

Hígado graso no alcohólico y su asociación a la resistencia a la insulina y al daño vascular carotídeo

Nonalcoholic fatty liver and its association with resistance to insulin and carotidal vascular damage

Raúl Orlando Calderín Bouza,^I Luis Ángel Pérez Blanco,^{II} Carlos Domínguez Álvarez ^I, Pedro Evelio Velbes Marquetti,^I Marelys Yanes Quesada,^{III} Miguel Ángel Yanes Quesada^I

^IHospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II}Hospital Clínico Quirúrgico "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

^{III}Instituto Nacional de Endocrinología de Cuba (INEN). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: determinar si existe asociación entre la presencia de hígado graso no alcohólico, la resistencia a la insulina y el daño vascular carotídeo.

Método: se realizó estudio transversal y descriptivo a 75 pacientes con edades comprendidas entre 18 y 75 años a los que, de manera consecutiva, se les había practicado biopsia hepática en el Hospital "Hermanos Ameijeiras".

Resultados: el hígado graso no alcohólico con resistencia a la insulina estuvo presente en 25 pacientes (78,12 %), y sin resistencia a la insulina en 7 pacientes (21,88 %), mientras que el grupo sin hígado graso no alcohólico, 18 pacientes (41,86 %) con resistencia a la insulina y 25 pacientes (58,14 %) sin resistencia a la insulina ($p = 0,001$, $P = 0,000$). El daño vascular carotídeo se observó en pacientes con hígado graso no alcohólico y resistencia a la insulina en 21 pacientes (84 %), mientras que en el grupo de pacientes sin hígado graso no alcohólico y con resistencia a la insulina el daño vascular carotídeo estuvo presente en 4 pacientes (16 %).

Conclusiones: el hígado graso no alcohólico se asocia a la resistencia a la insulina y al daño vascular carotídeo.

Palabras clave: hígado graso no alcohólico; resistencia a la insulina; daño vascular carotídeo.

ABSTRACT

Objective: to determine whether there is any association between the presence of nonalcoholic fatty liver and the resistance to insulin and carotid vascular damage.

Method: a descriptive and cross-sectional study was carried out with 75 patients at ages between 18 and 75 years who had consecutively been performed liver biopsy at Hermanos Ameijeiras Hospital.

Results: nonalcoholic fatty liver with resistance to insulin was present in 25 patients (78.12%), and without resistance to insulin in 7 patients (21.88%), while the group without nonalcoholic fatty liver presented 18 patients (41.86%) with resistance to insulin and 25 patients (58.14%) without resistance to insulin ($p=0.001$, $P=0.000$). Carotid vascular damage was observed in patients with nonalcoholic fatty liver and resistance to insulin in 21 patients (84%), while in the group of patients without nonalcoholic fatty liver and with resistance to insulin carotid vascular damage was present in 4 patients (16%).

Conclusions: nonalcoholic fatty liver is associated with resistance to insulin and carotid vascular damage.

Key words: nonalcoholic fatty liver; resistance to insulin; carotid vascular damage.

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) o NAFLD, por sus siglas en inglés (*nonalcoholic fatty liver disease*) y su forma clínica más agresiva, la esteatohepatitis no alcohólica, son problemas de salud frecuentes, que están llegando a ser tema de interés en la comunidad médica en general, especialmente debido a la creciente frecuencia de diabetes y obesidad en la población mundial.¹

Es un desorden hepático común, una condición clínica y anatomopatológica caracterizada por lesiones hepáticas similares a las que se observan en la hepatopatía alcohólica, pero que aparecen en sujetos que no consumen cantidades tóxicas de alcohol.¹⁻⁹ Por definición, la exclusión fehaciente del consumo de alcohol, definido arbitrariamente como menos de 20 g de etanol al día en mujeres y 40 g al día en hombres,² tiene un espectro amplio de daño hepático que va desde el HGNA simple, pasa por un grado más avanzado que constituye la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y llega a la fibrosis avanzada o cirrosis hepática no alcohólica.¹⁻⁹ Ludwig y colaboradores,¹⁰ describieron pacientes sin historia de consumo de alcohol, cuyas biopsias hepáticas presentaban resultados similares e indistinguibles de los de pacientes con hepatopatía alcohólica.¹⁰ De estas surgió un síndrome clinicopatológico con un amplio espectro de lesiones hepáticas (esteatosis simple, esteatohepatitis, cirrosis), que frecuentemente se asocia a la resistencia a la insulina (RI) y al síndrome metabólico (SM).¹⁻⁹

