



**INFORME DEL PROYECTO DE
INVESTIGACION PARA TITULACION DE
GRADO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MEDICINA**

**PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

**ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y SU RELACION
CON LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**AUTOR:
CASTELLANO PORRAS ANTONI JORDI**

**TUTOR:
DRA. VANESSA CEDEÑO ZAVALU**

**MANTA - MANABI - ECUADOR
2024**

| | | |
|---|---|------------------------------|
|  Uleam UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO DE MANABÍ | NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A). | CÓDIGO: PAT-04-F-004 |
| | PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR | REVISIÓN: 1 Página 1 de 1 |

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante **CASTELLANO PORRAS ANTONI JORDI** legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2024-2025 (2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHOLICA Y SU RELACION CON DIABETES MELLITUS TIPO2"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

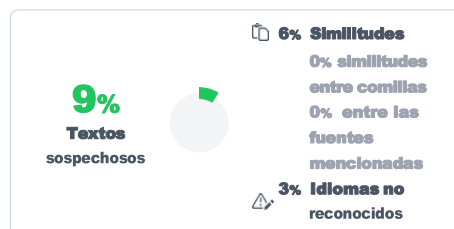
Manta, 19 de diciembre de 2024.

Lo certifico,



Dra. Vanessa Monserrate Cedeño Zavalu
Docente Tutor(a)

1.4ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y SU RELACION CON LA DIABETES MELLITUS TIPO 2-General



Nombre del documento: 1.4ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y SU RELACION CON LA DIABETES MELLITUS TIPO 2-General.docx
ID del documento: 4b406d7274e543ed6ecbb0a5b5cb5796073d4c01
Tamaño del documento original: 111,71 KB
Autores: []

Depositante: VANESSA CEDEÑO ZAVALU
Fecha de depósito: 23/12/2024
Tipo de carga: interface
fecha de fin de análisis: 23/12/2024

Número de palabras: 9229
Número de caracteres: 61.107

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes principales detectadas

| N° | Descripciones | Similitudes | Ubicaciones | Datos adicionales |
|----|---|-------------|-------------|--|
| 1 | OBESIDAD Y SUS EFECTOS SOBRE LA SALUD CARDIOVASCULAR EN PACI... #d1519f El documento proviene de mi grupo | 2% | | Palabras idénticas: 2% (164 palabras) |
| 2 | repositorio.uta.edu.ec https://repositorio.uta.edu.ec:8443/jspui/bitstream/123456789/38903/1/Quishpe Pullupaxi Bélgica... 1 fuente similar | 2% | | Palabras idénticas: 2% (171 palabras) |
| 3 | repositorio.uta.edu.ec https://repositorio.uta.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/38903/1/Quishpe Pullupaxi Bélgica Silv... 1 fuente similar | 2% | | Palabras idénticas: 2% (171 palabras) |
| 4 | Optimización de Findrisk como herramienta de prevención de diabetes ... #096730 El documento proviene de mi grupo | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (58 palabras) |
| 5 | dspace-urp.metabuscador.org https://dspace-urp.metabuscador.org/bitstreams/7588dd4b-f510-458b-ab43-355b267b955e/dow... | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (30 palabras) |

Fuentes con similitudes fortuitas

| N° | Descripciones | Similitudes | Ubicaciones | Datos adicionales |
|----|--|-------------|-------------|--|
| 1 | repositorio.uns.edu.pe http://repositorio.uns.edu.pe/bitstream/20.500.14278/3904/1/52418.pdf | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (39 palabras) |
| 2 | www.doi.org https://www.doi.org/10.1016/S0300-2896(05)70765-1 | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (18 palabras) |
| 3 | saludconciencia.com.ar https://saludconciencia.com.ar/index.php/scc/article/download/53/60 | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (20 palabras) |
| 4 | dspace.umh.es https://dspace.umh.es/bitstream/11000/25557/1/ALEO ROSELLÓ, ANA.pdf | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (15 palabras) |
| 5 | repositorio.urp.edu.pe https://repositorio.urp.edu.pe/bitstreams/d7b455b0-21e0-4cdf-8ba2-2835368e7c16/download | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (10 palabras) |

Declaración de Autoría

Yo, **CASTELLANO PORRAS ANTONI JORDI** declaro que este proyecto de investigación titulado **“ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHOLICA Y SU RELACION CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”** es de mi exclusiva autoría, dando certeza que todas las ideas y contenidos son originales, salvo aquellas fuentes debidamente citadas, y se garantiza que no se ha cometido plagio ni se han utilizado recursos no autorizados.

Manta, 19 de diciembre del 2024

AUTOR:

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and lines, positioned above a horizontal line.

Castellano Porras Antoni Jordi

C.I. 3040012852

DEDICATORIA

A dios, por ser mi luz en los momentos de oscuridad, por ser guía en los momentos de incertidumbre, por ser mi refugio y la fuerza que me sostuvo cuando sentí que no podía continuar.

A mis padres, por el amor infinito brindado, por el sacrificio silencioso y apoyo constante en cada una de las etapas cruzadas en esta carrera. Gracias por ser mi pilar fundamental para la proyección de mis sueños, por ser mi mayor fuente de inspiración, por ser las primeras personas en depositar su confianza y creer en mi incluso cuando yo dudaba, por cada consejo, cada abrazo y palabras de aliento que me dieron la fuerza para avanzar cada día.

A Paola gracias por tu amor, paciencia y apoyo en cada momento, por estar a mi lado en las horas más difíciles, en las noches desveladas, por creer en mi a cada momento, por darme fuerzas en cada caída y brindarme consejos cuando me sentí abandonado. Este triunfo también lleva tu nombre.

A mis docentes y tutores, quienes, con paciencia, sabiduría y dedicación, han sembrado en mí el conocimiento y las herramientas necesarias para crecer académica y profesionalmente.

A Isaac, Adriana y Alisson, con quienes compartí noches de desvelo, risas que aliviaron el cansancio y palabras de ánimo cuando el camino parecía interminable. Gracias por brindarme su compañía, amistad, cariño y gracias por demostrarme que las metas compartidas con más dulces al alcanzarse juntos.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento por ser parte fundamental de este logro.

Esta tesis es para ustedes.

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo general analizar la relación entre la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con base en la evidencia científica actual. Para ello, se llevó a cabo una investigación de tipo descriptiva con corte transversal y cualitativa, centrada en la recopilación de información de diferentes fuentes primarias, para ello, se emplearon filtros específicos para limitar las publicaciones a los últimos cinco años (2019-2024), seleccionando solo artículos publicados en español o inglés que abarcaran ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metanálisis. Entre los resultados más significativos de 50 estudios revisados, se señaló que la obesidad y la resistencia a la insulina sirven como factores de riesgo prevalentes y determinantes críticos en la aparición de EHNA y T2DM, exacerbadas por la inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo, además, los mecanismos fisiopatológicos compartidos (como la disfunción mitocondrial hepática, la acumulación de lípidos y la producción de especies reactivas de oxígeno) fomentan una relación bidireccional entre estas enfermedades. En conclusión, se presenta la importancia de las intervenciones en el estilo de vida, como una dieta equilibrada y la actividad física regular, junto con la eficacia de medicamentos como la liraglutida y la pioglitazona para controlar estas afecciones.

Palabras Clave: enfermedad del hígado graso no alcohólico, diabetes mellitus tipo 2, factores de riesgo, tratamiento y mecanismos fisiopatológicos.

ABSTRACT

The general objective of this study was to analyze the relationship between non-alcoholic fatty liver disease (NASH) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on current scientific evidence. To this end, a descriptive, cross-sectional and qualitative research was carried out, focused on the collection of information from different primary sources. For this purpose, specific filters were used to limit publications to the last five years (2019-2024). . , selecting only articles published in Spanish or English that will cover clinical trials, observational studies, systematic reviews and meta-analyses. Among the most significant results of 50 studies reviewed, it was noted that obesity and insulin resistance serve as prevalent risk factors and critical determinants in the onset of NASH and T2DM, exacerbated by chronic low-grade inflammation and oxidative stress. . Furthermore, shared pathophysiological mechanisms (such as hepatic mitochondrial dysfunction, lipid accumulation, and reactive oxygen species production) promote a bidirectional relationship between these diseases. In conclusion, the importance of lifestyle interventions such as a balanced diet and regular physical activity is presented, along with the effectiveness of medications such as liraglutide and pioglitazone in managing these conditions.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, risk factors, treatment and pathophysiological mechanisms.

INDICE

| | |
|---|-----------|
| DEDICATORIA | 2 |
| RESUMEN | 3 |
| ABSTRACT | 4 |
| Título del Proyecto | 7 |
| CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN | 7 |
| 1.1 Planteamiento del problema..... | 7 |
| 1.2 Justificación | 8 |
| 1.1 Objetivos..... | 9 |
| 1.1.1 Objetivo General..... | 9 |
| 1.1.2 Objetivos Específicos..... | 9 |
| CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO | 10 |
| 2.1 Antecedentes..... | 10 |
| 2.2 Marco referencial..... | 11 |
| 2.1.1 Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) | 11 |
| 2.1.2 Diabetes mellitus tipo 2..... | 16 |
| CAPÍTULO 3: MÉTODOLOGIA | 19 |
| 3.1. Tipo de investigación..... | 19 |
| 3.2. Estrategia de búsqueda | 19 |
| 3.3. Muestra | 19 |
| 3.4. Criterios de inclusión..... | 20 |
| 3.5. Criterios de exclusión | 20 |
| 3.6. Selección de estudios..... | 20 |
| 3.7. Extracción de datos | 21 |
| 3.8. Valoración crítica de la calidad científica | 21 |
| 3.9. Plan de análisis de los resultados | 22 |
| CAPÍTULO 4: DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS | 22 |

| | |
|--|-----------|
| 4.1 Descripción de los resultados según los objetivos..... | 22 |
| 4.1.1 Resultados del Objetivo Específico 1: Identificar los factores de riesgo comunes entre la esteatosis hepática no alcohólica y la diabetes mellitus tipo 2 en estudios recientes..... | 22 |
| 4.1.2 Resultados del Objetivo Específico 2: Examinar los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la EHNA con la DM2..... | 25 |
| 4.1.1 Resultados del Objetivo Específico 3: Analizar estrategias de prevención y tratamiento basadas en la evidencia para pacientes con EHNA y DM2..... | 26 |
| <i>CAPITULO V: DISCUSIÓN.....</i> | 30 |
| <i>CONCLUSIONES</i> | 32 |
| <i>RECOMENDACIONES</i> | 33 |
| <i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i> | 34 |

Título del Proyecto

Esteatosis Hepática No Alcohólica Y Su Relación Con La Diabetes Mellitus Tipo 2

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) se define como la acumulación de grasa en los hepatocitos en individuos que no consumen alcohol en cantidades que causen daño hepático y que no presentan otras enfermedades hepáticas (European Association for the Study of the Liver (EASL), 2019). La progresión de la NAFLD es gradual y puede avanzar a esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática, que ocurre en el 25% de los casos, lo que aumenta el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (Younossi, 2019).

