"Linder K, et al.,"	Estudio observacional	Baja	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Baja

“Luukkone n P. et al.,”	Estudio observac ional	Baja	Ninguna	Ninguna	Edad entre 18 a 75 años.	Ninguna	Ninguna	Ningun a	Ningun a	Ningun a	Muy baja
“Olson E, et al.,”	Ensayo clínico	Alta	Falta de un grupo control	Variación en las respuestas individuales , obteniendo un amplio cambio en las ceramidas	Ninguna	Muestra pequeña (n= 43)	Ninguna	Ningun a	Ningun a	Ningun a	Baja

"Imamura F. et al.,"	Metaanálisis	Alta	El diagnóstico de DM2 podría pasarse por alto o clasificarse erróneamente en algunos participantes	La heterogeneidad estadística entre los estudios fue evidente, pero no se explicó por las características medidas, excepto por las asociaciones de 16:1n7 con el riesgo de DM2 que varía sistemática	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Baja
----------------------	--------------	------	--	--	---------	---------	---------	---------	---------	---------	------

				mente según los años de seguimient o							
"Ma W. et al.,"	Ensayo clínico	Alta	Los ácidos grasos se evaluaron al inicio del estudio, y no se registraron los cambios a lo largo del tiempo.	Ninguna	Se incluyó a adultos mayores, en su mayoría de raza caucásica .	Ninguna	Ninguna	Ningun a	Ningun a	Ningun a	Baja

"Sun Y. et al.,"	Metaanálisis	Alta	El período de seguimiento o tuvo un intervalo de 3 a 20 años.	Ninguna	A pesar de emplear criterios de inclusión estrictos, hubo diferencia en los tamaños de muestra o métodos analíticos.	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Moderada
------------------	--------------	------	---	---------	--	---------	---------	---------	---------	---------	----------

"Liu C. et al.,"	Metaanálisis	Alta	Diversos criterios para el diagnóstico de DM2.	Heterogeneidad entre los estudios.	Ninguna	Cantidad pequeña de individuos incluidos en los estudios	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Muy baja
------------------	--------------	------	--	------------------------------------	---------	--	---------	---------	---------	---------	----------

"Bekaert, M et al.,"	Revisión sistemática	Baja	Diseño transversal en todos los estudios	Heterogeneidad entre los resultados del estudio.	Diferentes poblaciones de estudio comparadas en los estudios y/o la falta de ajuste de factores como la obesidad o la adiposidad, la RI, la edad o el sexo.	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Muy baja
"Qu H. et al.,"	Estudio observacional	Baja	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Baja

"Li Z. et al.,"	Estudio observacional	Baja	La HGNA se determinó por medio de ecografía hepática, poco fiable en sujetos obesos.	Ninguna	70,1% eran mujeres. Todos los participantes eran chinos con obesidad central	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Mu baja
-----------------	-----------------------	------	--	---------	--	---------	---------	---------	---------	---------	---------

"Jung CH et al.,"	Estudio observacional	Baja	Debido a la falta de datos, no se logró ajustar adecuadamente la restricción calórica, que pueden alterar los niveles de fetuina-A,	Ninguna	69, 1% eran hombres.	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Muy baja
"Wu HT et al.,"	Estudio observacional	Baja	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Baja
"Hua X. et al.,"	Estudio observacional	Baja	Ninguna	Ninguna	60,7% eran hombres	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Baja