El SM describe un grupo de anormalidades clínicas relacionadas, que ocurren más comúnmente en sujetos con RI e hiperinsulinemia compensatoria asociado a un estado inflamatorio crónico y de disfunción endotelial, cuya etiología es multifactorial y poligénica, con una evolución continua y progresiva, que confiere al paciente un alto riesgo metabólico para desarrollar prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), y un alto riesgo vascular para desencadenar enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular, con una morbilidad y mortalidad elevadas.^{1,11-13}

La IR, se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en los órganos diana (músculo esquelético, hígado y tejido adiposo).^{1,11-13} Es, a la vez, marcador y factor de riesgo cardiovascular (FRCV) independiente. Constituye también variable continua.^{1,11-13}

Existen fuertes evidencias que vinculan la presencia de HGNA con el SM, hasta el punto de aceptar que el HGNA y sus formas clínicas (HGNA simple, EHNA y CH), están incluidos en las condiciones o síndromes clínicos asociados al SM.^{1,11-13} Pero debemos aclarar que esta asociación, bastante frecuente por cierto, no constituye un criterio diagnóstico del SM, por lo que decir que es un elemento más de él, pudiera causar error de inferencia como criterio diagnóstico.^{1,11-13}

Uno de los grandes problemas en el diagnóstico del HGNA es la arbitrariedad con la cual se define el consumo de alcohol, porque en la práctica clínica, es muy difícil estimar el consumo real de un paciente, debido al temor a perder cobertura de seguro médico y su estabilidad laboral e incluso desde el punto de vista ético y moral, aceptar su uso regular frente a familiares o el facultativo.² Además, el daño histológico producido por el alcohol, no está necesariamente relacionado con la cantidad ingerida. Existen personas a quienes el consumo diario de grandes cantidades no les produce daño hepático, mientras que otras, con cantidades tan pequeñas como 20 g al día, pueden llegar a la cirrosis.²

El HGNA es la forma de enfermedad hepática crónica más común en el mundo occidental.¹⁻⁹ Afecta de 20 a 30 % de la población en Estados Unidos.¹⁻⁹ Su prevalencia ha aumentado en forma paralela al incremento de obesidad y diabetes tipo 2.¹⁻⁹

Aproximadamente 85 % de los pacientes con HGNA tienen, al menos, un factor de riesgo metabólico (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia) y 1/3 de ellos, presenta SM.¹⁻⁹

Aunque la esteatosis pura no se asocia con una mayor mortalidad en estudios de seguimiento a largo plazo, los individuos con esteatohepatitis presentan una reducción de la expectativa de vida.^{2,3,14}

Evidencias recientes sugieren que los pacientes con HGNA, además de una mayor mortalidad atribuible a causas hepáticas (fallo hepático terminal, complicaciones de hipertensión portal o hepatocarcinoma), presentan también un incremento en la frecuencia de enfermedades cardiovasculares con mayor mortalidad asociada.^{2,3,14-16}

El HGNA, constituye la causa más común de anormalidades de los tests hepáticos, alrededor de un 70 % de los casos.^{1-3,14-16} Su prevalencia en la población general determinada por resonancia magnética espectroscópica es de 32 %; con técnicas menos sensibles como la ecografía abdominal, la prevalencia descrita es de 13 a 25 %.^{2,3,14-16} La prevalencia de obesidad en pacientes con HGNA es de 61 a 100 %.¹⁻⁹

Clásicamente descrito en grupos de riesgo como diabéticos, hipertriglicéridémicos u obesos, hoy se reconoce que el HGNA puede estar presente en personas sin factores de riesgo aparentes,¹⁵ por lo cual su espectro clínico es más amplio de lo que se pensaba.¹⁴⁻¹⁶ Sin embargo, existe poca información sobre la relevancia clínica de esta alteración como un problema de salud en la población general, ya que los estudios publicados generalmente incluyen un número limitado de pacientes y el diagnóstico se establece sobre la base de claras alteraciones bioquímicas y la biopsia hepática.¹⁷