La prevalencia global estimada de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es del 24% entre la población general, con las incidencias más altas registradas en Medio Oriente (32%) y Sudamérica (31%). Después de estas regiones se encuentran Asia (27%), Estados Unidos (24%) y Europa (23%) (Younossi, 2019). La prevalencia entre los individuos con obesidad se sitúa en el 75%, mientras que los que tienen diabetes presentan tasas que van del 50% al 75%. Además, la prevalencia en individuos con hipertrigliceridemia varía entre el 20% y el 90%. La incidencia de EHGNA se ha quintuplicado en las últimas décadas y se ha multiplicado por siete entre los adultos jóvenes (Kang et al., 2021).

Los pacientes diagnosticados con EHGNA pueden presentar síntomas como astenia, somnolencia y dolor abdominal en el cuadrante superior. En el examen físico, se pueden observar signos de hepatomegalia, junto con manifestaciones extrahepáticas adicionales, como dolor articular y muscular (Han et al., 2019). Para un diagnóstico preciso, los estudios de imagen son esenciales; la ecografía abdominal es capaz de detectar la esteatosis cuando hay más del 30% de afectación hepática. Sin embargo, los grados menores de esteatosis, la esteatohepatitis y varios estadios de fibrosis pueden no ser discernibles mediante ecografía, que puede diagnosticar la esteatosis moderada a grave con una precisión superior al 90% (Han et al., 2019). El método más

preciso y eficaz para cuantificar la grasa hepática es la resonancia magnética (RM) (Lambrecht & Tacke, 2020).

La coexistencia de la EHGNA y la DM2 produce un efecto sinérgico, con una patogenia que sigue siendo intrincada y no del todo comprendida. Existen factores compartidos, entre ellos modificaciones en el metabolismo de la glucosa, los lípidos, la resistencia a la insulina, la obesidad, la hipertrigliceridemia, la susceptibilidad genética, los factores ambientales y las alteraciones del estilo de vida.

La resistencia a la insulina (RI) es una condición en la cual la insulina no satisface de manera adecuada las células del cuerpo, lo que puede provocar aumento de la glucosa en sangre. (Cantillo et al., 2019). La relación la RI y la EHGNA se inicia por una reacción celular modificada a la insulina, que da lugar a una RI compensatoria. En este escenario, la lipasa sensible a las hormonas promueve la lipólisis, lo que conduce a la liberación de ácidos grasos libres (AGL) en el hígado. Además, la hiperinsulinemia aporta de manera positiva a la gluconeogénesis, reduce la síntesis de glucógeno, aumenta la captación de AGL, modifica el transporte de triglicéridos y suprime la betaoxidación (Cantillo et al., 2019).

Las estrategia para el tratamiento de hígado graso no alcohólico requiere de un proceso de atención integral que abarque modificaciones en el estilo de vida, la adherencia a una dieta equilibrada y la realización de ejercicio físico. Se han investigado los medicamentos que mejoran la sensibilidad a la insulina, como la metformina, la gliclazida, la liraglutida y la pioglitazona, por su eficacia en el tratamiento de la EHGNA, y se ha demostrado que mejoran las características histológicas del hígado. No obstante, todavía se necesitan más pruebas en esta área (Forouhi & Wareham, 2019).

1.2 Justificación

El estudio de la asociación entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y Esteatosis Hepática No Alcohólica (EHNA) está cobrando importancia, ya que ambas afecciones están experimentando un aumento global de su prevalencia, lo que representa desafíos interrelacionados para la salud pública. Comprender la conexión entre estos trastornos es esencial para mejorar el tratamiento holístico de los pacientes afectados, dado que su aparición simultánea eleva

notablemente el riesgo de complicaciones graves, incluida la progresión a fibrosis hepática, enfermedad cardiovascular y mortalidad temprana.

De igual manera. Es fundamental abordar los factores de riesgo compartidos asociados con la EHNA y la DM2, incluida la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, a fin de identificar las poblaciones en riesgo y mejorar las estrategias de prevención. Esta necesidad se ve subrayada por el hecho de que ambas enfermedades presentan una etiopatogenia multifactorial, que abarca la predisposición genética, la inflamación crónica y los cambios metabólicos.

Además, una investigación exhaustiva de los mecanismos fisiopatológicos comunes (incluida la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial) facilitará el establecimiento de vínculos claros entre estas enfermedades. Este conocimiento mejorará la comprensión fundamental de ambas enfermedades y, al mismo tiempo, impulsará la investigación futura destinada a identificar biomarcadores de diagnóstico y nuevos objetivos terapéuticos.

Por último, es imperativo analizar las estrategias de prevención y tratamiento basadas en evidencia científica para formular protocolos clínicos que aborden de manera integral tanto la EHNA como la DM2. Esta investigación influirá significativamente en la calidad del tratamiento y los resultados de los pacientes al revisar y sintetizar intervenciones efectivas, que incluyen modificaciones del estilo de vida, terapias farmacológicas dirigidas y enfoques de manejo personalizados.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo General

- Analizar la relación entre la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), basado en la evidencia científica actual.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Identificar los factores de riesgo comunes entre la esteatosis hepática no alcohólica y la diabetes mellitus tipo 2 en estudios recientes.
- Examinar los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la EHNA con la DM2.

- Analizar estrategias de prevención y tratamiento basadas en la evidencia para pacientes con EHNA y DM2.

CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes

Buchaca et al., (2019). Objetivo: Caracterizar el comportamiento de la esteatosis hepática en una cohorte de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. **Métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal en 94 pacientes que presentaban diabetes, atendidos en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” entre febrero de 2016 y febrero de 2018. **Resultados:** Se observó esteatosis leve en el 42,6% de los casos, mientras que se encontró esteatosis moderada en el 44,7% y esteatosis grave en el 12,8%. La mayoría de los casos exhibieron una puntuación de EHGNA indeterminada, lo que representa el 72,3%. Se identificó fibrosis clasificada como F0-1 en el 58,5% de los pacientes, con fibrosis F2 observada en el 29,8% y fibrosis significativa (F3 y F4) en el 11,7%. Se observó una asociación entre una mayor ecogenicidad hepática, un patrón hepático difuso y un grado grave de esteatosis evaluado por ecografía, correlacionándose con un mayor grado de fibrosis medido por elastografía. Además, se encontró una relación significativa entre los niveles elevados de HBA1C y la fibrosis significativa, determinada tanto por la puntuación de EHGNA como por la elastografía.

Quishpe-Pullupaxi y Silva-Tirado (2023). Objetivo: Analizar la relación entre la EHNA y la DM2 desde una perspectiva metabólica y clínica, así como discutir posibles estrategias de manejo conjunto. **Métodos:** Revisión sistemática de la literatura científica en inglés y español, abarcando artículos publicados entre 2017 y 2022. Se seleccionaron estudios experimentales, observacionales y revisiones de alto nivel de evidencia. **Resultados:** La EHNA afecta a aproximadamente el 80% de los pacientes con DM2, según estudios recientes. Se identificaron factores de riesgo comunes, como resistencia a la insulina y obesidad abdominal. Asimismo, los autores destacaron que los mecanismos

inflamatorios y lipotóxicos juegan un papel fundamental en la progresión de ambas enfermedades.

Ayala (2019). Diabetes mellitus tipo 2 como componente relacionado a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue. Objetivo: Determinar si la DM2 actúa como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de EHNA en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue, Lima, Perú. **Métodos:** Estudio retrospectivo, de casos y controles, en el que participaron 208 pacientes (104 casos con EHNA y 104 controles sin EHNA). La evaluación incluyó variables clínicas, bioquímicas y de imágenes. **Resultados:** Los pacientes con DM2 presentaron un riesgo 2.07 veces mayor de desarrollar EHNA (OR=2.07; IC95%: 1.18-3.64). Otros factores asociados incluyeron obesidad (OR=2.17) y dislipidemia (OR=2.37). La mayoría de los pacientes con EHNA y DM2 presentaban además características del síndrome metabólico.

Sanjinez Asbún et al. (2017). Objetivo: Evaluar la prevalencia de EHNA en pacientes diabéticos tipo 2, diferenciando entre aquellos con o sin síndrome metabólico. **Métodos:** Estudio transversal que incluyó a 95 pacientes con diagnóstico de DM2. La evaluación incluyó pruebas de laboratorio, ultrasonografía hepática y medidas antropométricas para determinar la presencia de obesidad abdominal. **Resultados:** La EHNA fue diagnosticada en el 65% de los pacientes con DM2. Entre los pacientes con síndrome metabólico, la prevalencia fue significativamente mayor (80%) en comparación con los pacientes sin síndrome metabólico (50%). Además, se observó que la obesidad abdominal y los niveles elevados de triglicéridos eran predictores significativos de EHNA en esta población.

