

Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana

## SOBRE LAS ASOCIACIONES ENTRE EL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y LA INSULINORRESISTENCIA

Mildred Rosario Díaz Morales<sup>1</sup>, Celia Alonso Rodríguez<sup>2</sup>†, Pedro Velbes Marquetti<sup>3</sup>†, Tania Hidalgo Costa<sup>4</sup>†.

### RESUMEN

**Justificación:** La insulinorresistencia (IR) se imbrica de muchas maneras con el hígado graso no alcohólico (HGNA). Es muy probable que el HGNA se acompañe de estados de IR. **Objetivo:** Establecer la presencia de IR en pacientes con HGNA. **Diseño del estudio:** Analítico, transversal. **Serie de estudio:** Cincuenta pacientes (*Mujeres:* 58.0%; *Piel blanca:* 76.0%; *Edades promedio:* 53.0 ± 12.4 años; *Índice de Masa Corporal:* 30.4 ± 4.6 Kg.m<sup>-2</sup>) diagnosticados con HGNA (*Afectación: Grave:* 6.0%; *Moderada:* 54.0%; *Leve:* 40.0%) mediante ultrasonografía (US) en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba). **Material y método:** Se determinaron las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol total y fraccionado, enzimas hepáticas, y glucosa e insulina en ayunas y 2 horas después de una sobrecarga oral de glucosa (SCOG). Adicionalmente, se calcularon los cocientes ASAT/ALAT y  $\gamma$ GT/ASAT; y los índices HOMA-IR, HOMA- $\beta$ , y de sensibilidad a la insulina (ISI). Se evaluó la naturaleza de las asociaciones entre las variables bioquímicas determinadas y la gravedad del HGNA. **Resultados:** El HGNA se asoció con valores elevados de la actividad  $\gamma$ GT (y por extensión, el índice  $\gamma$ GT/ASAT). Igualmente, el HGNA se asoció con cifras elevadas de glucosa en ayunas y 2 horas después de la SCOG. El HGNA se acompañó también de incremento del producto plasmático Glucosa\*Insulina en ayunas (dado por el comportamiento del índice HOMA-R) y después de la SCOG (como sugiere la disminución del índice IS). **Conclusiones:** En el HGNA concurren daño hepático y resistencia a la insulina. Estos 2 factores actuando de conjunto pueden resultar en daño orgánico permanente. **Díaz Morales MR, Alonso Rodríguez C, Velbes Marquetti P, Hidalgo Costa T.** Sobre la asociación entre el hígado graso no alcohólico y la insulinorresistencia. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2017;27(1):81-97. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Obesidad / Hígado graso no alcohólico / Ultrasonido / Insulinorresistencia.*

<sup>1</sup> Médico, Especialista de Primer grado en Medicina General Integral y de Primer Grado en Laboratorio Clínico.

<sup>2</sup> Licenciada en Bioquímica. Máster en Bioquímica Clínica. Máster en Ciencias del Laboratorio Clínico. <sup>3</sup> Médico, Especialista de Segundo grado en Gastroenterología. Diplomado en Pedagogía Médica. <sup>4</sup> Médico, Especialista de Primer grado en Bioestadística. Máster en Economía de la Salud.

† Profesor Auxiliar.

Recibido: 13 de Febrero del 2017. Aceptado: 12 de Abril del 2017.

Mildred Rosario Díaz Morales. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. San Lázaro 701 e/t Belascoaín y Marqués González. Centro Habana. La Habana Cuba.

Correo electrónico: [milrosario@infomed.sld.cu](mailto:milrosario@infomed.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es considerada actualmente no solo una enfermedad emergente, sino también la principal causa de enfermedad hepática crónica.<sup>1-2</sup> El HGNA tiene una marcada relación con el exceso de peso y la insulinoresistencia (IR), siendo de esta última condición la manifestación hepática.<sup>3-4</sup> No obstante, el HGNA también puede ocurrir en individuos desnutridos y aquellos que sufren de lipodistrofia.<sup>1-5</sup>

El HGNA es la primera causa de consulta por daño hepático en el mundo occidental, y constituye probablemente la tercera causa global de enfermedad hepática (detrás de la hepatopatía alcohólica y el virus de la hepatitis C).<sup>6</sup> Por la estrecha asociación que aguarda con la obesidad, y la elevada prevalencia de esta última condición, el HGNA pudiera ser la causa más frecuente de hepatopatía en los EEUU.<sup>7</sup>

La prevalencia del HGNA en la población general se ha estimado entre el 15 – 30%,<sup>8-11</sup> pero se incrementa de forma alarmante en los sujetos obesos y los diabéticos hasta alcanzar el 90%.<sup>12-14</sup> Si a lo anterior se le suma el hecho de que la obesidad crece en forma acelerada, y de que en todo el mundo existen más de mil millones de adultos con exceso de peso, de los que al menos 300 millones son obesos,<sup>15-17</sup> entonces se puede proyectar la magnitud que alcanzará el HGNA en un futuro no lejano.

Solamente en los Estados Unidos 90 millones de personas sufren de HGNA.<sup>6</sup> Otros 9 – 15 millones de personas padecen de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), lo que haría una prevalencia del 3 – 5%.<sup>6</sup> De estos últimos, entre el 15 – 20% pudieran evolucionar hacia la cirrosis. Los pacientes aquejados de HGNA, además del riesgo de EHNA, cirrosis hepática (CH) y sus complicaciones, también exhiben un elevado riesgo de enfermedad arterial coronaria y

enfermedad cerebrovascular.<sup>18-20</sup> En México, el HGNA pudiera tener una prevalencia del 83%:<sup>21-22</sup> 8 de cada 10 adultos mexicanos con SM tenían algún grado de hígado graso en estudios completados en distintos estados de la República.<sup>21-22</sup>

El HGNA abarca un espectro de formas de daño hepático con distinta evolución y pronóstico clínico, y que recorren desde la esteatosis hepática (la forma clínica más benigna), transitando por la esteatohepatitis, hasta la CH y el cáncer hepático primario:<sup>23-24</sup> los extremos más ominosos.

El riesgo de CH en el HGNA es muy bajo, pero se incrementa significativamente cuando la esteatosis evoluciona hacia la inflamación y la necrosis de un número importante de hepatocitos.<sup>25</sup> La necrosis hepática puede en ocasiones evolucionar hacia la esteatosis, permanecer quiescente por años, o inducir acumulación progresiva de tejido cicatricial en el parénquima hepática que suele terminar en fibrosis.<sup>23-25</sup> Una vez que aparece la fibrosis hepática, la incidencia anual de cáncer hepático primario asciende hasta el 1%.<sup>26</sup> Se tienen informes de la ocurrencia de carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma en el HGNA sin cirrosis, lo que sugiere que esta condición por sí misma puede ser un trastorno premaligno.<sup>23-26</sup>

La cirrosis asociada al HGNA, la EHNA, y el propio HGNA también se han documentado en niños.<sup>27</sup> La prevalencia suele ser del 3 – 10% en los infantes desnutridos,<sup>28</sup> pero puede llegar a ser del 53% en los niños obesos.<sup>29</sup> La obesidad y la IR son también los principales factores de riesgo para el HGNA pediátrico. Por lo tanto, la creciente incidencia de la obesidad infantil solo hace sugerir que en el futuro es probable que el HGNA contribuya aún más a la carga poblacional de enfermedad hepática.

