

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO
PARA HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL ELEAZAR GUZMÁN
BARRÓN DE NUEVO CHIMBOTE, EN EL PERIODO JUNIO –
AGOSTO DEL 2021.**

**PRESENTADO POR: BACH. CHÁVEZ FAUSTINO MILBERT
ERICKSON**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

Nuevo Chimbote – Perú

2022

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



Revisado y Vo Bo de:

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized letter 'D' with a smaller mark inside it, possibly initials.

DR. NÁPÁN BRIONES MARCELO ALONSO
ASESOR

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



Revisado y Vo Bo de:

LORENZO EMILIO PÉREZ LUJÁN
PRESIDENTE DEL JURADO

RAFAEL BELTRÁN OSORIO
SECRETARIO

MARCELO NAPÁN BRIONES
INTEGRANTE - ASESOR

ACTA DE CALIFICACIÓN DE LA SUTENTACIÓN DE LA TESIS

En el Distrito de Nuevo Chimbote, en la Universidad Nacional de Santa, en el 10 sala virtual vía zoom, siendo las 22 horas del día 05 de Octubre 2022, dando cumplimiento a la Resolución N° 061-2022-UNS-C, se reunió el Jurado Evaluador presidido por M. Sc. Erickson Osorio, teniendo como miembros a M. Sc. Rafael Belmont Osorio (secretario) (a), y M. Sc. Marcelo Nadan Briones (integrante), para la sustentación de tesis a fin de optar el título de Médico Cirujano, realizado por el, (la), (los) tesista (as) HILBERT ERICKSON CABRER FAUSTINO

....., quien (es) sustentó (aron) la tesis intitulada: DIABETES MELITUS como factor de riesgo para Víctimo CERO HO Alcohólicos EN pacientes ATENDIDOS EN el Hospital Regional Roberto Gálvez Darroán de Nuevo Chimbote, EN el periodo junio - agosto del 2021

Terminada la sustentación, el (la), (los) tesista (as)s respondió (ieron) a las preguntas formuladas por los miembros del jurado.

El Jurado después de deliberar sobre aspectos relacionados con el trabajo, contenido y sustentación del mismo y con las sugerencias pertinentes, declara la sustentación como aprobada asignándole un calificativo de dieciséis (16) puntos, según artículo 103° del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional del Santa, vigente (Resolución N° 492-2017-CU -R-UNS)

Siendo las 23:15 horas del mismo día se dio por terminado el acto de sustentación firmando los miembros del Jurado en señal de conformidad

Erickson Osorio
Nombre: Erickson Osorio
Presidente

Rafael Belmont Osorio
Nombre: Rafael Belmont Osorio
Secretario

Marcelo Nadan Briones
Nombre: Marcelo Nadan Briones
Integrante

Distribución: Integrantes J.E (), tesistas () y archivo (02).



“AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL”

**DECLARACIÓN JURADA
DE ORIGINALIDAD Y DE NO PLAGIO**

Yo, Chávez Faustino Milbert Erickson, identificado (a) con DNI 70525019, de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa, autor de la Tesis, titulada:

- DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO PARA HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL ELEAZAR GUZMÁN BARRÓN DE NUEVO CHIMBOTE, EN EL PERIODO JUNIO – AGOSTO 2021

DECLARO BAJO JURAMENTO QUE,

El tema y contenido de tesis es original, siendo resultado de mi esfuerzo y trabajo personal, no ha sido copiado, no se han utilizado ideas, formulaciones, citas integrales ni ilustraciones diversas sacadas de otras tesis, obras, artículos, memorias, etc., (en versión digital o impresa), sin menciona de forma exacta y clara su origen, fuente o autor, tanto en el cuerpo o texto, gráficos o figuras, cuadros, tablas u otro contenido protegido por derechos de autor.

Me afirmo y me ratifico en lo expresado, en señal de lo cual firmo el presente documento en la ciudad de Nuevo Chimbote, a los 9 días del mes de marzo del 2022.



Tesista: Chávez Faustino Milbert Erickson

DNI: 70525019

DEDICATORIA

A mi familia, por siempre estar presentes en todos los momentos de mi vida, por el amor que me brindaron durante toda mi formación académica.

A Dios, por haber permitido todo esto como parte de la historia de mi vida. Gracias por todo lo que haces por mí.

A la sociedad, porque son ellos los que nos llevan a buscar mejoras para la salud, y con cada investigación que realizamos nos permiten darles una alternativa de solución a sus problemas de salud.

AGRADECIMIENTO

A mi padres por acompañarme en esta larga travesía, y por el apoyo incondicional en cada una de las cosas que he realizado. Siempre y en todos los momentos de mi vida estaré eternamente agradecido por todo ello MAMÁ Y PAPÀ.

A mi hermano como pieza fundamental para poder cumplir con todos mis objetivos, gracias manito por ser el pilar que necesito.

A mi asesor el Dr. Marcelo Napàn Briones y a mi Co-asesora la Dra. Ivonne Cuadros Rivera por todo el apoyo brindado en la elaboración de mi investigación. A ustedes, eternamente mi agradecimiento y estima

A mi pareja, por siempre animarme a seguir hacia adelante y no dejar que me rinda ante nada. Hasta el infinito y más allá y a la vueltita y más allá mi amor.

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO	Pág.
CARÀTULA.....	I
DEDICATORIA.....	V
AGRADECIMIENTO.....	VI
RESUMEN.....	X
ABSTRACT.....	XI
I.INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. ANTECEDENTES	3
1.2. JUSTIFICACIÓN	5
1.3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	7
1.4. OBJETIVOS	7
1.5. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS	8
II.MARCO TEÒRICO.....	8
III.MATERIAL Y MÈTOD.....	13
3.1. DISEÑO DE ESTUDIO	13
3.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO	14
3.3. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE	17
3.4. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS	18
3.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	19
3.6. ASPECTOS ÈTICOS	19
IV.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
4.1. RESULTADOS.....	20
4.2. DISCUSIÓN	27
V.CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	29
5.1. CONCLUSIONES	29
5.2. RECOMENDACIONES	30
VI.REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS.....	31
VII.ANEXOS.....	36

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N° 01: Características de los pacientes atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante el período Junio – Agosto 2021 -----	20
TABLA N° 02: Frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón período Junio – Agosto 2021 -----	21
TABLA N° 03: Frecuencia de diabetes mellitus en pacientes sin esteatosis hepática no alcohólica en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón período Junio – Agosto 2021 -----	23
TABLA N° 04: Diabetes mellitus como factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón período Junio – Agosto 2021 -----	25

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO N.º 01: Frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón período Junio – Agosto del 2021 -----	22
GRÁFICO N.º 02: Frecuencia de diabetes mellitus en pacientes sin esteatosis hepática no alcohólica en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón período Junio – Agosto 2021 -----	24
GRÁFICO N.º 03: Diabetes mellitus como factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón período Junio – Agosto 2021 -----	26

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la diabetes mellitus es factor de riesgo para hígado graso no alcohólico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Nuevo Chimbote.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio analítico, retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron a 250 pacientes adultos, según criterios de selección los cuales se dividieron en: con esteatosis hepática no alcohólica o sin esteatosis hepática no alcohólica, se calculó el chi cuadrado y el estadígrafo odds ratio.

Resultados: Las frecuencias de obesidad y dislipidemia fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica que en el grupo sin esteatosis hepática no alcohólica ($p < 0.05$). La frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica fue de $26/125 = 21\%$. La frecuencia de diabetes mellitus en pacientes sin esteatosis hepática no alcohólica fue de $13/125 = 10\%$. La diabetes mellitus es factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica con un odds ratio de 2.26 el cual fue significativo ($p < 0.05$).

Conclusión: La diabetes mellitus es factor de riesgo para hígado graso no alcohólico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Nuevo Chimbote.

Palabras claves: *Diabetes mellitus, factor de riesgo, hígado graso no alcohólico.*

ABSTRACT

Objective: To determine if diabetes mellitus is a risk factor for non-alcoholic fatty liver in patients treated at the Eleazar Guzmán Barrón Regional Hospital in Nuevo Chimbote.

Material and methods: An analytical, retrospective case-control study was carried out in which 250 adult patients were included, according to selection criteria which were divided into: with non-alcoholic hepatic steatosis or without non-alcoholic hepatic steatosis, I calculate the chi square and the statistical odds ratio.