2.2 Marco referencial

2.1.1 Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD)

La Esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA) se reconoce como un trastorno hepático predominantemente asintomático, caracterizado por el depósito de grasa ectópica dentro de los hepatocitos, en ausencia de una ingesta significativa de alcohol, definida como menos de 30 g/día para hombres y menos de 20 g/día para mujeres durante un período de cinco años. Esta afección no debe estar relacionada con otras enfermedades hepáticas (European Association for the Study of the Liver (EASL), 2019). Se caracteriza por indicios

de lesión celular, inflamación o niveles variables de fibrosis (Quishpe, 2023). La EHGNA comprende dos etapas: la etapa inicial de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, que se limita a la esteatosis, y la etapa posterior conocida como esteatohepatitis no alcohólica, que se identifica por la coexistencia de esteatosis e inflamación, con o sin fibrosis, que potencialmente avanza a fibrosis hepática y carcinoma hepatocelular (Quishpe, 2023).

2.1.1.1 Epidemiología

La EHGNA se reconoce como una de las epidemias globales más importantes del siglo XXI, y se estima que afecta aproximadamente a uno de cada cuatro adultos. Un estudio que abarcó 22 países, que incluyó una muestra de 8.515.431 pacientes de América Latina, ha informado de una prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico que alcanza hasta el 24%. Otras investigaciones indican una prevalencia mundial que oscila entre el 25% y el 30%. Riazi et al. (2022) han estimado la incidencia mundial en 46,9 casos por cada 1.000 personas por año, con tasas más altas observadas en hombres en comparación con mujeres (39,7% frente a 25,6%). Con respecto a la enfermedad del hígado graso no alcohólico relacionada con la edad, un estudio de Harrison et al. (2021) encontró una prevalencia del 38% con edad de $56 \pm 6,4$ años.

Además, se ha reportado una prevalencia de 85.2% para esteatosis hepática (Genua et al., 2023). Adicionalmente, Morieri et al. (2021) estimaron que 76.3% de los pacientes evaluados con diabetes tipo 2 presentaron esteatosis hepática.

La EHGNA constituye una de las principales cargas de salud en América Latina, con tasas de prevalencia notables en Brasil (35.2%), Chile (23%), México (17%) y Colombia (26.6%). Una proporción significativa de estos casos está relacionada con adicción al alcohol y presencia de hígado graso (Brunner et al., 2019). Se reconoce que la enfermedad del hígado graso no alcohólico fue la sexta causa principal de mortalidad, y la cirrosis y otras enfermedades hepáticas representaron el 3.3% de las muertes en 2019, lo que corresponde a aproximadamente 2,400 muertes (Altamirano et al., 2017). Coello et al. (2022) destacan que entre la población con enfermedad del hígado graso no alcohólico en Ecuador, los hombres exhiben una tasa de prevalencia notablemente más alta del 82.7%. Por el contrario, un estudio realizado por Gómez y Gonzáles (2019) en pacientes diabéticos tratados tanto en el ámbito ambulatorio como en el hospital en un centro médico de tercer nivel en Quito reveló una prevalencia

de enfermedad del hígado graso del 69,70%. Esta cifra es significativamente elevada en comparación con las estadísticas regionales, que indican una prevalencia de hasta el 30%. En vista del número sustancial de individuos afectados, es necesario realizar más investigaciones en el país.

2.1.1.2 Fisiopatología de esteatosis hepática no alcohólica

El desarrollo de la esteatosis hepática se asocia con varios mecanismos de resistencia a la insulina (RI). En concreto, la RI periférica puede dar lugar a niveles elevados de ácidos grasos libres en el hígado, atribuidos a la capacidad reducida de la insulina para regular la lipólisis en el tejido adiposo. Por el contrario, la RI hepática, que surge de la acumulación de lípidos en el hígado, fomenta la esteatosis y contribuye a la aparición de la EHGNA. Sin embargo, la interacción entre la EHGNA y la RI es compleja y sigue siendo incierto si la EHGNA es el factor causante de la RI hepática o si es lo contrario, a pesar del reconocimiento de la RI como un factor de riesgo reconocido para esta enfermedad hepática.

En el hígado, la insulina promueve la lipogénesis de novo y la gliceroneogénesis, ambas elevadas en la EHGNA y desempeñan un papel en la formación de triglicéridos hepáticos y la aparición de la esteatosis (Tanase et al., 2020). Asimismo, la resistencia a la insulina (RI) en el contexto de la EHGNA produce un aumento de la gluconeogénesis y la glucogenólisis, lo que conduce a un aumento de la producción hepática de glucosa. Esto, combinado con una reducción de la captación periférica de glucosa, contribuye a la hiperglucemia y estimula la secreción de insulina del páncreas, lo que a su vez exacerba la lipogénesis hepática. Además, la insulina también puede inducir la fibrogénesis hepática en presencia de resistencia a la insulina (Tanase et al., 2020).

En condiciones específicas, como la isquemia-reperfusión hepática (RI), hay una acumulación de lípidos dentro del hígado, como se mencionó anteriormente. Esta acumulación de ciertas moléculas lipídicas puede provocar lipotoxicidad hepática, desempeñando así un papel en la aparición de la EHGNA. Las moléculas lipídicas implicadas en este proceso incluyen determinados ácidos grasos, lisofosfatidilcolina, ceramidas, colesterol libre y ácidos biliares (Starekova et al., 2021).

Numerosos estudios respaldan la idea de que los ácidos grasos lipídicos no esterificados específicos, que se encuentran compartimentados dentro de las

gotitas lipídicas, pueden provocar daño celular irreversible y activar vías de señalización proinflamatorias. En particular, los ácidos grasos saturados, incluidos el ácido palmítico y el ácido esteárico, elevan la tasa de apoptosis en los hepatocitos. Por el contrario, el ácido oleico se asocia con el desarrollo de esteatosis a través de la formación de triglicéridos, que puede servir como mecanismo protector contra los efectos proapoptóticos de otros ácidos grasos libres, como el ácido palmítico, dentro de los hepatocitos.

En general, las adipocinas específicas, que son hormonas liberadas por el tejido adiposo, incluidas la adiponectina y la leptina, son cruciales en la progresión de la EHGNA (Quishpe, 2023). En el hígado, la adiponectina reduce tanto la producción hepática de glucosa como el recambio de ácidos grasos. Numerosos estudios han demostrado que los niveles plasmáticos de adiponectina son notablemente inferiores en personas obesas, así como en aquellas con resistencia a la insulina (RI) o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Quishpe, 2023).

En pacientes diabéticos y aquellos con EHGNA los niveles de adiponectina muestran una correlación inversa con el contenido de grasa hepática y la resistencia a la insulina hepática (RI) (Buichia et al., 2020). Además, los niveles reducidos de adiponectina se han relacionado con un aumento de la necroinflamación y la fibrosis en personas diagnosticadas con NAFLD (Imbaquingo et al., 2023).

Las teorías alternativas hablan de la disbiosis intestinal, un concepto que postula que el hígado se ve afectado directamente por diferentes metabolitos y subproductos de los alimentos a través de la circulación portal hepática. Esto indica una participación significativa de la microbiota intestinal en el desarrollo de la EHGNA (Han et al., 2019).

2.1.1.3 Diagnóstico

La investigación de la esteatosis hepática emplea varias técnicas de imagen, incluyendo la ecografía hepática, la resonancia magnética nuclear, la elastografía, la biopsia hepática, los análisis de sangre y la medición de la grasa hepática, entre otras (Quishpe, 2023):

- La ecografía hepática es eficaz para identificar la esteatosis cuando su extensión supera el 30%. Aunque los grados menores de esteatosis

pueden eludir la detección, los casos moderados a severos pueden diagnosticarse con una tasa de precisión superior al 90%. Si bien la ecografía puede confirmar la presencia de esteatosis, no es capaz de diagnosticar la esteatohepatitis ni evaluar el grado de fibrosis. Debido a su notable sensibilidad para identificar la grasa hepática, la ecografía sirve como una herramienta valiosa para evaluar las anomalías estructurales del hígado. Además, este procedimiento se considera seguro, no invasivo y generalmente bien tolerado, ya que no expone a los pacientes a la radiación ionizante.

- Las Imágenes por resonancia magnética (IRM) se reconocen como el enfoque más preciso para detectar la grasa hepática y puede ofrecer una clasificación de sus niveles. Un contenido de grasa hepática de no más del 5% se considera normal, mientras que un porcentaje superior al 30% significa esteatosis muy grave. La elastografía funciona como una herramienta para evaluar la rigidez del hígado y está aprobada para estimar la extensión de la fibrosis en el hígado. Tanto las técnicas elastográficas de ultrasonido como las de resonancia magnética se han convertido en enfoques precisos y no invasivos para el diagnóstico cuantitativo de la fibrosis hepática en diferentes etiologías. No obstante, es fundamental considerar posibles factores de confusión y limitaciones técnicas al analizar los resultados.
- Biopsia hepática: Las manifestaciones clínicas de la enfermedad del hígado graso no alcohólico son limitadas, lo que establece la biopsia hepática como el método fundamental para diagnosticar la EHGNA. Una comparación de los hallazgos de la ecografía, los procedimientos laparoscópicos y las evaluaciones histológicas indica que el examen histológico sirve como el enfoque más definitivo y específico para determinar la extensión del daño hepático.
- De acuerdo con las pautas de atención clínica establecidas por la Asociación Estadounidense de Gastroenterología (AGA), las pruebas de función hepática anormales representan los indicadores bioquímicos iniciales que pueden sugerir un diagnóstico de enfermedad del hígado graso no alcohólico. Estas pruebas de función hepática deben incluir la

alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamyl transferasa, la bilirrubina, la albúmina y el recuento de plaquetas. Además, la transaminasa glutámico pirúvica (GPT) actúa como un marcador de la esteatosis hepática.