En Cuba, Pérez Lorenzo *et al.* (2013) reportaron que el HGNA pudiera tener una prevalencia del 36% después del análisis

retrospectivo de informes de biopsias hepáticas.<sup>30</sup> De acuerdo con los reportes del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), las muertes por cirrosis y otras afecciones crónicas del hígado ocupan el oncenno lugar entre las 35 principales causas de mortalidad anual. En el 2011, la tasa ajustada de mortalidad por cirrosis y afecciones hepáticas crónicas fue de 5.8 por 100,000 habitantes.<sup>31-32</sup> Al año siguiente fue de 7 por 100,000 habitantes: más de mil muertes adicionales.<sup>31-32</sup> Al cierre del 2015 estas enfermedades aportaron 1506 defunciones por 100,000 habitantes (*Hombres*: 1,182 vs. *Mujeres*: 324 x 100,000 habitantes).<sup>33</sup>

El hígado graso pudiera jugar un papel primario en la génesis de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina.<sup>34-35</sup> Hoy se acepta que la IR, además de consecuencia de hepatopatía crónica, es, a su vez, la causa principal del HGNA. Entre ambas entidades pudiera existir una relación causa-efecto.<sup>34-35</sup> Por consiguiente, el HGNA ha sido incluido dentro de la constelación de síndromes reconocida como Síndrome metabólico (SM): inductor sabido de Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), Hipertensión arterial (HTA) y dislipidemias.<sup>36-38</sup> La resistencia periférica a la insulina, el aumento de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos y el estrés oxidativo están uniformemente presentes en todos los sujetos con HGNA, aun en ausencia de diabetes.<sup>39-41</sup> Se acepta entonces que la resistencia a la insulina es la característica fisiopatológica fundamental del HGNA y, a la vez, el principal vínculo de aquella con el SM.<sup>34-41</sup>

El Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba) sostiene una consulta verticalizada en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del HGNA. Fue solo entonces natural investigar la presencia de IR entre los pacientes atendidos por esta condición.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Locación del estudio:** Consulta ambulatoria del Servicio de Gastroenterología verticalizada en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del HGNA.

**Diseño del estudio:** Analítico, transversal.

**Serie de estudio:** Fueron elegibles para participar en la presente investigación los pacientes de cualquier sexo, con edades > 18 años, atendidos en la consulta antes citada entre Marzo del 2014 y Marzo del 2016 (ambos incluidos), y que fueron diagnosticados de HGNA mediante ecografía o biopsia hepática, mostraron serología negativa para los virus de la hepatitis B y C, negaron consumo de cantidades tóxicas de bebidas alcohólicas; y que consintieron en participar en el estudio. Por consiguiente, fueron excluidos aquellos sujetos en los que se encontraron otras enfermedades hepáticas asociadas al HGNA, aquejados de enfermedades psiquiátricas, diagnosticados con Diabetes mellitus y tratados con insulina; que usaban fármacos conocidos por afectar la función hepática; y que refirieron la ingestión frecuente de bebidas alcohólicas.

De cada uno de los pacientes incluidos en la serie de estudio se obtuvieron el sexo, el color de la piel, la edad (como años cumplidos), la gravedad del HGNA, y la concurrencia de otras entidades incluidas dentro del SM (Diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión arterial).

La gravedad del HGNA se estableció mediante ultrasonografía hepática: *Leve*: Aumento mínimo y difuso de la ecogenicidad hepática; *Moderada*: Aumento moderado y difuso de la ecogenicidad hepática; y *Grave*: Aumento marcado de la ecogenicidad hepática, acompañado de incremento del tamaño del órgano; respectivamente.

**Mediciones antropométricas:** De cada sujeto participante se obtuvieron la Talla (centímetros), el Peso corporal (Kilogramos), y la circunferencia de la cintura (centímetros) con una exactitud de una décima mediante los procedimientos estandarizados por el Programa Biológico Internacional.<sup>42-43</sup> La Talla se midió mediante un estadiómetro con el paciente descalzo, de pie en posición de "Firmes", y con la cabeza orientada según el plano anatómico de Franckfurt y después de una inspiración profunda. El peso corporal se registró con el sujeto colocado sobre la plataforma de una balanza de doble contrapeso.

El Índice de Masa Corporal (IMC) se calculó con los valores corrientes de la Talla y el Peso corporal, como se recomienda en todas partes.<sup>44</sup> El exceso de peso se calificó ante valores del  $IMC \geq 25 \text{ Kg.m}^{-2}$ .<sup>45-46</sup> Por su parte, la obesidad se diagnosticó ante un  $IMC \geq 30 \text{ Kg.m}^{-2}$ .<sup>45-46</sup>

La circunferencia de la cintura (CC) se midió con una cinta métrica inextensible entre la última costilla y la cresta ilíaca mientras el sujeto estaba de pie y respiraba sin esforzarse.<sup>47</sup> Los valores obtenidos de la CC se distribuyeron según el sexo del sujeto como sigue:<sup>47</sup> *Aceptables:* Mujeres: < 80 cm, Hombres: < 90 cm; y *Elevados:* Mujeres:  $\geq 80$  cm, Hombres:  $\geq 90$  cm; respectivamente.

**Determinación de las enzimas hepáticas:** La actividad de las enzimas hepáticas se determinó en una muestra de sangre venosa obtenida después de una noche en ayunas mediante técnicas cinéticas instaladas en un autoanalizador COBAS 6000 (COBAS, Estados Unidos) y descritas en los procedimientos vigentes localmente en el Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico. Las enzimas hepáticas se dicotomizaron como sigue: *TGP/ALAT:* Elevada:  $> 40 \text{ U.L}^{-1}$ ; *TGO/ASAT:* Elevada  $> 40 \text{ U.L}^{-1}$ ; *GGT:* Elevada:  $> 50 \text{ U.L}^{-1}$ ; respectivamente.

Adicionalmente, se calcularon los cocientes ASAT/ALAT y  $\gamma$ GT/ASAT. Un cociente  $> 1$  indica la presencia de necrosis hepática.