Results: The frequencies of obesity and dyslipidemia were significantly higher in the group of patients with non-alcoholic hepatic steatosis than in the group without non-alcoholic hepatic steatosis ($p < 0.05$). The frequency of diabetes mellitus in patients with non alcoholic hepatic steatosis was $26/125 = 21\%$. The frequency of diabetes mellitus in patients without nonalcoholic hepatic steatosis was $13/125 = 10\%$. Diabetes mellitus is a risk factor for nonalcoholic hepatic steatosis with an odds ratio of 2.26, which was significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Diabetes mellitus is a risk factor for non-alcoholic fatty liver in patients treated at the Eleazar Guzmán Barrón Regional Hospital in Nuevo Chimbote.

Keywords: *Diabetes mellitus, risk factor, non-alcoholic fatty liver*

I. INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, la prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) ha aumentado exponencialmente y actualmente se estima que afecta aproximadamente a 80 millones de personas, o una de cada cuatro, en los Estados Unidos con una proyección de más de 100 millones de personas afectadas para 2030. EHGNA puede provocar cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular y se ha convertido en una de las principales indicaciones de trasplante de hígado en los Estados Unidos (Younossi Z, 2020).

De los 80 millones de estadounidenses actualmente diagnosticados con EHGNA, aproximadamente 5 millones de ellos (hasta un 20%) han desarrollado o desarrollan fibrosis avanzada (estadio 3-4 fibrosis). Una vez que los pacientes desarrollan fibrosis hepática avanzada, el riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado aumenta en gran medida (Estes C, 2018).

La EHGNA es altamente prevalente en todos los continentes, se han observado diferencias regionales, con América del Sur (31%) y el Medio Oriente (32%) que tiene las tasas más altas de esta condición y África presenta la prevalencia más baja (14%). Estimaciones actuales de prevalencia de EHGNA para América Latina son imperfectas porque los datos primarios de la mayoría de estos países se encuentran incompletos. Existen reportes sobre datos de prevalencia de EHGNA en Brasil (35,2%), Chile (23%), México (17%) y Colombia (26,6%) (Marques C, 2019). En el Perú, en un estudio prospectivo que incluyó a pacientes con un índice de masa corporal mayor o igual a 25 se les realizó biopsia hepática y se encontró una prevalencia del 44% de esteatohepatitis no alcohólica (Tagle M, 2008).

Por lo tanto, el desafío para los proveedores de atención primaria es identificar temprano, en su práctica diaria, a los pacientes con alto riesgo de EHGNA con fibrosis avanzada que deberán ser remitidos a especialistas en hígado para el monitoreo y tratamiento de complicaciones

hepáticas, posibles tratamientos futuros, y en caso de enfermedad hepática en etapa terminal, evaluación de las indicaciones para el trasplante de hígado (Tagle M, 2008).

Se reporta que a nivel mundial existirían 387 millones de personas con diabetes, de los que la cantidad de 179 millones (46%) no estarían aún diagnosticados. La mayoría tiene entre 40 y 59 años. El 77% de las personas con diabetes viven en países con ingresos medianos y bajos. Se estima que para el año 2035 en el mundo se sumarían 205 millones de nuevos diabéticos. En América habría alrededor de 64 millones de personas con diabetes: 25 millones en América Central y América del Sur, y 39 millones en América del Norte y El Caribe. Para el 2035 se cree bajo estimaciones que la prevalencia de diabetes en la región de América Central y América del Sur crecerá en 60%. (International Diabetes Federation, 2014).

La persona con diabetes presenta un riesgo de 40 veces mayor de amputación, 25 veces mayor de insuficiencia renal terminal, 20 veces mayor de ceguera, 2 a 5 veces mayor de accidente vascular encefálico y entre 2 y 3 veces mayor infarto agudo al miocardio (Sociedad Peruana de Endocrinología, 2008). En el Perú, según la Organización Mundial de la Salud, existiría un 6.7% (IC 95%; 4.1% - 9%) de personas con 18 años a más que tienen azúcar elevada en sangre (≥ 126 mg/dl) o que toman medicación hipoglucemiante o tuvieron diagnóstico previo de diabetes mellitus (Organización Mundial de la Salud, 2014). En el reporte PERUDIAB (Seclen SN, 2015), realizado en personas de 25 años a más del área urbana y suburbana, en el país existiría una prevalencia de diabetes mellitus de 7% (IC 95%; 5.3% - 8.7%) de los que el 4.2% (60%) refirieron que un médico o una enfermera les había mencionado tener diabetes o utilizaban medicación para tratarla (antidiabéticos orales o insulina). Según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar del año 2014 (ENDES 2014), realizada en personas de 15 años a más, el 3,2% de las personas entrevistadas reportó haber sido diagnosticados por un médico de diabetes o azúcar alta en sangre; siendo esta prevalencia de 2,9% en hombres y 3,9% en mujeres. Además, se encontró que el 70,3% de estos recibió o compró medicamentos con receta médica (Instituto Nacional de Estadística e Informática, 2015).

Se considera que la verdadera carga de enfermedad de EHGNA es subestimada, en base a ciertos factores: la larga evolución de la enfermedad, la mortalidad que a menudo no está

asociada a enfermedades hepáticas y la falta de conciencia de enfermedad tanto en el médico como en la población general (Sherif Z, 2016). Con respecto a este último punto, en nuestro país, un estudio evaluó el conocimiento con respecto a EHGNA en médicos generales, encontrando que menos del 50% tenían un conocimiento adecuado con respecto a esta enfermedad (Correa-Carhuachin KV, 2014). El incremento en el número de casos de EHGNA guarda relación con el incremento en la incidencia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico; en países donde estas enfermedades son más prevalentes, la EHGNA también lo es.

En lo referente al manejo, este se basa en 3 pilares: modificación de estilo de vida, manejo de los componentes del síndrome metabólico, y farmacoterapia dirigida específicamente a la esteatohepatitis no alcohólica, es en este último punto donde se presenta la mayor dificultad en el manejo pues no disponemos de una terapia farmacológica eficaz para manejar esta patología, actualmente el uso de Vitamina E y de pioglitazona se presentan como alternativas de manejo, pero distan mucho de ser ideales (LaBrecque DR, et al, 2014). El incremento en la prevalencia de esta enfermedad y el impacto que tiene en la salud pública deben motivarnos a difundir más el conocimiento con respecto a esta, tanto en médicos como en la población, y dada su relación con el síndrome metabólico motivando estilos de vida saludable, así como a estimular la producción científica en torno a este problema.

1.1. ANTECEDENTES

Li Y, et al en China en el 2017 examinaron la asociación entre la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2); incluyó a 18111 participantes sin diabetes al inicio del estudio y la duración del seguimiento fue de $4,60 \pm 0,60$ años. Se utilizó el modelo de regresión proporcional de Cox para calcular el cociente de riesgos instantáneos (HR) de la asociación. En comparación con los que no tenían EHGNA, los individuos con EHGNA leve o moderada / grave tenían un riesgo elevado monótono de desarrollar DM2 (HR: 1,88 [IC del 95%: 1,63-2,18] y 2,34 [1,85-2,96], respectivamente) después del ajuste por potencial confusores. En un análisis paralelo, los OR de desarrollar EHGNA en sujetos con alteración de la glucosa en ayunas y DM2 fueron 1,35 (IC del 95%: 1,16-1,57) y 1,40 (IC del 95%: 1,22). -1,62), respectivamente (Li Y, 2017).

Strey C, et al en Norteamérica en el 2018 evaluaron el efecto de la diabetes mellitus tipo 2 y la terapia con insulina sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico en los pacientes con obesidad mórbida. En 219 pacientes, se evaluaron pacientes con obesidad mórbida; en el análisis multivariado, diabetes tipo 2 mellitus fue un factor de riesgo independiente de esteatosis grave (RR = 2,04, p = 0,023) y fibrosis grave (RR = 4,57, p = 0,013). La terapia con insulina se asoció significativamente con esteatohepatitis no alcohólica (RR = 1,89, p = 0,001) y fibrosis (RR = 1,75, p = 0,050) cuando se analizaron todos los pacientes (Strey C, 2018).