2.1.1.4 Complicaciones

Lazarus et al. indican que es necesario un seguimiento después del diagnóstico, dependiendo del grado de esteatosis identificado, para eliminar la probabilidad de progresión de la enfermedad a fibrosis hepática y cirrosis (Buichia et al., 2020). Según Starekova et al., (2021) después del diagnóstico, el riesgo de lesiones hepáticas más graves aumenta, y la fibrosis presenta una probabilidad de hasta 1,5% una vez establecida la enfermedad subyacente, y este riesgo puede aumentar a 10% en asociación con diabetes mellitus tipo 2 (Enderica et al., 2019). De manera similar, se proyecta que al menos el cincuenta por ciento de los individuos diagnosticados con EHGNA finalmente desarrollarán cirrosis (Moriari et al., 2021).

2.1.2 Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus de tipo II (DMII), se asocia a la obesidad o a aumento de grasa visceral. Los casos de cetoacidosis espontánea son poco frecuentes. Esta afección se presenta principalmente como resistencia a la insulina, junto con una deficiencia relativa de la hormona, y puede avanzar hasta comprometer la secreción (Enderica et al., 2019).

La obesidad es un factor patogénico importante de la DM, por lo que es imperativo que el paciente lleve a cabo un complejo de cambios psicológicos, terapéuticos y farmacológicos. (Aguilera et al., 2020). Entre ellos se encuentran los hábitos orientados a satisfacer las necesidades básicas diarias en cuanto a elección de alimentos, niveles de actividad física y respuestas ante situaciones que le causan estrés psicológico (Imbaquingo et al., 2023).

2.1.2.1 Epidemiología

La diabetes tipo 2 es una enfermedad crónica común entre los adultos en todo el mundo durante este siglo, lo que propone un reto significativo para los sistemas de atención de la salud. Muchos estudios han demostrado que existe una fuerte evidencia que vincula la obesidad y el sobrepeso con un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa y, finalmente, diabetes mellitus tipo 2 (Buichia et al.,

2020). Se reporta que el 50% de los individuos con intolerancia a la glucosa presentan diabetes tipo 2 en un plazo de 10 años si no se inician modificaciones en el estilo de vida (Forouhi & Wareham, 2019).

La obesidad y la diabetes tipo II se relacionan entre sí, por lo cual, un 60% que poseen una de estas dos condiciones suelen con el tiempo presentar la otra (Enderica et al., 2019). En las personas sanas, el exceso de peso aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria; esta correlación puede tener una importancia aún mayor para las personas con diabetes, ya que es responsable de más del 75% de la mortalidad en esta población (Ordoñez & Gallo, 2019). Un estudio transversal reciente que involucró a 44.000 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 reveló que el 80% fueron clasificados como con sobrepeso, y el 37% de ese subgrupo identificado como obeso (Cuéllar et al., 2019).

Según el Instituto Nacional de Salud Pública, diabetes se presentó en el 9,2% de la población; dentro de esta población, las mujeres presentaron mayor incidencia que los hombres (Reed et al., 2021). Esta tendencia se observa tanto en las zonas urbanas, donde las tasas son del 10,5% para las mujeres y del 8,2% para los hombres, como en las rurales, con un 9,5% para las mujeres y un 8,9% para los hombres. Las tasas más altas de prevalencia de diabetes se observan en los hombres de 60 a 69 años, con un 27,7%, y en las mujeres del mismo grupo de edad, con un 32,7%, junto con las de 70 a 79 años, que tienen una tasa del 29,8% (Altamirano et al., 2017).

2.1.2.2 Consideraciones clínicas

Existe amplia evidencia de que los cambios en el estilo de vida pueden reducir el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión arterial sistémica en personas con intolerancia a la glucosa (Facello & Jiménez, 2024). Numerosos ensayos controlados aleatorizados han demostrado que la adherencia a los cambios en el estilo de vida puede retrasar la aparición o el avance de la intolerancia a la glucosa, que en última instancia puede culminar en diabetes mellitus tipo 2 (Cantillo et al., 2019; González et al., 2017). Es ampliamente conocido que la obesidad aumenta el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, pero no existen investigaciones detalladas que expliquen la relación entre la grasa visceral (una medida más significativa de mayor riesgo metabólico en

comparación con la grasa subcutánea) y su contribución indirecta a la misma. (Cuéllar et al., 2019).

2.1.2.3 Fisiopatología

La diabetes mellitus tipo 2 se define por una tríada de factores: resistencia a la insulina, insuficiencia de las células beta y exceso de grasa corporal, especialmente en la región abdominal, junto con una actividad física insuficiente (Uyaguari et al., 2021). La teoría visceral postula que un incremento en el almacenamiento de grasa visceral conlleva a un aumento de flujo de ácidos grasos libres, de esta manera afecta de manera negativa la acción de la insulina. La presencia de ácidos grasos no esterificados de manera significativa, conduce a una disminución del uso de glucosa a nivel del músculo esquelético, aumentando la producción de lipoproteínas y provoca un aumento de la secreción aguda de insulina en reacción a la glucosa (Uyaguari et al., 2021).

La presencia de manera prolongada a ácidos grasos libres es capaz de producir un efecto lipotóxico en las células beta pancreáticas, lo que podría establecer una conexión entre la obesidad y la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (Álvarez et al., 2023). En consecuencia, los mecanismos que contribuyen a la presencia de diabetes mellitus tipo 2 son: resistencia a la insulina, niveles de ácidos grasos libres y producción de citocinas proinflamatorias.

CAPÍTULO 3: METODOLOGIA

3.1. Tipo de investigación

El estudio se caracteriza por ser descriptivo, transversal y cualitativo, y se centra en la recopilación, selección, análisis crítico y síntesis de investigaciones pertinentes sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico y su asociación con la diabetes mellitus tipo 2. Esta metodología facilita la identificación de patrones y tendencias significativas dentro del tema, con el objetivo final de ofrecer conclusiones bien fundamentadas.

3.2. Estrategia de búsqueda

En el estudio en cuestión, se desarrollaron estrategias de búsqueda personalizadas y se modificaron cuidadosamente para cada base de datos. Los términos de búsqueda utilizados abarcaron frases como “enfermedad del hígado graso no alcohólico”, “diabetes mellitus tipo 2”, “factores de riesgo” y “mecanismos fisiopatológicos”.

Para garantizar la precisión y pertinencia de los hallazgos, se implementaron filtros particulares, que incluyeron el año de publicación (restringido a los últimos cinco años), el idioma (español e inglés) y el tipo de publicación (ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas).

Las fuentes de información primaria fueron:

- PubMed
- Scopus
- Web of Science
- Cochrane Library
- Embase.

3.3. Muestra

La muestra final estuvo compuesta por 50 estudios seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión predeterminados. La distribución de estos estudios según su fuente es la siguiente:

- PubMed: 9 estudios.
- Scopus: un total de 14 estudios.

- Web of Science: 9 estudios.
- Cochrane Library: 8 estudios.
- Embase: 10 estudios.

3.4. Criterios de inclusión

Con el fin de mantener la importancia y grado de los estudios escogidos, se fijaron los siguientes criterios de inclusión:

- Publicaciones realizadas en los últimos cinco años (2019-2024) con excepciones si existía información relevante.
- Estudios como idiomas en inglés o español.
- Investigaciones enfocadas en metodologías de observación, estudios en muestras poblacionales, y revisiones sistemáticas.

3.5. Criterios de exclusión

Para evitar la inclusión de estudios que sean irrelevantes o que tengan limitaciones metodológicas, se implementaron los siguientes criterios de exclusión:

- Artículos publicados antes de 2019.
- Estudios realizados en idiomas distintos del inglés o español.
- Publicaciones que incluyan cartas al editor, comentarios, resúmenes de conferencias, estudios de casos únicos o investigaciones preliminares que carezcan de resultados definitivos.