Los factores etiológicos que se asocian a la presencia de HGNA se clasifican en: primarios, que son los más importantes y están relacionados con los diferentes componentes que conforman el SM; y secundarios, que son menos frecuentes y están relacionados con el consumo de fármacos (metrotexate, tetraciclina, esteroides, paracetamol), la cirugía bariátrica, nutrición parenteral y enfermedades metabólicas congénitas.^{1,18,19} En la práctica clínica muchos pacientes con HGNA tienen obesidad, DM2 o dislipidemia como factor etiológico, y es frecuente la asociación de varios de estos factores.^{1,18-20}

Como esta enfermedad ha alcanzado proporciones epidémicas importantes y es considerada la enfermedad hepática más frecuente en los países occidentales (con una prevalencia de 20-30 % de la población), además de ser la causa más frecuente de elevación de las transaminasas, debemos sospechar su presencia ante el hallazgo de una hipertransaminasemia al practicar una analítica o cuando se realiza una ecografía abdominal por cualquier motivo.¹⁹⁻²²

Se conoce que los pacientes con HGNA, incluso en ausencia de SM, presentan alto riesgo de aterosclerosis.²³ Por esta razón, en los pacientes con HGNA se observa un incremento de la mortalidad por enfermedad coronaria aterosclerótica.^{24,25} La enfermedad aterosclerótica de las coronarias constituye la segunda causa de muerte en los pacientes con HGNA.²⁶ Existen estudios que han reflejado en sus conclusiones que los pacientes con HGNA al compararlos con el grupo control, tienen una mayor RI, mayor evidencia de aterosclerosis coronaria asociada a niveles superiores de triglicéridos en sangre, por lo que la presencia de HGNA en un paciente, es un fuerte predictor de enfermedad cardiovascular expresada por aterosclerosis coronaria independientemente de la presencia de otros indicadores del SM, evidencia que infiere que la presencia de HGNA pudiera ser un criterio dentro de una escala de riesgo cardiovascular.²³⁻²⁹

Además de la afectación coronaria frecuente en los pacientes con HGNA, algunos autores han observado que los pacientes con HGNA que son diabéticos tienen una mayor incidencia de enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica que los pacientes con DM2 sin HGNA.²⁷

Otros autores han mostrado en estudios realizados en pacientes con DM2 con HGNA la asociación a mayor prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) y retinopatía que en los pacientes con DM2, sin HGNA.²⁸ También se ha identificado en los pacientes con DM2 que presentan HGNA, mayor engrosamiento del complejo íntima-media de la carótida (E-CIMC) que en aquellos con DM2 sin HGNA.²⁹

Asimismo se ha comprobado que el E-CIMC es mayor en los pacientes con HGNA que en sujetos sin HGNA, por lo que los pacientes con HGNA tienen un riesgo mayor de desarrollar daño vascular carotídeo (DVC), expresado por el E-CIMC.^{30,31}

La importancia de detectar a los pacientes con HGNA y su asociación a daño vascular expresado por aterosclerosis y E-CIMC, precozmente, radica en poder intervenir sobre los factores de riesgo asociados (IR, y el clúster de factores que constituyen el síndrome de insulinoresistencia [SIR]) para evitar la evolución a formas más graves de la enfermedad, así como al desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular asociada a la presencia de HGNA, lo que justifica la realización de este estudio, en el que pretendemos determinar si existe asociación entre la presencia de HGNA primario, la RI y el E-CIMC.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en 75 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 15 y 75 años que se realizaron biopsia hepática de forma consecutiva entre enero de 2013 y septiembre de 2014, en el servicio de Gastroenterología, procedentes de los servicios de Medicina Interna y Gastroenterología, donde fueron confeccionadas dichas indicaciones después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión y haber firmado el consentimiento informado.

Criterios de inclusión: Todas las biopsias hepáticas realizadas desde enero de 2012 a diciembre de 2013, en pacientes con edades comprendidas entre 15 y 75 años de edad, que residan en La Habana, que tengan su correspondiente historia clínica y estén de acuerdo en participar en la investigación.