Tokita Y, et al en Japón en el 2017 investigaron si la EHGNA diagnosticada por ecografía podría predecir el riesgo de DM2 en el futuro en una población japonesa de control de salud de mediana edad. Se excluyeron los casos con una ingesta de alcohol superior a 20 g / día y aquellos con intolerancia a la glucosa. Los restantes 1.544 hombres y 864 mujeres se clasificaron en los grupos de hígado graso y de hígado no graso según los hallazgos de la ecografía abdominal. La incidencia de diabetes en el grupo de hígado graso fue del 12,5% (29/232) en hombres y del 26,3% (10/38) en mujeres, mientras que la incidencia de diabetes en el grupo de hígado no graso fue del 2,5% (34/1312) en hombres y 1,8% (15/826) en mujeres. El riesgo relativo de diabetes asociada al hígado graso fue de 4,8 [intervalo de confianza (IC) del 95% 3,0 -7,8, p <0,0001] en hombres y 14,5 (IC del 95% 7,0-30,1, p <0,0001) en mujeres (Tokita Y, 2017).

Dash N, et al en Reino Unido en el 2017 evaluaron la prevalencia de EHGNA en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se realizó una búsqueda de literatura en PubMed, Scopus, web of science y Science Direct desde 2005 hasta agosto de 2017. Se extrajo la información necesaria. En este metanálisis se incluyeron 17 estudios en los que participaron 10897 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hígado graso no alcohólico. La prevalencia general de EHGNA en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según los modelos de efectos aleatorios fue del 54% (IC del 95%, 45% - 64%). Existe una heterogeneidad significativa entre los estudios con (I² = 99%, p > 0,01) (Dash N, 2017).

Mantovani A, et al en Norteamérica en el 2018 realizaron un metanálisis de estudios relevantes para cuantificar la magnitud de la asociación entre EHGNA y riesgo de diabetes incidente. Los estudios elegibles se seleccionaron de acuerdo con palabras clave predefinidas y resultados clínicos. En el análisis final se incluyeron un total de 19 estudios observacionales con 296,439 personas (30,1% con EHGNA) y casi 16,000 casos de diabetes incidente durante una mediana de 5 años. Los pacientes con EHGNA tenían un mayor riesgo de incidencia de diabetes que aquellos sin EHGNA (índice de riesgo de efectos aleatorios [OR] 2,22; IC del 95%: 1,84-2,60; I² = 79,2%). Los pacientes con EHGNA más "grave" también tenían más probabilidades de desarrollar diabetes incidentemente; entre los pacientes con EHGNA con una puntuación alta avanzada de fibrosis de EHGNA (n = 1 estudio; HR de efectos aleatorios 4,74; IC del 95%: 3,54-5,94) (Mantovani A, 2018).

1.2 JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus es una patología endocrinológica cuya historia natural se caracteriza por tener el patrón de una enfermedad crónica con necesidad de control metabólico y que suele presentar complicaciones macro y microvasculares, en donde la exposición a fármacos por periodos prolongados de tiempo es un elemento característico, así como la coexistencia con otras comorbilidades de índole metabólico en este sentido se ha descrito un incremento del riesgo en la toxicidad hepática además de un incremento en la aparición de factores de riesgo cardiovascular los cuales son una expresión de un patrón de metabolismo anormal que puede devenir también en compromiso de otros órganos; al respecto se han identificado publicaciones en las cuales se describen la mayor prevalencia e incidencia de esteatosis hepática en este grupo específico de pacientes, por ello consideramos pertinente verificar el grado de asociación entre estas variables, dado que no hemos identificado estudios similares en nuestra realidad.

Al término de la investigación, esto nos permitirá beneficiar a la población en general, puesto que los pacientes tomarán un poco más en cuenta acerca del mal control de su glicemia y el daño que se genera a nivel hepático, ya que esta enfermedad no se toma en cuenta hasta que se evidencian complicaciones.

Tengamos en cuenta que el tomar precauciones antes de ver complicaciones, permite reducir la cantidad de personas con daño a nivel hepático, por lo que se ve el beneficio enorme que brindará la presente investigación a la disminución de casos de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica relacionados a la diabetes.

De esta manera, de comprobar la hipótesis, obtendremos un sustento anticipatorio como factor de riesgo de esteatosis hepática no alcohólica y podremos reducir las complicaciones hepáticas con el abordaje oportuno desde la primera consulta en los pacientes que cursan con enfermedad de diabetes mellitus, lo que permite que como personal de salud, no solo sigamos viendo el aspecto de control y recuperativo de este problema, sino el aspecto preventivo que es lo que más se necesita hoy en día.

Aumentemos la conciencia sobre la estrecha relación entre la esteatosis hepática no alcohólica y la diabetes mellitus en la sociedad y de esta manera aportemos a la salud de toda la población.

El impacto generado por la diabetes mellitus en nuestro globo terráqueo ha incrementado de forma exponencial con el pasar de los años, convirtiéndose de esta manera en una condición de gran interés para la población, por lo que viene siendo una prioridad de investigación para las organizaciones de estado como MINSA y EsSalud.

No olvidemos que existen complicaciones muy graves y de gran impacto en las vidas de las personas afectadas como son la nefropatía, retinopatía, cardiopatía, problemas vasculares, etc. lo cual conlleva a condiciones hasta incapacitantes en los pacientes como son el pie diabético, la hemodiálisis, etc.

Lo importante es generar un aporte para la sociedad, al identificar primero que todo la enfermedad, y como objetivo principal la asociación de esta como factor de riesgo para hígado graso no alcohólico en los pacientes.

Los resultados serán de interés social, ya que hallando la relación con el hígado graso no alcohólico se puede concientizar de manera oportuna al paciente, controlando los niveles de

glucosa del paciente previniendo y controlando a tiempo complicaciones en la salud de los pacientes.

El aumento de la prevalencia de esta enfermedad y su impacto en la salud pública debe impulsarnos a difundir más conocimiento sobre la misma, tanto a los médicos como al público en general, y su relación con el síndrome metabólico promueve un estilo de vida saludable, además de estimular la producción de la ciencia en torno al tema.

1.3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Es la diabetes mellitus factor de riesgo para hígado graso no alcohólico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Nuevo Chimbote, en el periodo Junio – agosto 2021?

1.4. OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES:

Determinar si la diabetes mellitus es factor de riesgo para hígado graso no alcohólico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Nuevo Chimbote.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con hígado graso no alcohólico.
- Determinar la frecuencia de diabetes mellitus en pacientes sin hígado graso no alcohólico.
- C
Comparar la frecuencia de diabetes mellitus entre pacientes con o sin hígado graso no alcohólico.

- Comparar las variables intervinientes entre pacientes con o sin hígado graso no alcohólico.

1.5. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (Ha):

La diabetes mellitus es factor de riesgo para hígado graso no alcohólico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Nuevo Chimbote, en el periodo Junio – Agosto 2021.

Hipótesis nula (Ho):

La diabetes mellitus no es factor de riesgo para hígado graso no alcohólico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Nuevo Chimbote, en el periodo Junio – Agosto 2021.

II. MARCO TEÓRICO

EHGNA se define como la acumulación de esteatosis hepática en $\geq 5\%$ de los hepatocitos en ausencia de un consumo excesivo de alcohol (< 20 mg/ día para mujeres y < 30 mg / día para hombres). Abarca un amplio espectro de enfermedad hepática, que varía entre dos entidades histológicas diferentes: hígado graso no alcohólico una enfermedad relativamente benigna, y esteatohepatitis no alcohólica un proceso más serio. La primera se define por la esteatosis hepática sin evidencia de lesión hepatocelular, mientras que la segunda se define por la esteatosis acompañada de inflamación lobulillar, hinchamiento de los hepatocitos (muerte celular), con o sin fibrosis. (Noureddin M, 2018).

La EHGNA es frecuentemente infradiagnosticada y los pacientes a menudo se presentan en etapas avanzadas cuando las opciones terapéuticas son limitadas. La paradoja de la EHGNA como una enfermedad de alta prevalencia en la que solo una pequeña proporción progresa a una enfermedad grave ha llevado a que la EHGNA sea actualmente uno de los problemas de

salud pública más desafiantes del mundo. Una estrategia exitosa incluiría herramientas y algoritmos simples y rentables (Chalasan, 2018).