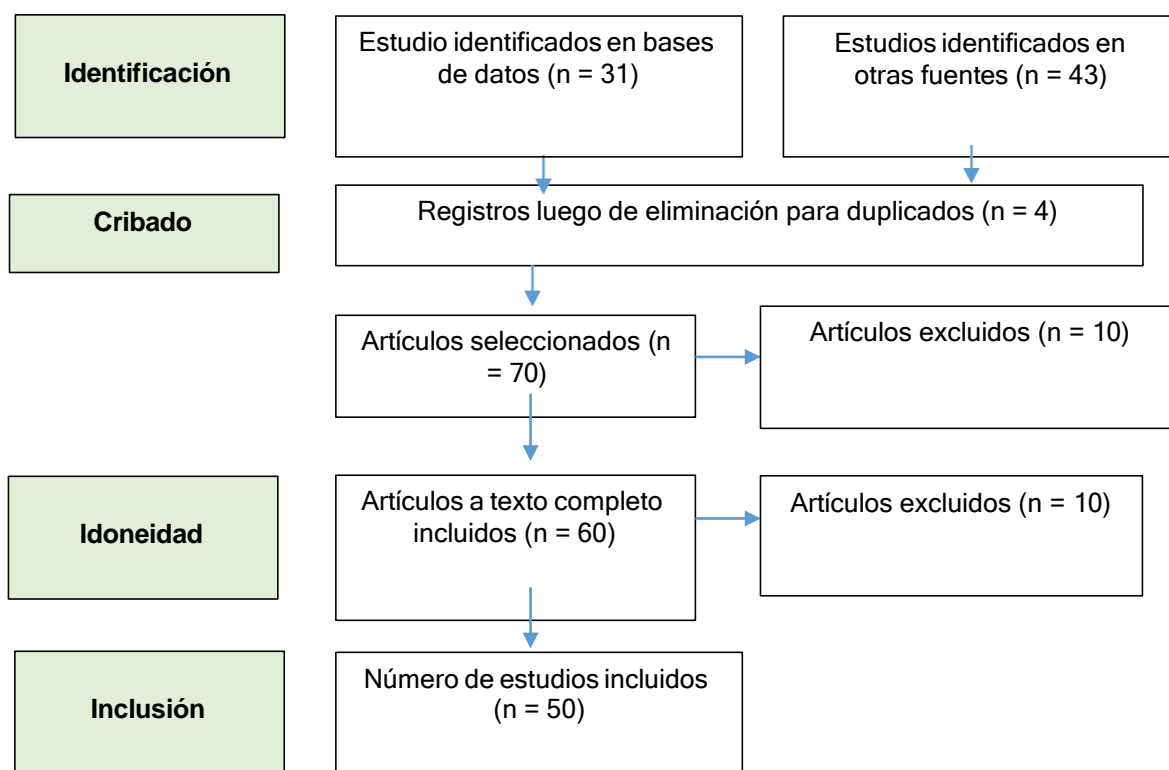
3.6. Selección de estudios

En primer lugar, se inició con la fase de recolección de información en fuentes como: PubMed, Scopus y Google Scholar, ubicando filtros de búsqueda basados en la antigüedad de publicación e idioma. A continuación, se eliminaron los duplicados de la lista con la ayuda de una herramienta de gestión de referencias. A continuación, se evaluaron los títulos y resúmenes, lo que llevó a la exclusión de los estudios considerados irrelevantes según los criterios de inclusión y exclusión predefinidos.

Los estudios seleccionados fueron evaluados exhaustivamente en su totalidad para determinar tanto su relevancia como su calidad metodológica. Finalmente, los estudios incluidos cumplieron predominantemente con todos los criterios de inclusión establecidos, poniendo especial énfasis en el rigor científico y la relevancia.

Figura 1

Flujograma según la metodología PRISMA.



3.7. Extracción de datos

Se utilizó un formato estandarizado para obtener información esencial de cada uno de los estudios seleccionados. Se registraron detalles importantes de los estudios incluidos, como el autor, el año de publicación, el título del artículo, la revista o repositorio de publicación y los hallazgos.

3.8. Valoración crítica de la calidad científica

Para evaluar la calidad científica y la relevancia de los estudios seleccionados, se implementaron los siguientes procedimientos: Se realizó una evaluación de la calidad de los estudios seleccionados, centrándose en los aspectos fundamentales que justificaban la inclusión de los datos. Se examinó la idoneidad del diseño del estudio para abordar los objetivos especificados.

Se realizó el análisis del tamaño de la muestra para determinar su idoneidad para respaldar los hallazgos y minimizar los sesgos estadísticos en la mayor medida posible. Además, se examinaron los objetivos y la metodología empleados, ya que se consideró que su claridad era crucial para demostrar la coherencia interna del estudio.

3.9. Plan de análisis de los resultados

Se realizaron análisis tanto cualitativos como cuantitativos de los datos. Se aplicó un análisis temático de datos cualitativos y se clasificaron en temas que incluían fisiopatología, y factores de riesgo. Los datos cuantitativos se enfocaron en analizar coincidencias entre autores y diferencias mediante el uso de un análisis narrativo.

CAPÍTULO 4: DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1 Descripción de los resultados según los objetivos

4.1.1 Resultados del Objetivo Específico 1: *Identificar los factores de riesgo comunes entre la esteatosis hepática no alcohólica y la diabetes mellitus tipo 2 en estudios recientes.*

La Tabla 1 presenta una revisión de estudios sobre factores de riesgo comunes de esteatosis hepática no alcohólica y la diabetes mellitus tipo 2:

Tabla 1

Revisión de estudios sobre factores de riesgo comunes entre la esteatosis hepática no alcohólica y la diabetes mellitus tipo 2

| Autor(es) | Año | Título del estudio | Metodología | Resultados principales |
|------------------|------------|--|------------------------------------|--|
| Lee et al. | 2022 | Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: An update | Revisión sistemática de literatura | La obesidad y la resistencia a la insulina son considerados factores clave. Se enfatizó el papel de la inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo como mecanismos compartidos entre EHNA y DM2. |

| | | | | |
|----------------|------|--|------------------------------------|--|
| Njei et al. | 2024 | Genetics and epigenetics in the pathogenesis of NAFLD and T2DM | Revisión narrativa | Las variantes genéticas como PNPLA3 e influencia epigenética explican susceptibilidades comunes. Los factores genéticos influyen tanto en la acumulación de grasa hepática como en la disfunción pancreática. |
| Genua et al. | 2023 | NAFLD as a risk factor for Type 2 Diabetes: Advances in pathophysiology | Estudio prospectivo | Identificaron que EHNA aumenta la resistencia a la insulina sistémica a través de la lipotoxicidad. También exploraron el impacto del sedentarismo y la dieta alta en grasas en ambas condiciones. |
| Ma et al. | 2021 | Association between hypertension and NAFLD: A pathway to T2DM? | Estudio de cohorte retrospectivo | La hipertensión arterial, al exacerbar la inflamación hepática, contribuye al desarrollo y la progresión de DM2 en pacientes con EHNA. |
| Li et al. | 2023 | Lipid profiles in patients with NAFLD and T2DM | Estudio transversal | Los perfiles lipídicos alterados (triglicéridos altos y HDL bajo) son factores comunes. Estos cambios metabólicos influyen tanto en la severidad de EHNA como en el control glucémico en DM2. |
| Parry & Hodson | 2020 | Sedentary behavior and its impact on NAFLD and T2DM | Estudio observacional longitudinal | El sedentarismo se correlaciona con una mayor prevalencia de ambas enfermedades, mientras que la actividad física regular disminuye significativamente la progresión de EHNA y mejora la sensibilidad a la insulina. |
| Hatano et al. | 2023 | Impact of ethnicity on NAFLD and diabetes mellitus type 2 | Meta-análisis | Determinaron diferencias étnicas en la prevalencia y progresión de EHNA y DM2, sugiriendo que ciertos grupos tienen mayor predisposición genética y metabólica. |
| Martin et al. | 2022 | Dyslipidemia as a shared feature of NAFLD and T2DM | Estudio de caso-control | Las alteraciones lipídicas en pacientes con EHNA y DM2 demuestran una interacción metabólica que exacerba las complicaciones cardiovasculares asociadas a ambas condiciones. |
| Gallego et al. | 2013 | Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica: ¿quiénes son los pacientes y qué podemos hacer por ellos? | Revisión bibliográfica | La inflamación crónica de bajo grado, mediada por citocinas como TNF- α e IL-6, desempeña un papel central en la patogénesis compartida de EHNA y DM2. |
| Godoy et al. | 2020 | Obesity as a pivotal driver of NAFLD and diabetes | Estudio observacional transversal | El índice de masa corporal (IMC) elevado fue identificado como el predictor más fuerte para el desarrollo de ambas enfermedades, con |

Nota. Se presentan datos de diferentes estudios relacionados con factores de riesgo comunes entre la esteatosis hepática no alcohólica y la diabetes mellitus tipo 2.

Los hallazgos significativos indicaron que la obesidad y la resistencia a la insulina son factores de riesgo prevalentes, basados en un análisis estadístico de los 50 estudios seleccionados. Estos factores se ven agravados por la inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo, que comparten ambas patologías. Los perfiles lipídicos alterados, caracterizados por triglicéridos altos y HDL bajos, también juegan un papel clave en la conexión metabólica entre ambas enfermedades. Además, el sedentarismo y una dieta alta en grasas aumentan la progresión de EHNA y DM2, mientras que la actividad física regular actúa como un protector significativo. Factores genéticos, como las variantes PNPLA3, y epigenéticos explican susceptibilidades comunes, mientras que la hipertensión y las diferencias étnicas son determinantes adicionales que influyen en la prevalencia y progresión de estas enfermedades. Finalmente, las alteraciones metabólicas contribuyen a la aparición de complicaciones cardiovasculares, reforzando la interacción bidireccional entre EHNA y DM2.

Los datos presentados en la Tabla 1 indican que los factores de riesgo más importantes y prevalentes que vinculan la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) con la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) son la obesidad y la resistencia a la insulina. Estos factores de riesgo se ven exacerbados por la inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo, que son comunes a ambas afecciones. Además, los perfiles lipídicos alterados, marcados por triglicéridos elevados y niveles reducidos de HDL, son cruciales en la relación metabólica entre las dos enfermedades. Un estilo de vida sedentario y una dieta rica en grasas aceleran aún más la progresión de EHNA y T2DM, mientras que la actividad física regular sirve como un factor protector importante. Las susceptibilidades comunes también se explican por influencias genéticas, como las variantes de PNPLA3, junto con factores epigenéticos. Además, la hipertensión y las disparidades étnicas representan otros determinantes que afectan la prevalencia y la progresión de estas enfermedades. En última instancia, los cambios metabólicos contribuyen al desarrollo de complicaciones cardiovasculares, reforzando así la relación bidireccional entre EHNA y T2DM.