**Determinación de los lípidos séricos:** Las concentraciones séricas de los triglicéridos ( $\text{mmol.L}^{-1}$ ), el colesterol total ( $\text{mmol.L}^{-1}$ ), y la HDL-colesterol ( $\text{mmol.L}^{-1}$ ) se determinaron en una muestra de sangre después de una noche en ayunas. Las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos se ensayaron mediante técnicas enzimáticas instaladas en un autoanalizador COBAS 6000 (COBAS, Estados Unidos) y descritas en los procedimientos vigentes localmente en el Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico.

Las concentraciones séricas de la HDL-colesterol se determinaron mediante el ensayo del sobrenadante restante de la precipitación con ácido fosfotúngstico de las otras fracciones lipídicas con las técnicas enzimáticas instaladas en un autoanalizador COBAS 6000 (COBAS, Estados Unidos) y descritas en los procedimientos vigentes localmente en el Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico. Las concentraciones séricas de la LDL-colesterol ( $\text{mmol.L}^{-1}$ ) se obtuvieron mediante la fórmula de Friedewald.<sup>48</sup> Los lípidos séricos se dicotomizaron como sigue: *Triglicéridos:* Elevados:  $> 1.8 \text{ mmol.L}^{-1}$ ; *Colesterol total:* Elevados:  $> 5.2 \text{ mmol.L}^{-1}$ ; *HDL-Colesterol:* Disminuidos:  $< 0.9 \text{ mmol.L}^{-1}$ ; y *LDL-Colesterol:* Elevados:  $> 3.4 \text{ mmol.L}^{-1}$ .

**Determinación del metabolismo glucídico:** Las concentraciones séricas de glucosa e insulina se determinaron en una muestra de sangre venosa tras una noche de ayunas; y después de una sobrecarga oral de glucosa. La glucosa sérica se dicotomizó como sigue: *Hiperglicemia en ayunas:* Glucosa sérica  $> 6.1 \text{ mmol.L}^{-1}$ ; *Hiperglicemia tras una sobrecarga oral de glucosa:* Glucosa sérica a las 2 horas  $> 6.1 \text{ mmol.L}^{-1}$ . Por su parte, la insulina sérica se dicotomizó como sigue: *Hiperinsulinemia en*

*ayunas*: Insulina  $> 18 \text{ mUI.mL}^{-1}$ ;  
*Hiperinsulinemia tras una sobrecarga oral de glucosa*: Insulina a las 2 horas: Incremento en 2 – 5 veces del valor basal.

Adicionalmente se calcularon los índices de resistencia a la insulina (HOMA-IR),<sup>49</sup> de secreción de insulina (HOMA- $\beta$ ),<sup>50</sup> y de sensibilidad a la insulina (ISI),<sup>51</sup> según las ecuaciones avanzadas previamente. Los valores de los índices de IR se dicotomizaron como sigue: *IR presente*: HOMA-IR  $> 2.6$ ;<sup>49</sup> HOMA- $\beta > 4.6$ ;<sup>50</sup> ISI  $< 0.7$ ;<sup>51</sup> respectivamente.

**Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:** Los datos demográficos, clínicos, antropométricos y bioquímicos de los pacientes participantes en el estudio se ingresaron en un contenedor digital construido con EXCEL versión 7.0 para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmon, Virginia, Estados Unidos). El procesamiento de los datos se hizo con el paquete de gestión estadística SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., New York, Estados Unidos).

Los datos se redujeron hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), y agregación (frecuencias absolutas/relativas, porcentajes), según el tipo de la variable. Las variables bioquímicas del estudio se distribuyeron según la gravedad del HGNA.

La naturaleza y la fuerza de la asociación entre el comportamiento de una variable bioquímica en particular y la gravedad del HGNA se examinó mediante tests de independencia basados en la distribución ji-cuadrado.<sup>52</sup> Anticipando un tamaño desigual de los subgrupos resultantes de la distribución de la serie de estudio según la gravedad del HGNA, se empleó el test de Kruskal-Wallis con este fin.<sup>53</sup> Se empleó una probabilidad menor del 5% para denotar las asociaciones como significativas.<sup>52-53</sup>

**Consideraciones éticas:** Los procedimientos contemplados en el diseño experimental de la presente investigación fue realizada siguiendo la “Declaración de Helsinki para la Investigación en Seres Humanos”, emitida por la Asociación Médica Mundial. A cada paciente se le explicó de manera clara, sin el empleo de términos técnicos, los objetivos, las características y la importancia de la investigación. Igualmente, se les aseguró la inocuidad de los procedimientos experimentales, el carácter voluntario de la participación, y la discreción en el tratamiento de la información recabada de ellos. Los pacientes que finalmente consintieron en participar en la investigación lo hicieron tras la firma de la correspondiente “Acta de Consentimiento Informado”.

## RESULTADOS

La serie de estudio estuvo constituida finalmente por 50 pacientes que cumplieron los requisitos de inclusión en el estudio. La Tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes examinados. Prevalcieron las mujeres sobre los hombres. Los sujetos de piel blanca fueron mayoría. La edad promedio de los sujetos fue de  $53.0 \pm 12.4$  años. El 28.0% presentaba edades  $\geq 60$  años. La HTA y la DM representaron el 70.0% de las morbilidades presentes en la serie de estudio. Las dislipidemias solo afectaron al 4.0% de los sujetos participantes.

La Tabla 2 muestra el estado de las variables antropométricas registradas en el presente estudio. Los hombres fueron más altos y pesados que las mujeres. Sin embargo, estas diferencias no se trasladaron al IMC: *Hombres*:  $29.8 \pm 4.3 \text{ Kg.m}^{-2}$  vs. *Mujeres*:  $30.8 \pm 4.8 \text{ Kg.m}^{-2}$  ( $\Delta = -1.0$ ;  $p > 0.05$ ; test t de Student para la comparación de medias independientes).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes examinados en la serie de estudio. Para cada característica se muestran el número y [entre corchetes] el porcentaje de casos propios de cada estrato. En instancias seleccionadas se presentan la media  $\pm$  desviación estándar de los valores de la característica.

Característica	Hallazgos
Sexo	Masculino: 21 [42.0] Femenino: 29 [58.0]
Color de la piel	Blanca: 38 [76.0] Negra: 7 [14.0] Mestiza: 5 [10.0]
Edad, años, media $\pm$ desviación estándar	53.0 $\pm$ 12.4
Edad	< 60 años: 36 [72.0] $\geq$ 60 años: 14 [28.0]
Problemas de salud presentes	Hipertensión arterial: 29 [58.0] Diabetes mellitus: 6 [12.0] Hipotiroidismo: 4 [ 8.0] Asma bronquial: 4 [ 8.0] Dislipidemias: 2 [ 4.0] Otras: 7 [14.0] <sup>¶</sup>

<sup>¶</sup> Otras: Policitemia vera (1), Cardiopatía isquémica (1), Enfermedad renal crónica (1), Colitis crónica (1), Glaucoma (1), Psoriasis (1), Anemia perniciosa (1).