Como la EHGNA se considera una manifestación hepática del síndrome metabólico, estos pacientes con EHGNA tienen un mayor riesgo de complicaciones asociadas con el síndrome metabólico, como enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedad renal crónica. Finalmente, la EHGNA también está relacionada con otras enfermedades extrahepáticas, como cánceres colorrectales, osteoporosis, psoriasis y diversas endocrinopatías (por ejemplo, síndrome de ovario poliquístico, disfunción tiroidea) (Younossi Z, 2018)

Según la histología, la patogenia y la historia natural, se caracteriza el espectro de la enfermedad de EHGNA por un depósito excesivo de grasa en el hígado que no está asociado con una lesión o inflamación (esteatosis aislada o hígado graso no alcohólico en un extremo e hinchazón de los hepatocitos, daño hepático, inflamación y diversos grados de fibrosis (esteatohepatitis no alcohólica), que en última instancia conduce a la cirrosis y riesgos asociados de enfermedad hepática en etapa terminal y carcinoma hepatocelular, en el otro extremo. La esteatosis aislada se caracteriza por una acumulación de lípidos predominantemente macro vesiculares en un 5% o más hepatocitos, que suelen comenzar alrededor de las venas centrales. Hinchazón hepatocelular, e inflamación se observan adicionalmente, la inflamación crónica está asociada con fibrosis, que inicialmente es pericelular y puede progresar para causar la fibrosis y la cirrosis. Por tanto, los dos componentes de la evaluación histológica son la actividad de la enfermedad. (puntaje en esteatosis, hinchazón e inflamación lobulillar) y estadio de fibrosis. Los enfoques modernos de la multiómica confirman la relevancia de las observaciones histológicas al demostrar correlación entre predictores genéticos de progresión y evaluación histológica. (Ipsen, 2018).

La patogenia de EHGNA es multifactorial y se han implicado varias alteraciones sistémicas. A la agresión primaria del exceso de lípidos le siguen las contribuciones variables de los conductores patógenos, como lipotoxicidad y activación del sistema inmunológico, y modificadores, como susceptibilidades genéticas, alcohol y disbiosis. Un concepto clave es la presencia de un perturbado estado de equilibrio energético sistémico, caracterizado por un

excedente de sustrato, predominantemente carbohidratos y ácidos grasos. Las principales fuentes de aumento de la entrega de ácidos grasos al hígado son la liberación de adipocitos (que representan aproximadamente el 60%), conversión de carbohidratos dentro el hígado (lipogénesis de novo, 26%) y el exceso de la ingesta dietética (14%). Los modelos han dilucidado el papel de varias clases de lípidos en toxicidad hepatocelular, daño hepático e inflamación. Entre estos, predominantemente el palmitato, el glicerofosfolípido, el colesterol libre, los esfingolípidos (incluidas las ceramidas) y el 1-fosfato de esfingosina (S1P) están bien estudiados, aunque otras clases de lípidos y sus vías biosintéticas también están aumentados. Los lípidos tóxicos se acumulan y provocan lesiones en hepatocitos, así como en células hepáticas no parenquimatosas. Varios factores extrahepáticos, como la disbiosis intestinal y adipocinas, modulan la exposición lipotóxica al hígado y posterior lesión e inflamación, con variables contribuciones a través de individuos y diferentes etapas de patología de la enfermedad. (Ibrahim, 2018).

La prevalencia anual de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en 2019 fue de 463 millones de adultos en todo el mundo, y se estima que aumentará a más de 700 millones en 2045. Con el tiempo, la diabetes afecta los vasos de los órganos principales como el corazón, los riñones, la vejiga, los ojos, los nervios y el hígado. Un control deficiente de la glucemia en pacientes con DM2 se asocia con un mayor riesgo de enfermedad del hígado graso no alcohólico y la resistencia a la insulina magnificada en la EHGNA, generalmente en presencia de síndrome metabólico aumenta la diabetes y el riesgo cardiovascular (Saeedi, 2019).

En cuanto a la fisiopatología de la enfermedad, un mal funcionamiento de los bucles de retroalimentación entre la acción de la insulina y la secreción de insulina dan como resultado niveles de glucosa en sangre anormalmente altos. En el caso de la disfunción de las células β , la secreción de insulina se reduce, lo que limita la capacidad del cuerpo para mantener fisiológicamente niveles de glucosa. Por otro lado, la insulinoresistencia contribuye a aumentar la producción de glucosa en el hígado y disminución de la captación de glucosa tanto en el músculo, el hígado y el tejido adiposo. Incluso si ambos procesos tienen lugar temprano en la patogenia y contribuyen al desarrollo de la enfermedad, la disfunción de las células β suele ser más severa. Sin embargo, cuando están presentes tanto la disfunción de las células β como la

insulinorresistencia, la hiperglucemia es amplificada conduciendo a la progresión de DM tipo 2. Para salvaguardar la función adecuada de las células β , se debe garantizar la integridad celular y los mecanismos y las vías implicadas en la fisiología de las células β deben estar estrictamente reguladas. (Christensen, 2019).

Las células β son responsables de la producción de insulina, que se sintetiza como pre-proinsulina. En el proceso de maduración, la pre-proinsulina sufre una modificación conformacional llevada a cabo con la ayuda de varias proteínas en el retículo endoplásmico, la cual luego se transloca al aparato de Golgi, entrando en vesículas secretoras inmaduras y se escinde en péptido C e insulina. La liberación de insulina se desencadena principalmente por una respuesta a altas concentraciones de glucosa; algunos otros factores también pueden inducir la liberación de insulina, como aminoácidos, ácidos grasos y hormonas. Cuando aumentan los niveles de glucosa circulante, las células β absorben glucosa principalmente a través del transportador de glucosa 2 (GLUT2), una proteína transportadora de solutos que también funciona como sensor de glucosa para las células β , esto conduce a la despolarización de la membrana y apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje, permitiendo que Ca^{2+} ingrese a la celda. La disfunción de las células β se ha asociado tradicionalmente con la muerte de las células β . Sin embargo, recientemente se sugiere que la disfunción de las células β en DM Tipo 2 podría deberse a una red más compleja de interacciones entre el medio ambiente y diferentes vías moleculares implicadas en la biología celular. (Yamamoto, 2019).

Las células β , debido a diferencias en su susceptibilidad genética, están sujetos a presiones tóxicas, incluida la inflamación, estrés inflamatorio, estrés metabólico / oxidativo, estrés amiloide, conduciendo finalmente a una pérdida de la integridad del islote. De hecho, la lipotoxicidad, la glucotoxicidad y la glucolipototoxicidad que ocurren en la obesidad, inducen estrés metabólico y oxidativo que conduce al daño de las células β . Además, los niveles elevados sostenidos de glucosa aumentan la biosíntesis de proinsulina y los islotes polipéptidos amiloides (IAAP) en las células β , lo que lleva a la acumulación de insulina e IAAP mal plegadas y el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno mediadas por el plegamiento de proteínas oxidativas. Estos efectos alteran la movilización fisiológica del Ca^{2+} y favorecen las señales proapoptóticas, proinsulina, la degradación del ARNm e induce la

liberación de interleucina (IL) -1 β que recluta macrófagos e incrementa la inflamación local de los islotes. (Liu, 2018).

La relación recíproca entre DM2 y EHGNA es probablemente uno de los mayores desafíos para los médicos que tratan a estos pacientes. En la EHGNA, la resistencia a la insulina, un estado bien conocido de DM2, afecta el músculo, el hígado y el tejido adiposo. La glucotoxicidad y la lipotoxicidad están fuertemente asociadas y contribuyen juntas a exacerbar la insulinoresistencia y la alteración de la secreción de insulina (Zafir B, 2017).

El aumento de la adiposidad a menudo está presente en EHGNA y DM tipo 2, y está asociado con la disfunción y resistencia a la insulina de los adipocitos. Esto conduce a un exceso de ácidos grasos libres liberados a la circulación y, finalmente, a una absorción excesiva de grasa por parte del hígado, páncreas y músculos esqueléticos, convirtiéndose en un círculo vicioso. La lipotoxicidad está fuertemente correlacionada con la insulinoresistencia periférica, la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática, que conducen a hiperglucemia, disfunción de las células beta pancreáticas y alteraciones en la secreción de insulina (Radaelli, 2018).

Los hepatocitos y adipocitos se encuentran en estrecha yuxtaposición con células inmunes, células estrelladas hepáticas, células de Kupffer, células endoteliales y macrófagos donde tienen lugar las vías de señalización bioquímica, activadas por la obesidad y una dieta alta en grasas. Esta vía subyace a la inflamación crónica de bajo grado presente en la esteatosis hepática, también sostenida por un alto nivel de citocinas proinflamatorias (Tang A, 2019). La glucotoxicidad, una condición crónica en la DM2, causa resistencia a la insulina inducida por la glucosa, disfunción celular y una serie de alteraciones metabólicas. Individualmente, la fructosa y la sacarosa se consideran lipotóxicas para la actividad de los hepatocitos, porque se ha demostrado que mejoran la lipogénesis de novo y la acumulación de grasa ectópica (Gastaldelli, 2019).