4.1.2 Resultados del Objetivo Específico 2: *Examinar los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la EHNA con la DM2.*

Tabla 2

Revisión de estudios sobre mecanismos fisiopatológicos que vinculan la EHNA con la DM2

| Autor(es) | Año | Título del estudio | Metodología | Resultados principales |
|---------------------------------------|------------|---|---|---|
| Quishpe-Pullupaxi B., Silva-Tirado M. | 2022 | Esteatosis hepática no alcohólica y su relación con Diabetes Mellitus Tipo 2 | Revisión bibliográfica | La resistencia a la insulina periférica incrementa la afluencia de ácidos grasos libres al hígado, mientras que la resistencia hepática promueve la esteatosis y el desarrollo de EHNA. |
| Abderrahmani A. et al. | 2018 | Increased hepatic PDGF-AA signaling mediates liver insulin resistance in obesity associated type 2 diabetes | Análisis de metiloma y transcriptoma en hígados humanos | La sobreexpresión de PDGF-AA en el hígado está asociada con resistencia a la insulina y EHNA en individuos obesos con DM2. |
| Martin et al. | 2022 | Management of Dyslipidemia in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease | Revisión clínica | La resistencia a la insulina es un factor primordial en el desarrollo de la EHNA, implicando alteraciones en las vías de señalización de la insulina y acumulación de grasa en el hepatocito. |
| Xiong y Li | 2023 | Type 2 diabetes originated from non-alcoholic fatty liver disease | Revisión de estudios epidemiológicos y experimentales | La EHNA puede preceder y contribuir al desarrollo de DM2, actuando como un factor etiológico en la patogénesis de la diabetes tipo 2. |
| Jerez et al. | 2022 | Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de literatura | Revisión clínica | La acumulación de grasa en el hígado genera un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que conduce a daño celular y estrés oxidativo. Este ambiente prooxidante deteriora la función de las células β pancreáticas, disminuyendo la secreción de insulina y favoreciendo la aparición de DM2. |
| Genua et al. | 2023 | NAFLD and type 2 diabetes: A practical guide for the joint management | Estudio prospectivo | La sobrecarga de ácidos grasos en el hígado afecta la función mitocondrial, disminuyendo la capacidad de oxidación de los lípidos y aumentando la producción de ROS. Esta disfunción contribuye tanto a la progresión de la EHNA como al desarrollo de |

resistencia a la insulina sistémica, facilitando la aparición de DM2.

Nota. Se presentan datos de diferentes estudios relacionados con los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la EHNA con la DM2.

Los hallazgos de la Tabla 2 revelan que la resistencia a la insulina es el mecanismo fisiopatológico central que vincula EHNA y DM2. Esta resistencia incrementa la afluencia de ácidos grasos al hígado, lo que promueve la acumulación de lípidos y la disfunción hepática. Además, el estrés oxidativo, generado por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), deteriora la función de las células β pancreáticas, reduciendo la secreción de insulina y favoreciendo el desarrollo de DM2. También se identifica la alteración de la función mitocondrial en el hígado como un factor crítico, ya que limita la oxidación de lípidos y exacerba la progresión de ambas condiciones. La sobreexpresión de moléculas como PDGF-AA y las alteraciones en las vías de señalización de la insulina refuerzan este vínculo. Además, se reconoce que EHNA no solo es una consecuencia de DM2, sino que puede precederla y actuar como un factor etiológico, posicionándola como un elemento clave en la patogénesis de la diabetes tipo 2.

4.1.1 Resultados del Objetivo Específico 3: *Analizar estrategias de prevención y tratamiento basadas en la evidencia para pacientes con EHNA y DM2.*

Según las directrices establecidas por la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de EHGNA requiere una estrategia holística que abarque no solo el tratamiento de la enfermedad hepática en sí, sino también la implementación de una dieta nutritiva y ejercicio físico adecuado. La modificación del estilo de vida sirve como enfoque terapéutico principal para las personas que padecen esta afección (Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, 2019).

El tratamiento de la EHGNA y la diabetes de tipo 2 implica en gran medida consideraciones dietéticas. Las investigaciones indican que una dieta isocalórica rica en ácidos grasos monoinsaturados se correlaciona con una disminución significativa de la grasa hepática en comparación con una dieta abundante en carbohidratos y fibra entre las personas con diabetes de tipo 2,

independientemente de la participación de los pacientes en un régimen de ejercicio aeróbico (Lin et al., 2017).

En el mismo ámbito de la investigación dietética, se ha reconocido un patrón de alimentación selectiva, en el que las personas consumen alimentos cada 8 horas mientras participan en un período de ayuno de 16 horas diarias. Se ha demostrado que este enfoque reduce notablemente el peso en personas con EHGNA, así como mitiga la gravedad de la esteatosis hepática y la hiperinsulinemia en modelos murinos (Cai et al., 2019). Lamentablemente, el tratamiento no farmacológico de la EHGNA y el logro de una pérdida de peso efectiva presentan desafíos significativos; solo el 10,4% de las personas con sobrepeso u obesidad con EHGNA han alterado sus hábitos de estilo de vida (Cai et al., 2019).

Según Brunner et al., (2019) realizar ejercicio aeróbico puede conducir a una reducción del peso corporal del 7 al 10%, lo que a su vez disminuye el contenido de grasa hepática, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la fibrosis. Además, el ejercicio aeróbico aumenta los marcadores de la función de los hepatocitos y provoca que existe una mayor sensibilidad a la insulina. Se ha descubierto que la actividad física vigorosa es más ventajosa que el ejercicio moderado y puede ayudar a prevenir o mitigar la esteatosis hepática en casos de EHGNA (Suárez et al., 2019). En general, las personas que mantienen un estilo de vida saludable tienen un menor riesgo de desarrollar trastornos lipídicos, intolerancia a la glucosa y diabetes (Suárez et al., 2019).

El énfasis principal de los ensayos clínicos que investigan la farmacoterapia para la EHGNA se ha centrado en los medicamentos que mejoran la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, no hay suficientes datos sobre la farmacoterapia de la EHGNA.

La metformina desempeña un papel importante en la disminución de la resistencia a la insulina y la promoción de la pérdida de peso. Sin embargo, con el paso de los años, los resultados previstos con respecto a su eficacia en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) han disminuido. A pesar de su alineamiento con la fisiopatología del hígado graso no alcohólico a través de la optimización de la resistencia a la insulina, no se observaron alteraciones notables en las pruebas de función hepática ni en las características histopatológicas asociadas con el hígado graso no alcohólico,

incluidas la esteatosis, el abombamiento, la inflamación y la fibrosis. Es importante destacar que las personas con diagnóstico de hígado graso no alcohólico que tienen indicaciones para el tratamiento con metformina debido a prediabetes o diabetes deben mantener su terapia

La investigación realizada por Feng et al. examinó los efectos de la gliclazida y la liraglutida en la composición corporal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que también presentaban enfermedad del hígado graso no alcohólico. El hallazgo principal indicó que la liraglutida resultó en reducciones en la masa grasa total, así como en la masa grasa del tronco, las extremidades, androide y ginoide; este efecto fue acompañado por una disminución en el peso (Feng et al., 2019). Por el contrario, el tratamiento con gliclazida no produjo alteraciones significativas en el peso o la masa grasa, probablemente debido al hecho de que las disminuciones en la masa grasa coincidieron con aumentos en la masa de tejido magro. Esta evidencia respalda la conclusión de que la monoterapia con liraglutida se asocia con una mayor pérdida de peso, reducciones en la masa grasa corporal y un mejor control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad del hígado graso no alcohólico en comparación con la gliclazida (Feng et al., 2019).

En un estudio relacionado, Yan et al. investigaron el impacto de los medicamentos antidiabéticos en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) en individuos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM). Un total de 75 pacientes que sufrían T2DM y NAFLD, que no estaban logrando un control glucémico adecuado con metformina, fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) para recibir tratamiento adicional con liraglutida, sitagliptina o insulina glargina durante un período de 26 semanas. Los hallazgos revelaron que los cambios en el tejido adiposo subcutáneo y el peso corporal fueron significativamente más pronunciados con liraglutida en comparación con la insulina glargina; sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre liraglutida y sitagliptina (Facello & Jiménez, 2024). En consecuencia, se concluyó que cuando se combinaron con metformina, tanto liraglutida como sitagliptina contribuyeron a reducciones en el peso corporal y el tejido adiposo visceral, así como a mejoras en el control glucémico entre pacientes con diabetes tipo 2 y EHGNA, mientras que la insulina glargina no produjo beneficios similares (European Association for the Study of the Liver (EASL), 2019).

En un análisis retrospectivo que incluyó a 82 pacientes diagnosticados con esteatosis y diabetes, investigadores de Japón evaluaron la efectividad de liraglutida, sitagliptina y pioglitazona. Se observaron mejoras significativas en todos los grupos de tratamiento, no solo en los niveles de HbA1c sino también en los niveles de glucosa en sangre en ayunas y ALT. Cabe destacar que los grupos tratados con liraglutida o pioglitazona mostraron proporciones de AST y plaquetas significativamente reducidas. Además, se registró una notable disminución del peso corporal en el grupo de liraglutida (de 81,8 kg a 78,8 kg), mientras que se observó un aumento en el grupo de pioglitazona. Por el contrario, el grupo de sitagliptina no mostró cambios en este parámetro (Chatran et al., 2019).

El ensayo titulado “Efecto y acción de la liraglutida en la diabetes” investigó el impacto de una administración de liraglutida durante 24 semanas sobre la función hepática. Después de 160 semanas, se observó que la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) era de 26 de los 1.472 (1,8 %) participantes que fueron asignados aleatoriamente para recibir liraglutida 3,0 mg, en contraste con 46 de los 738 (6,2 %) participantes que fueron asignados al grupo placebo (evidencia de muy baja calidad). Además, se encontró que la liraglutida estaba asociada de forma independiente con una pérdida de peso superior al 5 %. Una duración media del tratamiento de 26 semanas con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (AR GLP-1) dio lugar a notables disminuciones del porcentaje absoluto de contenido de grasa hepática entre los pacientes diabéticos (Mantovani et al., 2021). La evidencia respalda la eficacia de la liraglutida en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Mantovani et al., 2021). Además, la sitagliptina, utilizada para la DM2 en individuos con EHGNA, mostró seguridad y efectos antidiabéticos comparables a los de la liraglutida, demostrando un efecto antidiabético similar al observado en pacientes con diabetes tipo 2 sin esteatosis. Parece que el manejo de los niveles de glucosa en sangre puede mejorar la progresión de la EHGNA, como lo indica la correlación entre las variaciones en los niveles de HbA1c y los niveles de transaminasas (Quishpe, 2023). Por el contrario, otro estudio no informó diferencias significativas en los niveles de AST y ALT al comparar las dosis de sitagliptina (50-100 mg) con las resultantes de la actividad física y los cambios

en la dieta, aunque la sitagliptina sí produjo mejoras en los niveles de HbA1c después de un año de tratamiento (Quishpe, 2023).