Criterios de exclusión: Pacientes con alcoholismo,⁴⁻⁶ consumo de fármacos (corticoides, maleato de perhexilina, tamoxifeno, bloqueadores de los canales del calcio, amiodarona, estrógenos, sedantes, antihistamínicos, opiáceos, hormonas, esteroides, betabloqueadores, cloroquina), cirugías (*bypass* yeyunoileal, derivación biliopancreática, resección extensa de intestino delgado, gastroplastia); miscelánea: nutrición parenteral total, anorexia nerviosa, bulimia, enfermedad celiaca, betalipoproteinemia, glucogenosis tipo 1, diverticulosis de intestino delgado, enfermedad de Weber-Christian, prediabetes y DM2, enfermedades de la glándula tiroides y de las suprarrenales, enfermedad de Wilson, situaciones de estrés agudo (sepsis, infarto de miocardio de menos de 3 meses de evolución, accidente cerebrovascular de menos de 3 meses de evolución), síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), hipertensión arterial secundaria, ERC, antecedentes de infección por hepatitis B o C,^{3,4,27} y el HGNA secundario.²⁷ Se descartaron las dislipidemias primarias por los antecedentes familiares, por las cifras muy elevadas de colesterol $\geq 7,5$ mmol/L o triglicéridos ≥ 10 mmol/L, más síntomas y signos muy precoces de cardiopatía isquémica antes de los 45 años de edad, signos clínicos como xantomas tuberosos, tendinosos, xantomatosis eruptiva, arco corneal precoz y xantelasma.²⁸

Después de aplicar los criterios de exclusión, se conformaron 2 grupos: un grupo con los pacientes con biopsia hepática concluyente de HGNA y otro grupo de pacientes con biopsia hepática sin HGNA que fue el grupo control. Después, se identificó la presencia y asociación o no, del E-CIMC en cada uno de ellos.

Criterio de HGNA: Ausencia de alcoholismo más biopsia hepática con criterio de HGNA.^{1,10,32-36}

Biopsia hepática de HGNA: Para realizar este diagnóstico se utilizó el índice o *score* de Kleine (anexo 1).³⁶

A todos los pacientes se les realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG-oral) con dosificación de insulinemia basal, siguiendo las normas de la *American Diabetes Association* (ADA).³⁷

También se realizó a todos los pacientes perfil hepático con marcadores bioquímicos de ALAT y GGT, cuantificación de HDL-c, triglicéridos en sangre y colesterol total, que son imprescindibles para poder utilizar las clasificaciones diagnósticas del Síndrome de SIR, Clasificación de la OMS modificada en 1999 (OMS).³⁸

Criterios de resistencia a la insulina (RI): Se estimó la RI por el método indirecto del [cálculo del índice HOMA](#) (*Homeostatic model assessment*).³⁹⁻⁵⁰ El índice HOMA $\geq 3,2$ es criterio de RI.³⁹⁻⁵⁰

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Glicemia en ayunas (mmol/L)} \times \text{insulinemia en ayunas (\mu U/mL)}}{22,5}$$

Las concentraciones séricas de insulina fueron medidas con RIA (radioinmunoensayo), con un coeficiente inter ensayo de variación del 5 %.³⁹⁻⁵⁰

Las determinaciones de ALAT; GGT, se realizaron en un analizador, Multi P 800 fabricado en Japón, multipropósito marca HITACHI de la firma Roche. Los valores de referencia para ALAT fueron de <40 UI y la GGT de 10-36 UI.

Se identificó la asociación entre la presencia de IR y SIR con la presencia de HGNA (según la puntuación del *score* (ver leyenda debajo del índice de Kleine) ([anexo 1](#))).³⁶

Para determinar si existe asociación entre el HGNA con el grado de IR y la presencia de SIR se utilizó la clasificación diagnóstica del SIR que tienen implícita la condición de IR (OMS).³⁸

Clasificación de la OMS.³⁸

Presencia de una de estas situaciones: glucemia en ayunas alterada (GAA), intolerancia a los hidratos de carbono (IHC) y/o DM2] o IR + 2 criterios de los 3 que se reflejan a continuación en mujeres (M) y en hombres (H) respectivamente:

1. IMC > 30 kg/m² o IC-Cad. > 0,85 en la mujer y > 0,9 en varones.
2. Triglicéridos (Tg) = 1,7 mmol o HDL-c < 0,9 mmol en la mujer y < 1,0 mmol en los varones.
3. TA = 140/90 mmHg.