Actualmente el screening de EHGNA en la población general no se encuentra indicado, pero en sujetos con obesidad o síndrome metabólico, el screening con ecografía y/o pruebas de laboratorio debería ser parte de la evaluación de rutina (LaBrecque DR, 2014).

En lo referente al manejo, este se basa en 3 pilares: modificación de estilo de vida, manejo de los componentes del síndrome metabólico y farmacoterapia dirigida específicamente a la esteatohepatitis no alcohólica, es en este último punto donde se presenta la mayor dificultad en el manejo pues no disponemos de una terapia farmacológica eficaz para manejar esta patología, actualmente el uso de Vitamina E y de pioglitazona se presentan como alternativas de manejo, pero distan mucho de ser ideales (LaBrecque DE, 2014).

El incremento en la prevalencia de esta enfermedad y el impacto que tiene en la salud pública deben motivarnos a difundir más el conocimiento con respecto a esta, tanto en médicos como en la población, y dada su relación con el síndrome metabólico motivando estilos de vida saludable, así como a estimular la producción científica en torno a este problema.

III. MATERIAL Y MÉTODO:

3.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Tipo de estudio:

El estudio será analítico, observacional, de casos y controles, retrospectivo.

Diseño Específico:

G1 O ₁		
	P	NR
G2 O ₁		

P: Población

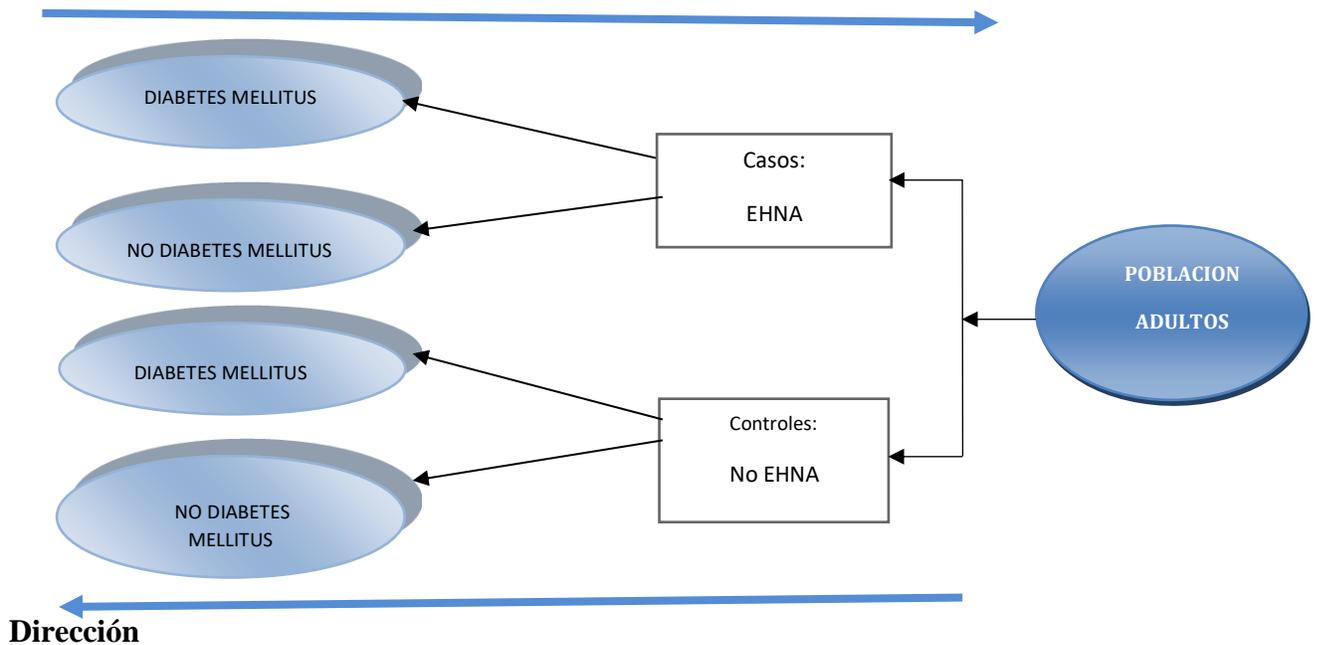
G1: EHNA

G2: No EHNA

O₁: Diabetes mellitus

ESQUEMA DEL DISEÑO

Tiempo



3.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

Población diana o Universo:

Pacientes ambulatorios atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, Nuevo Chimbote, durante el período Junio – Agosto 2021.

Poblaciones de Estudio:

Pacientes ambulatorios atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, Nuevo Chimbote, durante el período Junio – Agosto 2021 que cumplan con los siguientes criterios de selección:

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión (Casos):

- Pacientes con EHGNA.
- Pacientes de ambos sexos.

- Pacientes mayores de 15 años.
- Pacientes con historias clínicas completas.

Criterios de Inclusión (Controles):

- Pacientes sin EHGNA.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de 15 años.
- Pacientes con historias clínicas completas.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con cirrosis hepática.
- Pacientes con hepatocarcinoma.
- Pacientes con metástasis hepática.
- Pacientes con pancreatitis crónica.
- Pacientes con quiste hidatídico.
- Pacientes en tratamiento con antirretrovirales.
- Pacientes con hipotiroidismo.
- Pacientes con historia de ingesta de bebidas alcohólicas

Muestra:

Unidad de Análisis

Estuvo constituido por cada paciente ambulatorio atendido en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante el período Junio – Agosto 2021 y que cumplió con los siguientes criterios de selección.

Unidad de Muestreo

Estuvo constituido por cada paciente ambulatorio atendido en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante el período Junio – Agosto 2021 y que cumplió con los siguientes criterios de selección.

Tipo de muestreo:

- Aleatorio simple.

Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para estudios de casos y controles (Soto A, 2020).

$$n_c = \frac{(p_1 \cdot q_1 + p_2 \cdot q_2) \cdot (Z_\alpha + Z_\beta)^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

p_1 = Proporción de casos expuestos al factor de riesgo.

p_2 = Proporción de controles expuestos al factor de riesgo.

r = Razón de número de controles por caso

n = Número de casos

d = Valor nulo de las diferencias en proporciones = $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_\beta = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.49$ (Ref. Ayala C, 2020)

$P_2 = 0.32$ (Ref. Ayala C, 2020)

R: 1

Reemplazando los valores, se tiene: $n = 125$

CASOS: (Esteatosis hepática no alcohólica) = 125 pacientes

CONTROLES: (No esteatosis hepática no alcohólica) = 125 pacientes.

Al ser un estudio de tipo retrospectivo marcamos la pauta de que los casos del presente estudio fueron casos prevalentes.

3.3. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLE

VARIABLE INDEPENDIENTE	DIMENSIÓN	TIPO	ESCALA	INDICADORES	CRITERIO
Hígado graso no alcohólico	Analítica	Cualitativa	Nominal	Ecografía abdominal (En nuestro medio no se realiza biopsia hepática).	Si – No
DEPENDIENTE: Diabetes mellitus	Clínica	Cualitativa	Ordinal	Glucemia Hemoglobina glucosilada	Si – No
INTERVINIENTES					
Hipertensión arterial	Clínica	Cualitativa	Nominal	Presión arterial	Si - No
Obesidad	Clínica	Cualitativa	Nominal	Índice de masa corporal	Si – No
Anemia	Clínica	Cualitativa	Nominal	Hemoglobina	Si – No
Dislipidemias	Clínica	Cualitativa	Nominal	Perfil lipídico	Si – No

Hígado graso no alcohólico: Fue definida por dos criterios diagnósticos: evidencia de cambios grasos con hepatitis lobular y ausencia de alcoholismo. En la ecografía, se identifican estos grados de acuerdo a la ecogenicidad, y se clasifican en: normal, aumento ligero, aumento moderado, aumento marcado y atenuación del haz sonoro; que se correlacionan con los grados anatomopatológicos respectivamente (Estes C, 2018).

Si bien es cierto que la prueba de elección o Gold estándar continúa siendo la biopsia hepática ésta es una prueba muy invasiva, es por ello que las técnicas de imagen (Ultrasonido o ecografía) y las serológicas permiten una evaluación incruenta en estos pacientes, y por lo tanto un mejor estudio de estos. Tengamos en cuenta que en las pruebas bioquímicas hasta un 80% de pacientes con EHGNA tienen las pruebas de función hepática normales (es por ello que en el presente estudio no las traeremos a consideración). La Ecografía Abdominal es considerada como la técnica de elección ya que evalúa la presencia de esteatosis con una sensibilidad próxima al 90%, y sobre todo es accesible para nuestro sistema de salud (en nuestro medio no se realiza biopsia hepática) (Verónica M, 2013).