Tamaño de la serie: 50.

Fuente: Registros del estudio.

La obesidad estaba presente en casi la mitad de los pacientes estudiados. La frecuencia de obesidad fue numéricamente superior en las mujeres:  $IMC \geq 30.0 \text{ Kg.m}^{-2}$ : *Hombres*: 42.9% vs. *Mujeres*: 51.7% ( $\Delta = -8.8\%$ ;  $p > 0.05$ ; test de comparación de proporciones independientes).

El valor promedio de la CC fue de  $104.5 \pm 8.7 \text{ cm}$ . La (casi) totalidad de la serie de estudio sostuvo valores de la CC mayores que el punto de corte empleado para definir el comportamiento esperado de esta variable antropométrica.

La Figura 1 muestra el estado del HGNA en la presente serie de estudio. Prevalcieron los pacientes con grados moderados de la condición. Se debe destacar que el 6.0% de los enfermos estudiados cursaban con grados graves del HGNA.

Finalmente, la Tabla 3 muestra el estado de las variables bioquímicas empleadas como descriptoras del daño

hepático, la ocurrencia de dislipidemias y la presencia de IR en la serie de estudio. Según el punto de corte correspondiente, la serie de estudio se comportó de la manera siguiente (en orden descendente): *Insulina 2 horas después de SCOG*  $> 36 \text{ mUI.mL}^{-1}$ : 96.0%; *Índice  $\gamma$ GT/ASAT*  $> 1$ : 88.0%; *HDL-Colesterol*  $> 0.9 \text{ mmol.L}^{-1}$ : 74.0%; *Glucosa 2 horas después de SCOG*  $> 6.1 \text{ mmol.L}^{-1}$ : 72.0%; *Colesterol*  $> 5.2 \text{ mmol.L}^{-1}$ : 68.0%; *HOMA-IR*  $> 2.6$ : 68.0%; *LDL-Colesterol*  $> 3.4 \text{ mmol.L}^{-1}$ : 58.0%; *Índice ISI*  $< 0.7$ : 48.0%;  *$\gamma$ GT*  $> 50 \text{ U.L}^{-1}$ : 46.0%; *Triglicéridos*  $> 2.0 \text{ mmol.L}^{-1}$ : 42.0%; *TGO/ASAT*  $> 40 \text{ U.L}^{-1}$ : 38.0%; *TGP/ALAT*  $> 40 \text{ U.L}^{-1}$ : 32.0%; *Insulina en ayunas*  $> 18 \text{ mUI.mL}^{-1}$ : 32.0%; *Índice ASAT/ALAT*  $> 1$ : 30.0%; y *Glucosa en ayunas*  $> 6.1 \text{ mmol.L}^{-1}$ : 24.0%; *HOMA- $\beta$*   $> 4.6$ : 6.0%; respectivamente.

Tabla 2. Estado de las variables antropométricas en los pacientes examinados. Se presentan la media  $\pm$  desviación estándar de la variable antropométrica según el sexo del paciente. También se presentan el número y [entre corchetes] el porcentaje de sujetos con valores elevados de la variable en cuestión. Leyenda: IMC: Índice de Masa Corporal. CC: Circunferencia de la cintura.

Característica	Todos	Hombres	Mujeres
Tamaño	50	21	29
Talla, cm	156.9 $\pm$ 32.9	169.2 $\pm$ 6.5	148.0 $\pm$ 40.9
Peso, Kg	81.0 $\pm$ 13.0	85.6 $\pm$ 13.5	77.7 $\pm$ 11.5
IMC, Kg.m <sup>-2</sup>	30.3 $\pm$ 4.6	29.8 $\pm$ 4.3	30.8 $\pm$ 4.8
IMC $\geq$ 25 Kg.m <sup>-2</sup>	44 [88.0]	18 [85.7]	26 [89.6]
IMC $\geq$ 30 Kg.m <sup>-2</sup>	24 [48.0]	9 [42.9]	15 [51.7]
CC, cm	104.5 $\pm$ 8.7	105.0 $\pm$ 10.5	104.2 $\pm$ 7.4
CC > Punto de corte <sup>¶</sup>	49 [98.0]	20 [95.2]	29 [100.0]

Tamaño de la serie: 50.

Fuente: Registros del estudio.

<sup>¶</sup> Punto de corte empleado en la descripción de la circunferencia de la cintura: *Hombres*: CC > 90 cm vs. *Mujeres*: CC > 80 cm.

El HGNA se asoció con incremento de los valores de la actividad  $\gamma$ GT, y por extensión, del índice  $\gamma$ GT/ASAT. Asimismo, el HGNA se asoció con aumento de las concentraciones séricas de la glucosa en ayunas y 2 horas después de la SCOG, y de la insulina 2 horas después de la SCOG. Los cambios observados en el comportamiento de la glucosa y la insulina se trasladaron a un producto plasmático Glucosa\*Insulina elevado en ayunas (tal y como lo expresó el índice HOMA-IR) y globalmente (como se inferiría del índice ISI).

## DISCUSIÓN

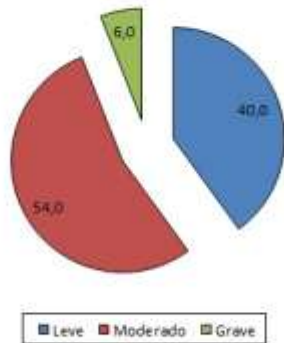
La investigación reseñada en este ensayo ha examinado las asociaciones que el HGNA sostiene con descriptores bioquímicos del daño hepático, por un lado, y de la ocurrencia de dislipidemias e IR, por el otro. Se ha señalado cada vez con más fuerza que la IR promueve la aparición del HGNA, mientras que, al mismo tiempo, el atrapamiento de triglicéridos en el parénquima hepático puede perpetuar | agravar la IR; cerrándose así un círculo

vicioso que se vuelve muy difícil de quebrar.<sup>54-56</sup> Luego, la identificación temprana de IR en el sujeto en riesgo de HGNA (en particular aquellos que exhiben un peso excesivo para la talla) puede abrir una ventana de oportunidad para la prevención de complicaciones, entre ellas, la cirrosis denominada “metabólica”.<sup>57</sup>

Se hubiera anticipado que, mientras más grave fuera la condición de HGNA, mayor el daño hepático, y una resistencia periférica más pronunciada a la acción de la insulina. Igualmente, la acentuación de la IR traería consigo perturbaciones de las fracciones lipídicas séricas, entre las que sobresaldría la hipertrigliceridemia.

Los valores promedio de las enzimas hepáticas examinadas se incrementaron a medida que la condición de HGNA se hizo más grave en el sujeto. De ellas, la TGO/ASAT y la  $\gamma$ GT fueron las que se asociaron significativamente con la gravedad del HGNA.