Entre los fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina en pacientes con EHGNA, la pioglitazona ha demostrado una mejoría en todos los parámetros histológicos hepáticos. Un metaanálisis que evaluó el impacto del tratamiento con pioglitazona y metformina en individuos con EHGNA y DM2 reveló que esta terapia mejora significativamente la esteatosis hepática y disminuye el exceso de grasa en pacientes euglucémicos (Han et al., 2019).

Como lo indica la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), la pioglitazona es el medicamento preferido para individuos diagnosticados con EHGNA y DM2. Sin embargo, es importante señalar que la administración de pioglitazona está contraindicada en casos de enfermedad hepática activa y cuando los niveles de enzimas hepáticas superan 2,5 veces el límite superior de lo normal (Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, 2019).

CAPITULO V: DISCUSIÓN

Los hallazgos derivados de esta investigación subrayan avances significativos en la comprensión de la relación entre la esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA) y la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), revelando factores de riesgo comunes, mecanismos fisiopatológicos interrelacionados y enfoques terapéuticos alentadores. Los principales determinantes en ambas condiciones se identifican como la obesidad y la resistencia a la insulina, en línea con las conclusiones de Lee et al. (2022) y Godoy et al. (2020), quienes afirman que el exceso de adiposidad y los perfiles lipídicos alterados, marcados por el aumento de triglicéridos y la reducción de los niveles de HDL, juegan un papel crucial en la aparición de EHGNA y T2DM. Además, se reafirma la influencia fundamental de la inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo como mediadores en el avance de estas enfermedades, como indican Gallego et al. (2013) y Jerez et al. (2022), quienes dilucidan cómo estos cambios afectan tanto al tejido hepático como a la función de las células β pancreáticas. Un elemento pertinente es el reconocimiento de mecanismos fisiopatológicos esenciales, incluida la disfunción mitocondrial hepática, que dificulta la oxidación lipídica e intensifica la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Según Genua et al. (2023),

estos factores contribuyen al empeoramiento de la resistencia a la insulina y promueven la aparición de DM2. Además, la investigación realizada por Xiong y Li (2023) identifica la esteatohepatitis no alcohólica (EHGNA) como un precursor potencial de la DM2, estableciendo así una relación bidireccional entre las dos afecciones. Esta perspectiva integral, que tiene en cuenta tanto las influencias genéticas como las epigenéticas, junto con las variantes de PNPLA3 articuladas por Njei et al. (2024), subraya la necesidad de considerar estas patologías como interconectadas en lugar de entidades separadas.

En el ámbito terapéutico, esta investigación subraya la importancia de las estrategias de modificación del estilo de vida, incluida la actividad física regular y las dietas isocalóricas, para la prevención y el manejo de ambas afecciones. Estos resultados se alinean con las recomendaciones presentadas por Suárez et al. (2019) y Brunner et al. (2019), quienes indican que una reducción del peso corporal del 7 al 10% puede conducir a mejoras notables en los parámetros hepáticos y metabólicos. Además, el estudio examina la eficacia de nuevos enfoques dietéticos, como el ayuno intermitente, que, según Cai et al. (2019), alivia la gravedad de la esteatosis hepática y mejora la hiperinsulinemia. No obstante, siguen existiendo desafíos considerables en cuanto a la adherencia a estas intervenciones, ya que solo una proporción limitada de pacientes logra lograr cambios duraderos en sus hábitos de vida.

En el ámbito del manejo farmacológico, los hallazgos subrayan las ventajas de medicamentos como liraglutida y pioglitazona en comparación con tratamientos convencionales como la metformina para el manejo combinado de EHGNA y T2DM. Como documentaron Feng et al. (2019) y Mantovani et al. (2021), estos agentes farmacológicos no solo mejoran el control glucémico, sino que también contribuyen a la reducción de la masa grasa corporal y a la mejora de los parámetros histológicos hepáticos. Por el contrario, si bien la metformina sigue siendo una opción adecuada para pacientes con afecciones existentes como la prediabetes, sus efectos directos sobre las características histopatológicas de la EHNA son algo limitados. Además, la sitagliptina demuestra beneficios similares con respecto al control de la glucemia; sin embargo, se informa que su eficacia para mejorar los parámetros hepáticos es menos consistente, como lo señalaron Chatran et al. (2019) y Quishpe (2023).

Esta investigación presenta evidencia pertinente con respecto a la interacción metabólica entre la EHNA y la DM2, lo que subraya la necesidad de estrategias personalizadas y multidisciplinarias en su manejo. Si bien los resultados son en gran medida consistentes con estudios anteriores, incluidos los realizados por Han et al. (2019), también revelan discrepancias, en particular en lo que respecta a las variaciones en las respuestas terapéuticas influenciadas por factores genéticos y metabólicos específicos. En última instancia, aunque los enfoques no farmacológicos continúan sirviendo como base para prevenir estas afecciones, los avances recientes en los tratamientos farmacológicos brindan una perspectiva alentadora para abordar sus complicaciones metabólicas y hepáticas de manera exhaustiva.

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo compartidos que son más pertinentes para la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) abarcan la obesidad y la resistencia a la insulina, que se exacerban aún más por la inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo. Además, las modificaciones en los perfiles lipídicos, incluido el aumento de los triglicéridos y la disminución de los niveles de HDL, junto con las influencias genéticas y epigenéticas, como las variantes en PNPLA3, fortalecen la interacción metabólica entre estas dos afecciones, lo que destaca una relación bidireccional en su patogénesis.

El mecanismo principal que conecta la EHNA con la diabetes mellitus tipo 2 es la resistencia a la insulina, que mejora el suministro de ácidos grasos al hígado, fomentando así la acumulación de lípidos, el estrés oxidativo y el daño celular. Además, el deterioro de la función mitocondrial y la generación de especies reactivas de oxígeno juegan un papel importante en el deterioro de la función hepática, así como en la lesión de las células β pancreáticas. Esto

posiciona a la EHGNA no solo como un resultado, sino también como un posible precursor de la diabetes de tipo 2.

El tratamiento de los pacientes con EHGNA y diabetes de tipo 2 se aborda de manera más eficaz a través de intervenciones integrales que abarcan cambios en el estilo de vida, incluida la implementación de dietas equilibradas y actividad física constante, ambas cruciales para mejorar la función metabólica y hepática. En términos de opciones farmacológicas, medicamentos como la liraglutida y la pioglitazona han demostrado resultados alentadores en la regulación glucémica, la reducción de la grasa hepática y la mejora de los parámetros histológicos. Además, la metformina y la sitagliptina proporcionan ventajas complementarias, especialmente para pacientes que presentan indicaciones metabólicas específicas.

RECOMENDACIONES

Se recomienda la implementación de programas de prevención diseñados para mitigar la obesidad y mejorar la sensibilidad a la insulina, con énfasis en el fomento de estilos de vida saludables que incluyan una dieta equilibrada y actividad física constante.

Además, es esencial fomentar la investigación interdisciplinaria que explore las conexiones entre la resistencia a la insulina, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo en el desarrollo de EHGNA y DM2.

Se recomienda adoptar una estrategia multidisciplinaria en el manejo de pacientes que padecen EHGNA y DM2, integrando intervenciones no farmacológicas, como cambios en el estilo de vida, junto con la administración de medicamentos específicos como liraglutida o pioglitazona para individuos seleccionados adecuadamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abderrahmani , A., Yengo , L., & Caiazz, R. (2018). Increased Hepatic PDGF-AA Signaling Mediates Liver Insulin Resistance in Obesity-Associated Type 2 Diabetes. *Clinical Trial*, 37(7), 1310-1321.
- Aguilera, R., Díaz, E., Colman, B., Carranza, R., Padilla, J., & Cáceres , G. (2020). Enfermedad arterial periférica y diabetes mellitus de tipo 2 en atención primaria. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascolar*, 21(2).
- Altamirano, L., Vásquez, M., Cordero, G., Álvarez, R., Añez, R., Rojas, J., & Bermúdez, V. (2017). Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en individuos adultos de la ciudad de Cuenca-Ecuador. *Avances en Biomedicina*, 6(1).
- Álvarez , J., Chamorro, L., & Ruschel, L. (2023). El test de FINDRISK como primera acción en atención primaria en salud para identificar el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población general. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 10(1), 41-49.
- Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas. (2019). *Enfermedad hepática asociada al alcohol*. AASLD.
- Ayala Romero, C. L. (2020). Diabetes mellitus tipo 2 como factor asociado a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del hospital Nacional Hipolito Unanue, periodo julio 2017-julio 2018.
- Brunner, K., Henneberg, C., Wilechansky, R., & Long, M. (2019). Enfermedad del hígado graso no alcohólico y tratamiento de la obesidad. *Informes actuales de obesidad*, 8(3), 220-228.
- Buchaca, E. F. B., Romero, J. L. B., Allende, M. A. R., Castro, J. L. H., Amador, L. R., & Herrera, R. R. (2019). Esteatosis hepática en pacientes con diabetes tipo 2 y su relación con el control glucémico. *Revista Cubana de Medicina*, 58(3), 1-11.
- Buichia, F., Dórame, N., Miranda, P., Castro, A., & Esparza, J. (2020). Prevalencia y factores asociados a diabetes mellitus tipo 2 en población indígena de México: revisión sistemática. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 58(3), 317-327.
- Cai, H., Qin, Y., Shi, Z., Chen, J., Zeng, M., & Zhou, W. (2019). Efectos del ayuno en días alternos sobre el peso corporal y la dislipidemia en pacientes con