Diabetes mellitus:

1. Glicemia ≥ 200 mg/dl en cualquier momento del día asociada a síntomas clásicos.
2. Dos o más glicemias en ayuna ≥ 126 mg/ dl.
3. Respuesta a la sobrecarga a la glucosa alterada a los 120 minutos ≥ 200 mg/dl.
4. Hemoglobina glicosilada $\geq 6.5\%$ (Marques C, 2019).

Criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) son los que se usarán.

3.4. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS.

Ingresaron al estudio los pacientes atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante el período Junio – Agosto 2021, y que cumplieron con los siguientes criterios de selección; se solicitó la autorización en el departamento académico correspondiente desde donde se obtuvieron los números de historias clínicas para luego proceder a:

1. Realizar la captación de las historias clínicas de los pacientes de cada grupo de estudio, por muestreo aleatorio simple, según los resultados de los hallazgos del informe de la ecografía abdominal.
2. Recoger los datos pertinentes correspondientes a los hallazgos registrados en la historia clínica para definir la presencia o ausencia de diabetes mellitus en función de los hallazgos de la ecografía abdominal; las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos (Anexo1).

3. Se realizó el pareamiento de los casos con los controles en función del género y la edad.

3.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Procesamiento y análisis de la información:

El registro de datos que fueron consignados en las correspondientes hojas de recolección fueron procesados utilizando el paquete estadístico IBM V SPSS 25.

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias de las variables cualitativas y medidas de centralización y de dispersión de las variables cuantitativas.

Estadística Analítica:

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi Cuadrado (X^2) para variables cualitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo de estudio:

Por ser un diseño de casos y controles; se obtuvo el odds ratio (OR) que ofreció la diabetes mellitus respecto al hígado graso no alcohólico. Se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón y de la Universidad Nacional del Santa. Debido a que fue un estudio de casos y controles en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; y se mantuvo en reserva la identidad de los pacientes tanto durante la recolección, como durante el procesamiento de la base de datos, protegiendo siempre la identidad de los pacientes partiendo desde el hecho que no se recolectaron datos que los pudieran exponer o identificar, se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23) (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, 2011) y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA) (Ley general de salud, 2012).

IV.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

4.1. RESULTADOS

Tabla N° 01: Características de los pacientes atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante el período Junio – Agosto 2021:

Variables intervinientes	EHNA (n=125)	No EHNA (n=125)	OR (IC 95%)	Valor p
Edad:	50.8 +/- 6.12	49.9 +/- 7.1	NA	0.24
Sexo:				
Masculino	71 (57%)	66 (53%)	OR : 1.17	0.21
Femenino	54 (43%)	59 (47%)	(IC 95% 0.8 – 1.7)	
Hipertensión arterial:				
Si	19 (15%)	14 (11%)	OR 1.42	0.75
No	106 (85%)	111 (89%)	(IC 95% 0.8 – 1.8)	
Obesidad:				
Si	44 (35%)	26 (21%)	OR 1.97	0.028
No	83 (65%)	97 (79%)	(IC 95% 1.3 – 3.4)	
Anemia:				
Si	17 (14%)	13 (10%)	OR 1.35	0.65
No	108 (86%)	112 (90%)	(IC 95% 0.7 – 1.9)	
Dislipidemias:				
Si	49 (39%)	29 (23%)	OR 2.13	0.032
No	76 (61%)	96 (77%)	(IC 95% 1.5– 3.5)	

FUENTE: Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón - Fichas de recolección: 2021.

Tabla N° 02: Frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón período Junio – Agosto 2021:

EHNA	Diabetes mellitus		Total
	Si	No	
Si	26 (21%)	99 (79%)	125 (100%)

FUENTE: Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón - Fichas de recolección: 2021.

La frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica fue de $26/125 = 21\%$.

Gráfico N° 01: Frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón período Junio – Agosto 2021:

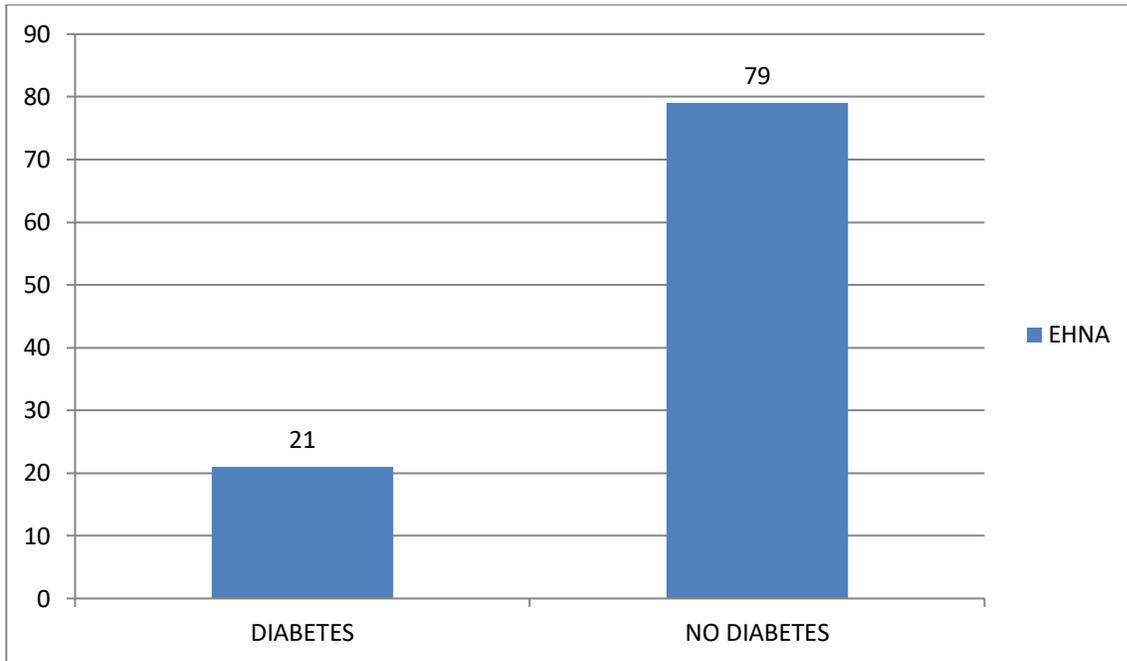


Tabla N° 03: Frecuencia de diabetes mellitus en pacientes sin esteatosis hepática no alcohólica en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón período Junio – Agosto 2021:

EHNA	Diabetes mellitus		Total
	Si	No	
No	13 (10%)	112 (90%)	125 (100%)

FUENTE: Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón - Fichas de recolección: 2021.

La frecuencia de diabetes mellitus en pacientes sin esteatosis hepática no alcohólica fue de $13/125 = 10\%$.

Gráfico N° 02: Frecuencia de diabetes mellitus en pacientes sin esteatosis hepática no alcohólica en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón período Junio – Agosto 2021:

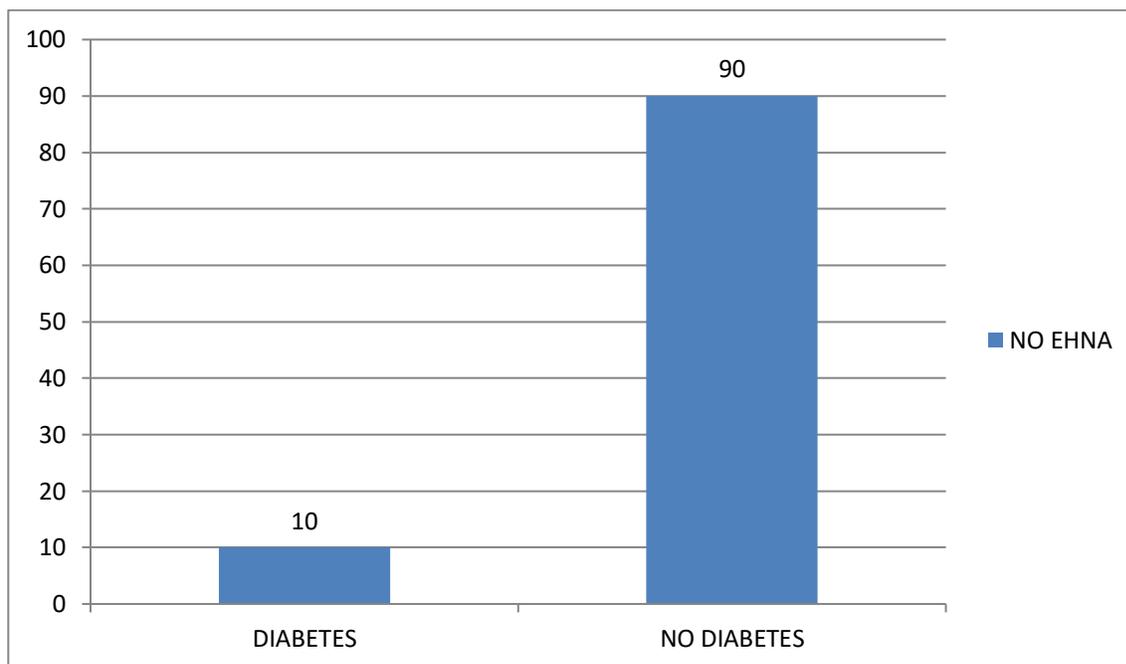


Tabla N° 4: Diabetes mellitus como factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón período Junio – Agosto 2021:

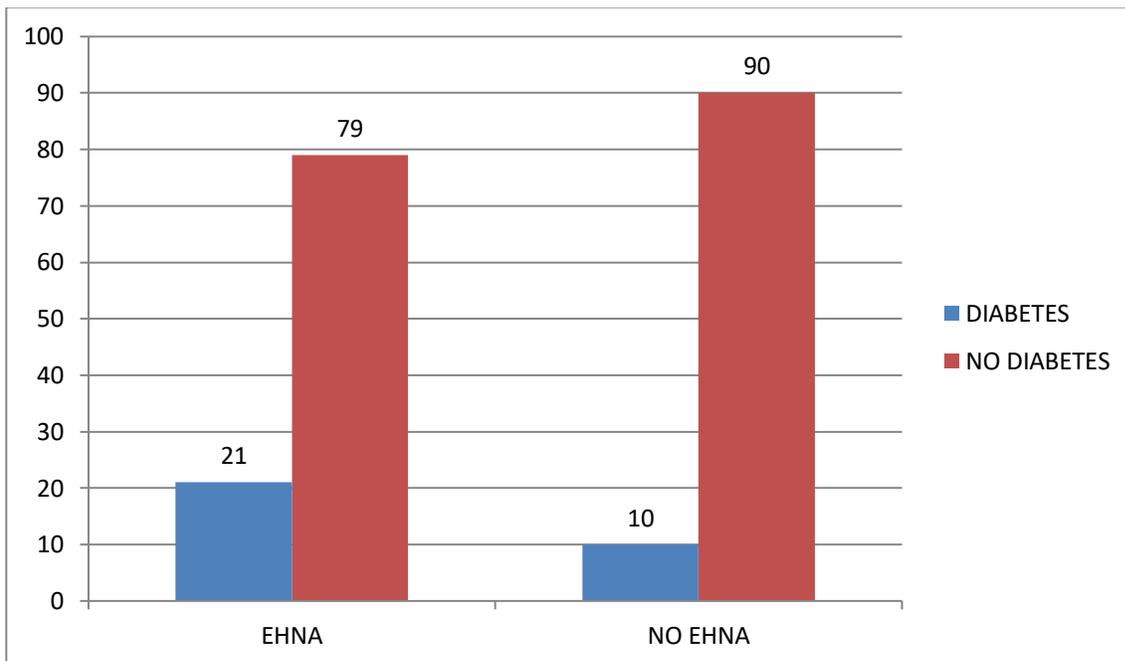
Diabetes mellitus	EHNA		Total
	Si	No	
Si	26 (21%)	13 (10%)	39
No	99 (79%)	112 (90%)	211
Total	125 (100%)	125 (100%)	250

FUENTE: Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón - Fichas de recolección: 2021.

- Chi cuadrado: 5.2
- $p < 0.05$.
- Odds ratio: 2.26
- Intervalo de confianza al 95%: (1.4 –3.8)

Respecto a la influencia de diabetes mellitus y el riesgo de EHNA, se documenta efecto de riesgo a nivel muestral con un odds ratio > 1 ; expresa esta misma asociación a nivel poblacional con un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de esta tendencia al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 5%.

Gráfico N° 03: Diabetes mellitus como factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón período Junio – Agosto 2021:



4.2. DISCUSIÓN:

La relación recíproca entre DM2 y EHGNA es probablemente uno de los mayores desafíos para los médicos que tratan a estos pacientes. En la EHGNA, la resistencia a la insulina, un estado bien conocido de DM2, afecta el músculo, el hígado y el tejido adiposo. La glucotoxicidad y la lipotoxicidad están fuertemente asociadas y contribuyen juntas a exacerbar la insulinoresistencia y la alteración de la secreción de insulina (Zafir B, 2017). El aumento de la adiposidad menudo está presente en EHGNA y DM2, y está asociado con la disfunción y resistencia a la insulina de los adipocitos. Esto conduce a un exceso de ácidos grasos libres liberados a la circulación y, finalmente, a una absorción excesiva de grasa por parte del hígado, páncreas y músculos esqueléticos, convirtiéndose en un círculo vicioso. La lipotoxicidad está fuertemente correlacionada con la insulinoresistencia periférica, la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática, que conducen a hiperglucemia, disfunción de las células beta pancreáticas y alteraciones en la secreción de insulina (Radaelli, 2018).

En la Tabla N° 1 se comparan a las variables intervinientes como edad, género, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemias y anemia sin verificar diferencias significativas respecto a estas características entre el grupo con o sin esteatosis hepática no alcohólica, excepto para las condiciones obesidad y dislipidemia; estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por Strey C, et al en Norteamérica en el 2018 Tokita Y, et al en Japón en el 2017; quienes también registran diferencia significativa respecto a las variables obesidad y dislipidemia entre los pacientes con o sin esteatosis hepática no alcohólica.

En la Tabla 2 verificamos la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, observando que solo el 21% de pacientes en este grupo presentaron esta patología endocrinológica. En la Tabla 3 por otra parte se verifica la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de pacientes sin esteatosis hepática no alcohólica encontrando que solo el 10% presentó este trastorno del metabolismo de la glucosa.

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de Strey C, et al en Norteamérica en el 2018 evaluaron el efecto de la diabetes mellitus tipo 2 y la terapia con insulina sobre la

enfermedad del hígado graso no alcohólico; en 219 pacientes; en el análisis multivariado, diabetes tipo 2 mellitus fue un factor de riesgo independiente de esteatosis grave (RR = 2,04, p = 0,023); la terapia con insulina se asoció significativamente con esteatohepatitis no alcohólica (RR = 1,89, p = 0,001) (Strey C, 2018).

También consideramos relevantes los hallazgos de Tokita Y, et al en Japón en el 2017 investigaron si la EHGNA podría predecir el riesgo de DM2 en el futuro en una población japonesa en 1.544 hombres y 864 mujeres; la incidencia de diabetes en el grupo de hígado graso fue del 12,5% (29/232) en hombres y del 26,3% (10/38) en mujeres, mientras que la incidencia de en el grupo sin hígado graso fue del 2,5% (34/1312). en hombres y 1,8% (15/826) en mujeres. (Tokita Y, 2017).

En la Tabla 4 se analiza la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática no alcohólica; verificando a través de la prueba chi cuadrado una tendencia de riesgo significativo siendo esta tendencia suficiente para extrapolar esta conclusión a toda la población; encontrando un odds ratio de 2.26, con un intervalo de confianza significativo, lo que permite afirmar que la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica en pacientes adultos.

Hacemos mención a lo encontrado por Dash N, et al en Reino Unido en el 2017 evaluaron la prevalencia de EHGNA en pacientes con diabetes mellitus tipo 2; se incluyeron 17 estudios en los que participaron 10897 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hígado graso no alcohólico; la prevalencia general de EHGNA en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue del 54% (IC del 95%, 45% - 64%) (Dash N, 2017).

Finalmente se describen los hallazgos registrados por Mantovani A, et al en Norteamérica en el 2018 cuantificaron la magnitud de la asociación entre EHGNA y riesgo de diabetes incidente en un total de 19 estudios observacionales con 296,439 personas; encontrando que los pacientes con EHGNA tenían un mayor riesgo de incidencia de diabetes que aquellos sin EHGNA (OR: 2,22; IC del 95%: 1,84-2,60; I² = 79,2%) (Mantovani A, 2018).