Figura 1. Estado del hígado graso no alcohólico en la serie de estudio. Se muestra la distribución del hígado graso no alcohólico según la gravedad de esta condición. El diagnóstico del hígado graso no alcohólico se hizo mediante ultrasonografía. Para más detalles: Consulte el texto de este artículo.



Tamaño de la serie: 50.

Fuente: Registros del estudio.

Pero mientras los valores de la TGO/ASAT no se incrementaron más allá de la cota superior de los intervalos de referencia biológicos (solo en los casos graves de HGNA el valor promedio de la TGO/ASAT fue numéricamente superior a la cota de 40 U.L<sup>-1</sup>), la  $\gamma$ GT se mostró elevada en todos los estratos de clasificación de la HGNA, y llegó a ser en los casos graves de HGNA más del doble del punto de corte empleado en el diagnóstico bioquímico. El comportamiento de la  $\gamma$ GT se trasladó también al índice  $\gamma$ GT/ASAT: los casos graves de HGNA mostraron valores tres veces mayores de este índice respecto de aquellos con manifestaciones leves de la condición.

La  $\gamma$ GT es una enzima de membrana que está presente en los túbulos renales proximales, el hígado, el páncreas y el intestino delgado. Se ha reconocido que la  $\gamma$ GT puede elevarse en situaciones de

hepatitis aguda, hepatitis tóxico-metabólica, y colestasis hepática.<sup>58</sup> También se ha reportado niveles elevados de la  $\gamma$ GT en la obesidad.<sup>59-60</sup> El aumento de la actividad  $\gamma$ GT puede preceder al de las otras enzimas hepáticas, y por ello constituye un marcador temprano de IR. En virtud de ello, la determinación de la actividad  $\gamma$ GT constituye una herramienta diagnóstica útil para la determinación tanto del daño hepático como de la IR en aquellos individuos aquejados de Síndrome metabólico.

La asociación entre las aminotransferasas hepáticas y la actividad necroinflamatoria en el HGNA no es inmediata. Las concentraciones séricas de las aminotransferasas no reflejan fielmente ni la gravedad de la lesión celular hepática o la extensión de la muerte celular hepática; ni tampoco la inflamación y la fibrosis hepática relacionadas.<sup>61</sup> Por lo tanto, la determinación de las aminotransferasas es imperfecta para determinar la presencia de esteatohepatitis en el individuo.<sup>61</sup> No obstante lo anteriormente dicho, se tienen reportes que destacan la elevada frecuencia de valores elevados de las aminotransferasas hepáticas en los individuos que se presentaron con esteatohepatitis o manifestaciones del síndrome metabólico.<sup>62</sup>

El estudio también reveló que el HGNA se puede asociar con trastornos de la secreción pancreática de insulina y la internalización periférica de la glucosa sanguínea. Pero un escrutinio más cercano de las curvas plasmáticas de glucosa e insulina revela aristas singulares del fenómeno de la IR asociado al HGNA. Los valores séricos promedio de la glucosa en ayunas solo fueron numéricamente mayores que el punto de corte empleado en el diagnóstico bioquímico.



Tabla 3. Estado de las variables bioquímicas empleadas como descriptores del daño hepático, y la presencia de dislipidemias e insulinoresistencia. Se presentan la media  $\pm$  desviación estándar de la variable bioquímica correspondiente después de la distribución de los valores según la condición del hígado graso no alcohólico. Para más detalles: Consulte el texto del presente artículo.

Característica	Todos	Esteatosis hepática		
		Leve	Moderada	Grave
Tamaño	50	20	27	3
$\gamma$ GT, U.L <sup>-1</sup>	62.6 $\pm$ 41.8	43.4 $\pm$ 19.9	71.7 $\pm$ 47.6	109.7 $\pm$ 38.4 <sup>¶</sup>
TGP/ALAT, U.L <sup>-1</sup>	45.9 $\pm$ 35.0	34.8 $\pm$ 26.2	50.7 $\pm$ 34.1	78.3 $\pm$ 73.1
TGO/ASAT, U.L <sup>-1</sup>	36.2 $\pm$ 20.9	33.1 $\pm$ 24.6	37.9 $\pm$ 18.1	42.3 $\pm$ 23.3
Índice $\gamma$ GT/ASAT	1.9 $\pm$ 1.2	1.5 $\pm$ 0.6	2.1 $\pm$ 1.4	3.1 $\pm$ 1.7 <sup>¶</sup>
Índice ASAT/ALAT	0.9 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.3	0.7 $\pm$ 0.3
Colesterol, mmol.L <sup>-1</sup>	5.8 $\pm$ 1.2	5.9 $\pm$ 0.9	5.7 $\pm$ 1.4	5.4 $\pm$ 0.8
Triglicéridos, mmol.L <sup>-1</sup>	2.1 $\pm$ 0.9	2.0 $\pm$ 0.9	2.2 $\pm$ 0.9	1.3 $\pm$ 0.3
HDL-c, mmol.L <sup>-1</sup>	1.2 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.3
LDL-c, mmol.L <sup>-1</sup>	3.8 $\pm$ 1.1	3.6 $\pm$ 1.0	3.9 $\pm$ 1.2	4.0 $\pm$ 0.8
Glucosa- Ayunas, mmol.L <sup>-1</sup>	5.7 $\pm$ 1.9	5.1 $\pm$ 0.8	6.3 $\pm$ 2.3	5.2 $\pm$ 0.3 <sup>¶</sup>
Glucosa- 2 horas, mmol.L <sup>-1</sup>	8.0 $\pm$ 3.5	6.7 $\pm$ 2.1	9.2 $\pm$ 4.1	6.4 $\pm$ 1.8 <sup>¶</sup>
Insulina- Ayunas, mIU.mL <sup>-1</sup>	18.0 $\pm$ 23.2	12.4 $\pm$ 6.2	21.4 $\pm$ 30.7	24.5 $\pm$ 11.5
Insulina- 2 horas, mIU.mL <sup>-1</sup>	87.5 $\pm$ 6.17	60.6 $\pm$ 38.0	103.4 $\pm$ 67.4	123.1 $\pm$ 89.2 <sup>¶</sup>
HOMA-IR	4.6 $\pm$ 5.7	2.9 $\pm$ 1.7	5.7 $\pm$ 7.3	5.7 $\pm$ 3.0 <sup>¶</sup>
HOMA- $\beta$	2.1 $\pm$ 2.8	2.0 $\pm$ 1.5	2.0 $\pm$ 3.6	2.8 $\pm$ 1.0
ISI	0.7 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.3 <sup>¶</sup>

<sup>¶</sup> p < 0.05. Test de rangos múltiples de Kruskal-Wallis.

Tamaño de la serie: 50.

Fuente: Registros del estudio.