- enfermedad del hígado graso no alcohólico: un ensayo controlado aleatorizado. *BMC Gastroenterología*, 19(1), 1-8.
- Cantillo, M., Ocampo, D., & Cuello, K. (2019). Uso del instrumento FINDRISK para identificar el riesgo de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2. *Revista Repertorio De Medicina Y Cirugía*, 28(3), 157-163.
- Chatran, M., Pilehvar, Y., Dadashpour, M., Faramarzi, L., Rasouli, S., & Jafari, D. (2019). Efectos antiproliferativos sinérgicos de la combinación de metformina y silibinina en células de cáncer de mama T47D a través de la inhibición de hTERT y ciclina D1. *Investigación de drogas*, 68(12), 710-716.
- Coello, J., Sánchez, M., Coronel, A., Caicedo, D., & Sócola, R. (2022). Factores asociados a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del área rural del cantón Chambo. *Revista Eugenio Espejo*, 16(1), 1-19.
- Cuéllar, M., Calixto, E., Capcha, L., Torres, S., & Saavedra, M. (2019). Test de Findrisk estrategia potencial para detección de riesgo de diabetes tipo 2 en 3 distritos de Lima-Perú 2017. *Redipe*, 8(11), 169-80.
- Enderica, P., Mendoza, Y., Apolo, K., & Flores, J. (2019). Diabetes mellitus tipo 2: incidencias, complicaciones y tratamientos actuales. *RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento*, 3(1), 26-37.
- European Association for the Study of the Liver (EASL). (2019). Guía de práctica clínica EASL- EASD-EASO para el manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Revista de hepatología*, 64(6), 1388-1402.
- Facello, L., & Jiménez, S. (2024). *Detección de riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 en individuos adultos jóvenes sin diagnóstico de la enfermedad*. Universidad Católica de Córdoba.
- Feng, W., Bi, Y., Li, P., Yin, T., Gao, C., & Shen, S. (2019). Efectos de liraglutida, metformina y gliclazida sobre la composición corporal en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad del hígado graso no alcohólico: un ensayo aleatorizado. *Revista de investigación de la diabetes*, 10(2), 399-407.
- Forouhi, N., & Wareham, N. (2019). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 47(1), 22-27.
- Gallego, R., Ampuero, J., Funuyet, J., & Romero, M. (2013). Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica: ¿quiénes son los pacientes y qué podemos hacer por ellos? *Gastroenterología y Hepatología*, 36(9), 587-896.

- Genua, I., Iruzubieta, P., Rodríguez, J., & Pérez, A. (2023). NAFLD and type 2 diabetes: A practical guide for the joint management. *Gastroenterología y Hepatología*, 46(10), 815-825.
- Godoy, A., Silva, W., & Valerio, C. (2020). NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 12, 60.
- Gómez, S., & Gonzáles, A. (2019). *Prevalencia de esteatosis hepática determinada por ecografía y su relación con componentes del síndrome metabólico como factor de riesgo para el desarrollo de hepatopatía en los pacientes diabéticos que acuden al hospital Pablo Arturo Suárez durante el pe*. Universidad Central del Ecuador.
- González, A., Ponce, E., & Toro, F. (2017). Cuestionario FINDRISC para la detección de diabetes no diagnosticada y prediabetes. *Archivos en Medicina Familiar*, 20(1), 5-13.
- Han, M., Saouaf, R., Ayoub, W., Todo, T., Mena, E., & Nouredin, M. (2019). Resonancia magnética y elastografía transitoria en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Experto en Revisión Clínica farmacológica*, 10(4), 379-390.
- Harrison, S., Gawrieh, S., Roberts, K., Lisanti, C., Schwoppe, R., & Cebe, K. (2021). Evaluación prospectiva de la prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis en una gran cohorte estadounidense de mediana edad. *Revista de hepatología*, 75(2).
- Hatano, Y., VanWagner, L., Carnethon, M., & Bancks, M. (2023). Racial difference in the association between non-alcoholic fatty liver disease and incident type 2 diabetes: findings from the CARDIA study. *Diabetologia*, 66(7), 1235-1246.
- Imbaquingo, D., Imbaquingo, H., Salazar, D., Rodriguez, M., León, K., & Hoyos, E. (2023). Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(2), 379-395.
- Jerez, C., Medina, Y., Ortiz, A., González, S., & Aguirre, M. (2022). Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de literatura. *NOVA*, 20(38).
- Kang, S., Lee, H., Yoo, J., Cho, Y., Kim, S., & Lee, T. (2021). Guías de práctica clínica de KASL: Manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Hepatología clínica y molecular*, 27(3), 363-401.

- Lambrecht, J., & Tacke, F. (2020). Controversias y Oportunidades en el Uso de Marcadores Inflamatorios para el Diagnóstico o Predicción de Riesgo en la Enfermedad del Hígado Graso. *Fronteras en inmunología*, 11, Lambrecht.
- Lee, C., Lui, D., & Lam, K. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(6), 930-940.
- Li, R., Kong, D., Ye, Z., Zong, G., & Hu, K. (2023). Correlation of multiple lipid and lipoprotein ratios with nonalcoholic fatty liver disease in patients with newly diagnosed type 2 diabetic mellitus: A retrospective study. *Front. Endocrinol*, 14.
- Lin, X., Li, J., Ying, M., Wei, F., & Xie, X. (2017). La diabetes aumenta la morbilidad de la enfermedad diverticular del colon y la hemorragia diverticular del colon: una revisión sistemática y un metanálisis. *American Journal of Therapeutics*, 24(2), e213-e221.
- Ma, C., Yan, K., & Wang, Z. (2021). The association between hypertension and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): literature evidence and systems biology analysis. *Bioengineered*, 12(1), 2187-2202.
- Mantovani, A., Petracca, G., Beatrice, G., Csermely, A., Lonardo, A., & Targher, G. (2021). Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica: un metanálisis actualizado de ensayos controlados aleatorios. *Metabolitos*, 11(2), 1-14.
- Martin, A., Lang, S., & Goeser, T. (2022). Management of Dyslipidemia in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Atheroscler Rep*, 24(7), 533-546. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01028-4>
- Martin, A., Lang, S., Goeser, T., & Demir, M. (2022). Management of Dyslipidemia in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Atheroscler Rep*, 24(7), 533-546. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01028-4>
- Morieri, M., Vitturi, N., Avogaro, A., Targher, G., & Fadini, G. (2021). Prevalencia de esteatosis hepática en pacientes con diabetes tipo 2 y respuesta a tratamientos hipoglucemiantes. Un estudio retrospectivo multicéntrico en la atención especializada italiana. *Revista de investigación endocrinológica*, 44(9), 1879-1889.

- Njei, B., Al-Ajlouni, Y., Ugwendum, D., Abdu, M., Forjindam, A., & Mohamed, M. (2024). Genetic and epigenetic determinants of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in lean individuals: a systematic review. *TGH*, 9.
- Ordoñez, M., & Gallo, J. (2019). *Riesgo potencial de padecer diabetes mellitus tipo 2 a través del test de FINDRISK en estudiantes de la Universidad Martín Lutero Chinandega. octubre - diciembre del 2018*. UNAN - LEÓN.
- Parry, S., & Hodson, L. (2020). Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of Lifestyle Interventions, a Narrative Review. *Adv Ther*, 37(4), 1381-1406. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01281-6>
- Quishpe, B. (2023). *Esteatosis hepática no alcohólica y su relación con diabetes mellitus tipo 2. Revisión bibliográfica*. Universidad Técnica de Ambato/Facultad de Ciencias de Salud/Carrera de Medicina.
- Reed, J., Bain, S., & Kanamarlapudi, V. (2021). Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 14, 3567-602.
- Riazi, K., Azhari, H., Charette, J., Underwood, F., King, J., & Afshar, E. (2022). La prevalencia e incidencia de NAFLD en todo el mundo: una revisión sistemática y un metanálisis. *Lancet Gastroenterología y hepatología*, 7(9), 851-861.
- Sanjinez Asbún, M., Nishi, C., López Bilbao La Vieja, I., & Urquizo Ayala, G. (2017). Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2, con o sin síndrome metabólico. *Rev. méd.(La Paz)*, 12-18.
- Starekova, J., Hernando, D., Pickhardt, P., & Reeder, S. (2021). Cuantificación del Contenido de Grasa Hepática con TC y RM: Estado del Arte. *Radiología*, 301(2), Starekova.
- Suárez, M., Boqué, N., Del Bas, J., Mayneris, J., Arola, L., & Caimari, A. (2019). Dieta Mediterránea e Intervenciones Basadas en Múltiples Ingredientes para el Manejo de la Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico. *Nutrientes*, 9(10), 1-31.
- Tanase, D., Gosav, E., Costea, C., Ciocoiu, M., Lacatusu, C., & Maranduca, M. (2020). La intrincada relación entre la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), la resistencia a la insulina (IR) y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). *Revista de Investigación de la diabetes*, 1-16.

- Uyaguari, G., Mesa, I., Ramírez, A., & Martínez, P. (2021). *Factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus II*. Repositorio Institucional del Centro de Investigación y Desarrollo .
- Xiong, X., & Li, X. (2023). Type 2 diabetes originated from non-alcoholic fatty liver disease. *Life Metabolism*, 2(1). <https://doi.org/10.1093/lifemeta/load007>
- Younossi, Z. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J. Hepatol*, 70(3), 531-534.