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

1.-Las frecuencias de obesidad y dislipidemia fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica que en el grupo sin esteatosis hepática no alcohólica ($p < 0.05$).

2.-La frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica fue de 21%.

3.-La frecuencia de diabetes mellitus en pacientes sin esteatosis hepática no alcohólica fue de 10%.

4.-La diabetes mellitus es factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica con un odds ratio de 2.26 el cual fue significativo ($p < 0.05$).

5.2. RECOMENDACIONES

1.-Es necesario considerar las tendencias registrados en nuestro análisis con miras a desarrollar estrategias de vigilancia epidemiológica y prevención primaria a fin de reducir la incidencia y prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica.

2.-Es pertinente desarrollar nuevos estudios prospectivos, analíticos y de carácter multicéntrico con la finalidad de corroborar si los hallazgos encontrados en nuestra muestra pueden extrapolarse a toda la población de pacientes adultos de nuestra localidad.

3.-Es conveniente explorar y contrastar otras características tales como variables epidemiológicas, sociodemográficas, clínicas y analíticas que puedan estar relacionadas con la aparición de esteatosis hepática no alcohólica, integrando la información que ellas proporcionan a través de escalas predictoras.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ayala C. Diabetes mellitus tipo 2 como factor asociado a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del hospital nacional Hipólito Unanue, periodo julio 2017 – julio 2018. Tesis. Perú. 2020.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. (2018) The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 67:328-357.
- Christensen, A.A.; Gannon, M. (2019). The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Curr. Diabetes Rep.* 19.
- Correa-Carhuachin KV, Manayalle-Torres CM, León-Jiménez FE, Díaz-Vélez C, Cubas-Benavides F. Conocimiento sobre hígado graso no alcohólico en médicos generales de dos distritos de Chiclayo, Perú, durante el 2012. *Rev Gastroenterol Peru.* 2014;34(1):29-32.
- Dash N. (2017) Type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* Winter; 10(1): S1–S7.
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
- Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. (2018) Modeling the epidemic of non- alcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 67:123-133.

- Gastaldelli A (2019). From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP Rep* 1:312–328.
- Ibrahim, S. (2018). Non-alcoholic steatohepatitis pathogenesis: sublethal hepatocyte injury as a driver of liver inflammation. *Gut* 67:963-972.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática (2015). Perú, Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2014. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática.
- International Diabetes Federation (2014). Key findings 2014, disponible en línea. Bruselas. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014> Fecha de visita: 04 de noviembre de 2015.
- Ipsen, D. (2018). Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci* 75:3313-3327.
- LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Nonalcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(6):467-73.
- Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2012.
- Li Y, Wang J, Tang Y, Han X, Liu B, Hu H, et al. (2017) Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes in Chinese population: Evidence from the Dongfeng-Tongji cohort study. *PLoS ONE* 12(3): e0174291
- Liu, M.; Weiss, M.A.; Arunagiri, A.; Yong, J.; Rege, N.; Sun, J.; Haataja, L.; Kaufman, R.J.; Arvan, P. (2018). Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein. *Diabetes Obes. Metab*, 20 (2), 28–50.

- Mantovani A. (2018). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 41(2): 372-382.
- Marques C. (2019) Nonalcoholic Fatty Liver Disease Risk Factors in Latin American Populations: Current Scenario and Perspectives. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 13(2):39-42.
- Noureddin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim IK, Alkhoury N (2018). NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am J Gastroenterol* 113:1649-1659.
- Organización Mundial de la Salud (2014). Global status report on noncommunicable diseases 2014, disponible en línea. Ginebra. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/ncdstatus-report-2014/en/> Fecha de visita: 04 de noviembre de 2015.
- Radaelli M, Martucci F, Perra S, Accornero S, Castoldi G, Lattuada G, Manzoni G (2018) NAFLD/NASH in patients with type 2 diabetes and related treatment options. *J Endocrinol Invest* 41:509–521. 13
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, (2019) IDF Diabetes Atlas Committee: Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 157: (107843).
- Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina CA (2015). Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study, disponible en línea. *British Medical Journal Open Diabetes Research and Care*, 3(1):e000110. Disponible en: <http://drc.bmj.com/content/3/1/e000110> Fecha de visita: 04 de noviembre de 2015.

Sherif Z, Saeed A, Ghavimi S, Nouraie SM, Laiyemo AO, Brim H, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and perspectives on US minority populations. *Dig Dis Sci.* 2016;61(5):1214-25.

Sociedad Peruana de Endocrinología (2008). Definición y Diagnóstico. En: Guía Peruana de Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, disponible en línea. 1ra. edición. Lima: Mujica y Asociados S.A.C. p. 11-17. Disponible en: <http://www.endocrinoperu.org/pdf/Guia%20Peruana%20de%20Diagnostico%20Control%20y%20Tratamiento%20de%20la%20Diabetes%20Mellitus%202008.pdf> Fecha de visita: 04 de marzo de 2015.

Soto A. CASE-CONTROL STUDIES. *Rev. Fac. Med. Hum.* 2020;20(1):138-143.

Strey C. (2018) Impact of Diabetes Mellitus and Insulin on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Morbidly Obese *Ann Hepatol* 17 (4)

Tang A, Hallouch O, Chernyak V, Kamaya A and Sirlin C. (2018) Epidemiology of hepatocellular carcinoma: Target population for surveillance and diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 43:13–25.

Tagle M, Poggi L, Ferrari N, Siu H, Aguinagac M, Luna E, (2008). Hallazgos clínicos, bioquímicos y de histología hepática en adultos peruanos con sobrepeso y obesos: primer estudio prospectivo nacional. *Rev gastroenterol Peru [Internet]* 28(4):323-31.

Tokita Y. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes in Middle-aged Japanese Men and Women. *Intern Med.* 2017; 56(7): 763–771.

Verónica Martín Domínguez, Rosario González Casas, Jorge Mendoza Jiménez-Ridruejo, Luisa García Buey y Ricardo Moreno-Otero. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* Vol. 105, N.º 7, pp. 409-420, 2013.

Yamamoto, W.R.; Bone, R.N.; Sohn, P.; Syed, F.; Reissaus, C.A.; Mosley, A.L.; Wijeratne, A.B.; True, J.D.; Tong, X.; Kono, T.; et al. (2019). Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murine pancreatic beta cell. *J. Biol. Chem.* 294, 168–181.

Younossi Z. (2018) The epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* (Hoboken) 11:92-94.

Younossi Z, Stepanova M, Younossi Y, Golabi P, Mishra A, Rafiq N, et al. (2020) Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut* 69:564-568.

Zafir B. (2017) Atherogenesis, coronary heart disease and insulin resistance syndrome in diabetes. In: *International Textbook of diabetes mellitus*. DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P and Alberti KGMM (eds). John Wiley & Sons, Ltd., West Sussex 1031-1045.

VII. ANEXOS

ANEXO N° 01

Diabetes mellitus como factor de riesgo para hígado graso no alcohólico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón.

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N°

- DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____ años

1.3. Hipertensión arterial : Si () No ()

1.4 Dislipidemias : Si () No ()

1.5 Obesidad : Si () No ()

1.6. Anemia : Si () No ()

1.7 Sexo : _____

- DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE:

Hígado graso no alcohólico: Si () No ()

Grado: _____

III. DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE:

Diabetes mellitus: Si () No ()

INDICADORES:

Diabetes mellitus:

1. Glicemia ≥ 200 mg/dl en cualquier momento del día asociada a síntomas clásicos.
2. Dos o más glicemias en ayuna ≥ 126 mg/ dl.
3. Respuesta a la sobrecarga a la glucosa alterada a los 120 minutos ≥ 200 mg/dl.
4. Hemoglobina glicosilada $\geq 6.5\%$ (Marques C, 2019).

Criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) son los que se usarán.

Hígado graso no alcohólico:

En la ecografía, se identifican estos grados de acuerdo a la ecogenicidad, y se clasifican en: normal, aumento ligero, aumento moderado, aumento marcado y atenuación del haz sonoro; que se correlacionan con los grados anatomopatológicos respectivamente (Estes C, 2018).

La Ecografía Abdominal es considerada como la técnica de elección ya que evalúa la presencia de esteatosis con una sensibilidad próxima al 90%, y sobre todo es accesible para nuestro sistema de salud (en nuestro medio no se realiza biopsia hepática “Gold Standard”) (Verónica M, 2013).