Fueron los sujetos con grados moderados de HGNA los que se presentaron con los valores séricos máximos de glucosa en ayunas. Esta circunstancia pudiera explicar entonces la asociación observada entre el HGNA y el *status* basal de la glucosa sanguínea. Igualmente, los valores basales de insulina solo fueron numéricamente superiores al punto de corte empleado en el diagnóstico bioquímico.

La respuesta bioquímica a la sobrecarga oral con glucosa se distinguió por hiperglicemia e hiperinsulinemia importantes. Pero mientras la hiperinsulinemia después de la SCOG se incrementó linealmente con cada estrato del HGNA, fueron (nuevamente) los sujetos con grados moderados de la condición hepática

los que mostraron los valores máximos de glucemia responsiva. Esta discrepancia entre las curvas de hiperglicemia e hiperinsulinemia pudiera resolverse (en parte) si se tiene en cuenta que el páncreas endocrino responde con una mayor producción de insulina ante una hiperglicemia mantenida (fenómeno compensatorio denominado como "hiperinsulinismo").<sup>63-65</sup> Sin embargo, esta respuesta compensatoria pancreática se agota rápidamente en el tiempo, y la hiperglicemia se hace entonces permanente.<sup>65-66</sup>

La hiperglicemia y la hiperinsulinemia constatadas en la serie de estudio se trasladaron hacia el producto plasmático Glucosa\*Insulina que se incluye tradicionalmente en los índices tenidos de

IR. El índice HOMA-IR evalúa el producto Glucosa\*Insulina basal, y sirve para establecer la IR en condiciones basales, no estimuladas. El índice HOMA-IR se incrementó linealmente a medida que cambió la gravedad del HGNA; confirmándose así la presencia de IR basal en esta condición hepática.

Fue mucho más interesante el comportamiento del índice ISI observado en este estudio. El índice ISI mide la capacidad del páncreas endocrino de producir cantidades adecuadas de insulina para favorecer la internalización efectiva de concentraciones de glucosa que se incrementan en la sangre.<sup>67-69</sup> Así, el índice ISI puede servir para diagnosticar estados alterados de la producción pancreática de insulina durante pruebas de sobrecarga de glucosa. En ausencia de IR, se espera que el índice ISI oscile alrededor de la unidad.

En este estudio, el índice ISI disminuyó un 30% tras la SCOG. Asimismo, el índice ISI se redujo a medida que se transitó hacia formas graves del HGNA. Estos resultados apuntan hacia la poca capacidad de respuesta del páncreas endocrino frente a cantidades incrementadas de glúcidos en los pacientes aquejados de esta condición hepática; y reafirma la presencia de la IR.

No se observaron cambios significativos en el índice HOMA- $\beta$  empleado también en este estudio para establecer la presencia de IR. El índice HOMA- $\beta$  se organiza alrededor del cociente Insulina/Glucosa. Si el caso fuera de IR, se esperaría que las cantidades de insulina circulantes en la sangre del sujeto fueran mayores que las de glucosa, como expresión de la respuesta hiperinsulínica compensatoria descrita más arriba.<sup>70-71</sup>

La ausencia de cambios en el índice HOMA- $\beta$  en esta serie de estudio podría explicarse por la aparente preservación de los valores séricos basales de insulina y

glucosa, en contraste con los observados después de la SCOG. También es probable que el índice HOMA- $\beta$  esté señalando realmente el final de la respuesta pancreática compensatoria ante la cronicidad de la hiperglicemia.<sup>72</sup>

No debe pasarse por alto que los cambios bioquímicos observados tienen como trasfondo el exceso de peso que fue prevalente en la presente serie de estudio. De hecho, casi la mitad de los sujetos incluidos en la serie de estudio mostró valores del IMC  $\geq 30.0$  Kg.m<sup>-2</sup>. Lo que es más preocupante: casi todos los sujetos examinados mostraron valores de la CC superiores al tenido como aceptable. La CC es un subrogado fiel de la grasa visceral que ha sido señalada reiteradamente como la responsable del desencadenamiento y perpetuación de la IR.<sup>73-74</sup> A valores mayores de la CC, más acentuada la IR.<sup>75-77</sup> Lo contrario también puede ser cierto: la disminución aún moderada de la CC puede acompañarse de mejoría de los índices empleados en la descripción de los estados de IR.<sup>60,78</sup>

Dada la repercusión de la obesidad sobre los dominios orgánico, endocrino y bioquímico del sujeto, cabrían esperar alteraciones profundas de las fracciones lipídicas séricas. La IR se asocia inexorablemente con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.<sup>79-80</sup> El 68.0% de los sujetos examinados en esta investigación, y el 42.0%, mostraron valores séricos aumentados de colesterol y triglicéridos, respectivamente. Sin embargo, las dislipidemias fueron esencialmente independientes de la gravedad del HGNA. Se ha de destacar que muchos de los pacientes incluidos en la serie de estudio eran crónicamente atendidos en la consulta especializada de Gastroenterología donde se llevó a cabo la investigación que se reseña en este artículo, y es muy probable que hayan sido tratados para las alteraciones lipídicas encontradas, ya sea mediante

fármacos especificados para las mismas, como a través de modificaciones de estilos de vida y dietéticos.

## CONCLUSIONES

La aparición de HGNA en un sujeto obeso puede incrementar notablemente el riesgo de ocurrencia de IR: condición bioquímica primaria para la instalación del Síndrome metabólico. El HGNA también ha sido señalado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DMT2. A su vez, la aparición y progresión de la DMT2 se asocia potencialmente con formas clínicas más avanzadas (y por lo tanto, más graves) de la esteatosis hepática. Los hallazgos encontrados en este estudio sugieren que los pacientes diagnosticados con HGNA deben ser también pesquisados para el diagnóstico temprano de la IR, la prediabetes y la DM tipo 2, para de esta forma prevenir las complicaciones de esta enfermedad. Asimismo, en los pacientes que se presenten con otras enfermedades o alteraciones metabólicas relacionadas con la IR se debe investigar la presencia de HGNA, a fin de revertir la acumulación intrahepática de triglicéridos (y otras especies químicas de grasas) para evitar la progresión de esta entidad, y reducir la aparición de comorbilidades.

### *Limitaciones del estudio*

En esta investigación la presencia de HGNA se estableció mediante ultrasonido (US). Si bien el US no es el método ideal para definir y diferenciar la esteatosis hepática simple de la esteatohepatitis, ni tampoco para distinguir entre los diferentes grados de fibrosis, no obstante es el más utilizado por la disponibilidad y el costo-efectividad de la información obtenida. En presencia de grados moderados y graves de esteatosis, la sensibilidad diagnóstica del ultrasonido (frente a la biopsia hepática

como estándar dorado) puede estar entre un 60 – 94%, mientras que la especificidad diagnóstica se ha estimado entre el 88 – 95%.<sup>81-82</sup>

La ultrasonografía hepática se ha empleado en muchas investigaciones para establecer la prevalencia del HGNA. En el estudio Dionisios, completado en el norte de Italia, y que incluyó más de 7,000 personas, la prevalencia del HGNA fue del 16% entre los sujetos con un peso adecuado para la talla, pero del 76% entre los obesos.<sup>83</sup>

No obstante lo dicho, la biopsia hepática se considera como el estándar dorado para el diagnóstico del HGNA, si bien no está exenta de limitaciones; y la invasividad del proceder, unido al costo del mismo y las cuestiones relacionadas con el acceso del paciente al mismo, impiden una aplicación más extendida.

La plausibilidad de los datos fue otra limitación del presente estudio. Solo se reunieron 3 pacientes con grados graves de HGNA. Esta circunstancia pudiera introducir sesgos en el estudio de la naturaleza de la asociación entre el HGNA y el descriptor bioquímico correspondiente. Se intentó compensar el desbalance observado entre los estratos del HGNA mediante el uso de técnicas no paramétricas de análisis de los resultados. Un mayor efectivo muestral y una mejor representatividad de los distintos estratos de distribución del HGNA podría arrojar evidencias más sólidas sobre el vínculo entre esta condición clínico-metabólica y el descriptor seleccionado de daño hepático y/o insulinoresistencia.

## AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la asistencia técnica brindada durante la redacción de este artículo.

**SUMMARY**

**Rationale:** Insulin resistance (IR) is associated with non-alcoholic fatty liver (NAFL) in various ways. It is likely NAFL to be accompanied with IR states. **Objective:** To establish the presence of IR in NAFL patients. **Study design:** Analytical, cross-sectional. **Study serie:** Fifty patients (Women: 58.0%; White-skinned: 76.0%; Average age:  $53.0 \pm 12.4$  years; average Body Mass Index:  $30.4 \pm 4.6$  Kg.m<sup>2</sup>) diagnosed with NAFL (Condition: Severe: 6.0%; Moderate: 54.0%; Mild: 40.0%) by means of ultrasound (US) at the Service of Gastroenterology, "Hermanos Ameijeiras" Clinical surgical Hospital (Havana, Cuba). **Material and method:** Serum concentrations of triglycerides, total and fractioned cholesterol, liver enzymes, and both glucose and insulin in fasting state and two hours after an oral glucose overload (OGOL) were assayed. In addition, ASAT/ALAT and  $\gamma$ GT/ASAT quotients; and HOMA-IR, HOMA- $\beta$ , sensitivity to insulin (ISI) indexes were calculated. Nature of the associations between measured biochemical variables and severity of NAFL was assessed. **Results:** NAFL was associated with elevated  $\gamma$ GT activity values (and by extension,  $\gamma$ GT/ASAT index). Also, NAFL was associated with elevated glucose values in the fasting state and two hours after OGOL. NAFL was also accompanied by an increased plasma Glucose\*Insulin product in the fasting state (as given by the behavior of the HOMA-R index) and after OGL (as suggested by the reduction in the ISI index). **Conclusions:** Liver damage and IR concurs in the NAFL. These two factors acting jointly might result in permanent organ damage. **Díaz Morales MR, Alonso Rodríguez C, Velbes Marquetti P, Hidalgo Costa T.** On the association between non-alcoholic fatty liver and insulin resistance. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2017;27(1): 81-97. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

*Subject headings: Obesity / Non-alcoholic liver disease / Ultrasound / Insulin resistance.*

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Del Ben M, Polimeni L, Baratta F, Pastori D, Loffredo L, Angelico F. Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20: 8341-50.
2. Basaranoglu MI, Ormeçi N. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnosis, pathogenesis, and management. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25:127-32.
3. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1578-82.
4. Loria P, Lonardo A, Anania F. Liver and diabetes. A vicious circle. *Hepatol Res* 2013;43:51-64.
5. Herrera A, Nasiff A, Arus E, Cand C, León N. Hígado graso. Enfoque diagnóstico y terapéutico. *Rev Cubana Med* 2007;46:1-12. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232007000100009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232007000100009). Fecha de última visita: 5 de Mayo del 2016.
6. Moreno D. Epidemiología e historia natural de la hepatología grasa no alcohólica primaria. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:244-54.
7. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2013;178:38-45.
8. Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: Pathogenesis and novel therapeutic approaches. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:68-76.
9. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y; *et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver

- disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005;22:1141-5.
10. Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez RM; *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 2009;29:82-8.
  11. Lizardi J, Becerra I, Chávez NC, Ramos ME, Uribe M. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:453-9.
  12. Laclé A, Esquivel M, Madrigal M, Alpízar MC. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en personas diabéticas tipo 2. *Acta Méd Costarric* 2014;56(1):0-0. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/434/43430087004.pdf>. Fecha de última visita: 5 de Mayo del 2016.
  13. Jick SS, Stender M, Myers MW. Frequency of liver disease in type 2 diabetic patients treated with oral antidiabetic agents. *Diabetes Care* 1999; 2:1067-71.
  14. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparal N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:262-5.
  15. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C; *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 2014;384(9945):766-81.
  16. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:637-53.
  17. Tarantino G. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and other illnesses. *Clin Invest Medicine* 2008;31:290-5.
  18. Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State of the art. *World J Gastroenterol* 2014;20:13306-24.
  19. Targher G, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease: A novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications [Clinical review]. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:483-95.
  20. Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: Relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012;35:2359-64.
  21. Castro M, Zaineff D, Ramírez JC, Escobedo J. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cir Cir* 2012;80:128-33. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_nlinks&ref=060662&pid=S0001-6002201400010000400022&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=060662&pid=S0001-6002201400010000400022&lng=en). Fecha de última visita: 5 de Mayo del 2016.
  22. Castro Sansores CJ, Hernández Escalante V, Arjona Villicaña R. Prevalencia de Síndrome metabólico en sujetos adultos que viven en Mérida, Yucatán, México. *Rev Biomed* 2011;22:49-58. Disponible en: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb112222.pdf>. Fecha de última visita: 21 de Septiembre del 2015.
  23. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547-54.

24. Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two hits? *Gastroenterology* 1998; 114:842-5.
25. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S99-S112.
26. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: A weighty connection. *Hepatology* 2010;51: 1820-32.
27. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: A follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538-44.
28. Das K, Das K, Mukherjee PS, Ghosh A, Ghosh S, Mridha AR; *et al.* (2010). Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 2010;51: 1593-1602.
29. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatrics* 2003;143:500-5.
30. Pérez LA, Vilar E, Martínez L, Calzadilla L. Enfermedad hepática por depósitos grasos. Una perspectiva actual. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013; 43:254-60. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1993/199329342016.pdf>. Fecha de última visita: 20 de Julio del 2015.
31. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. Anuario estadístico 2011. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>. Fecha de última visita: 5 de Mayo del 2016.
32. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. Anuario estadístico 2012. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>. Fecha de última visita: 5 de Mayo del 2016.
33. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. Anuario estadístico 2015. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>. Fecha de última visita: 5 de Mayo del 2016.
34. Wasada T, Kasahara T, Wada J, Jimba S, Fujimaki R, Nakagami T. Hepatic steatosis rather than visceral adiposity is more closely associated with insulin resistance in the early stage of obesity. *Metabolism* 2008;57:980-5.
35. Calderín RO, Domínguez C, Velbes PE, Pérez LA, Cabrera E, Orlandi N. Insulinoresistencia e hígado graso no alcohólico, ¿existe relación causa-efecto entre ambas condiciones? *Rev Cubana Endocrinol* 2009;20(1):0-0. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol20\\_1\\_09/end08109.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol20_1_09/end08109.htm). Fecha de última visita: 20 de Julio del 2015.
36. Kim CH, Park JY, Lee KU, Kim JH, Kim HK. Fatty liver is an independent risk factor for the development of Type 2 diabetes in Korean adults. *Diabet Med* 2008;25:476-81.
37. Sung KC, Kim SH. Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1093-7.
38. González E, Pascual I, Laclaustra GM, Casanova JA. Síndrome metabólico y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 2005; 5:3-7.
39. Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:299-310.
40. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1372-9.

41. Pettinelli P, Del Pozo T, Araya J, Rodrigo R, Araya AV, Smok G. Enhancement in liver SREBP-1c/PPAR-alpha ratio and steatosis in obese patients: Correlations with insulin resistance and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid depletion. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792: 1080-6.
42. Weiner JS, Lourie JA. Human biology. A guide to field methods. International Biological Program. Handbook number 9. Blackwell Scientific Publications. Oxford: 1969.
43. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Second Edition. Human Kinetics Books. Champaign [Illinois]: 1991. Pp 44-47.
44. Martínez Sanz JM, Ortiz Moncada MR. Antropometría. Manual básico para estudios de salud pública, nutrición comunitaria y epidemiología nutricional. Editorial Prácticum. Madrid: 2013.
45. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J* 1972;3(826):566-9.
46. WHO Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bulletin WHO* 1986;64:929-41.
47. Seidel JC, Deurenberg P. Fat distribution of overweight persons in relation to morbidity and subjective health. *Int J Obesity* 1985;9:363-74.
48. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18: 499-502.
49. Duncan MH, Singh BM, Wise PH, Carter G, Alagband-Zadeh J. A simple measure of insulin resistance. *Lancet* 1995;346:120-1.
50. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-19.
51. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab* 1998;63(2):134-41.
52. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
53. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Estadísticas no Paramétricas. Editorial Publicia. Saarbrücken: 2013. ISBN: 978-3-639-55468-7.
54. Gariani K, Philippe J, Jornayvaz FR. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: From bench to bedside. *Diabetes Metab* 2013;39:16-26.
55. Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, Wada T, Yoshida T, Joh T. Fatty liver predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in Japanese undergoing a health checkup. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:352-6.
56. Fan JG, Li F, Cai XB, Peng YD, Ao QH, Gao Y. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1086-91.
57. Fruci B, Giuliano S, Mazza A, Malaguarnera R, Belfiore A. Nonalcoholic Fatty liver: A possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment. *Int J Mol Sci* 2013;14: 22933-66.
58. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Lemonnier A, Alagille D. Diagnostic value of serum [ $\gamma$ ]-glutamyl transpeptidase activity in liver diseases

- in children. *J Pediatric Gastroenterol Nutrition* 1991;12:21-6.
59. Tarantino G, Colao A, Capone D, Conca P, Tarantino M, Grimaldi E; *et al.* Circulating levels of cytochrome C, gamma-glutamyl transferase, triglycerides and unconjugated bilirubin in overweight/obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Regulators Homeostatic Agents* 2010;25:47-56.
60. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: Falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obesity Surgery* 2006;16:1278-86.
61. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E; *et al.* Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and Diabetes. *Hepatology* 2008;48:792-8.
62. Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, Tushuizen ME, Teerlink T, Heine RJ. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diab Metab Res Rev* 2006;22:437-43.
63. Nichols CG, Koster JC, Remedi MS.  $\beta$ -cell hyperexcitability: From hyperinsulinism to Diabetes. *Diab Obes Metab* 2007;9:81-8.
64. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-94.
65. Bagdade JD, Porte Jr D, Brunzell JD, Bierman EL. Basal and stimulated hyperinsulinism: Reversible metabolic sequelae of obesity. *J Lab Clin Med* 1974;83:563-9.
66. Kim SH, Reaven GM. Insulin resistance and hyperinsulinemia: You can't have one without the other. *Diabetes Care* 2008;31:1433-8.
67. Belfiore F, Iannello S. Insulin resistance and its relevance to treatment. En: *New concepts in Diabetes and its treatment.* Karger Publishers. London: 2000. pp. 38-55.
68. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW; *et al.* Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993;42:1663-72.
69. Bazotte RB, Silva LG, Schiavon FP. Insulin resistance in the liver: Deficiency or excess of insulin? *Cell Cycle* 2014;13:2494-2500.
70. Quon MJ. Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4615-17.
71. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-95.
72. Meier JJ, Breuer T, Bonadonna RC, Tannapfel A, Uhl W, Schmidt WE; *et al.* Pancreatic diabetes manifests when beta cell area declines by approximately 65% in humans. *Diabetologia* 2012;55:1346-54.
73. Piñeiro R, Fernández JE. Hígado graso no alcohólico como señal de aterosclerosis. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2013;32:1-7. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v32n1/ibi01113.pdf>. Fecha de última visita: 16 de Mayo del 2016.
74. Uribe M. Esteatosis hepática, obesidad y comorbilidades. *Rev Gastroenterol Mex* 2008;73:22-5.
75. Van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG. Visceral fat: A key mediator of



- steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*. 2008; 48:449-57.
76. Márquez R, Sbardella V, Viera L. Relación entre adiposidad visceral, circunferencia abdominal e insulinoresistencia en pacientes con hígado graso no alcohólico. *Revista Gen* 2011;65:323-7. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/gen/v65n4/art07.pdf>. Fecha de última visita: 16 de Mayo del 2016.
77. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:81-7.
78. Van Wagner LB, Rinella ME. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4: 249-63.
79. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, Messous D, Munteanu M, Imbert-Bismut F; *et al*. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non-alcohol steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6(1):34. Disponible en: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-6-34>.
- Fecha de última visita: 5 de Mayo del 2016.
80. Reaven GM. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: The price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:49-62.
81. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M; *et al*. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: A prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124-31.
82. Musso G, Gambino R, Cassader M; *et al*. Meta-analysis: Natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
83. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Croce LS, Tiribelli C, Bellentani S. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos study. *Hepatology* 2007;46:1387-91.