E-CIMC: se realizó un Ecodoppler carotídeo por un mismo observador a cada paciente para determinar la relación íntima media de la pared de la carótida, como expresión incipiente de daño vascular, mediante el equipo COMBISON 420, fabricado en Japón, operado por un especialista de hemodinamia.^{29-31,53,54}

El Ecodoppler carotídeo es el examen con ultrasonografía modo B y doppler pulsado de los ejes carotídeos con barrido lineal y cortes axiales y transversales desde la carótida común, el bulbo y la bifurcación hasta las carótidas externa e interna.^{29-31,53,54} El paciente se colocó en posición supina, con hiperextensión del cuello y la cabeza ligeramente volteada hacia el lado contrario del que se examinó. Se realizaron 2 proyecciones en el corte axial: anteroposterior y lateral. Se utilizó un transductor de 7,5 MHz de barrido lineal, se midió la distancia desde el borde de la interfase luz-pared (íntima) hasta el borde de la interfase media-adventicia. Esta distancia es el complejo íntima-media. Se realizaron 6 determinaciones en 6 puntos desde la carótida común hasta el bulbo de ambos lados y se tomó el valor mayor.^{29-31,53,54}

Se evaluó el patrón ecogénico de la pared con relación a las áreas vecinas en el trayecto del mismo vaso que se estaba examinando.

Criterio de daño vascular carotídeo: Se consideró DVC al engrosamiento del complejo íntima-media mayor o igual a 1 mm.^{29-31,53,54}

Procesamiento estadístico

Los datos se vaciaron en una base de datos ([anexo 2](#)) y fueron procesados usando el sistema estadístico SSPS Versión 16. Los datos continuos fueron expresados mediante la media y la desviación estándar (DE), y los dicotómicos en frecuencias absolutas y relativas. En todos los casos se consideró el test realizado como estadísticamente significativo cuando p era menor de 0,05 es decir, para un nivel de confianza del 95 %.

La investigación se llevó a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki modificada y el proyecto se sometió a la aprobación por los Comité de Ética Médica del Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Hermanos Ameijeiras".

La participación de los pacientes fue totalmente voluntaria. Todos los pacientes firmaron su consentimiento informado ([anexo 3](#)).

RESULTADOS

De los 75 pacientes estudiados, la presencia de HGNA asociado a RI estuvo presente en 25 pacientes (78,12 %).

Solo 7 de los 75 pacientes estudiados (21,88 %) tenían criterio de HGNA, pero no tenían asociación ni criterio de RI, mientras que en el grupo sin HGNA, representado por 43 pacientes, 18 de ellos, o sea, 41,86 %, tenían criterio de RI y 25 pacientes (58,14 %), no lo tenían, resultados que al compararlos entre los 2 grupos, fueron estadísticamente significativos: $p=0,001$ y $p=0,000$, respectivamente ([tabla 1](#)).

Tabla 1. Distribución de los pacientes con resistencia a la insulina y su asociación con pacientes con biopsia positiva y negativa para hígado graso no alcohólico

Resistencia a la insulina	Con hígado graso no alcohólico		Sin hígado graso no alcohólico		Total
	Cantidad	%	Cantidad	%	
Sí	25	78,12	18	41,86	43
No	7	21,88	25	58,14	32
Total	32	100	43	100	75

p=0,001

p=0,000

Fuente: Base de datos de pacientes estudiados por el Grupo de estudio del síndrome de insulinoresistencia (GESIR).

El DVC estuvo presente en los pacientes con HGNA y RI en 21 pacientes (84 %), mientras que en el grupo de pacientes sin HGNA con RI, el DVC estuvo presente solo en 4 pacientes (16 %), resultados también con significación estadística, p=0,001 ([tabla 2](#)).

Tabla 2. Análisis univariado para la asociación entre daño vascular y enfermedad hepática por depósitos grasos no alcohólica primaria en pacientes sin RI por HOMA

Variable		Con hígado graso no alcohólico	Sin hígado graso no alcohólico	Total
Con DVC	Cantidad	21	4	25
	%	84	16	100
Sin daño vascular carotideo	Cantidad	11	39	50
	%	22	78	100
Total		32	43	75

p<0,001

Fuente: Base de datos de pacientes estudiados por el Grupo de estudio del síndrome de insulinoresistencia (GESIR).

DISCUSIÓN

En las últimas décadas se ha evidenciado que la RI, no solo se desarrolla al final de una hepatopatía crónica y en especial de la CH, sino que también es la principal etiopatogenia del HGNA primario y existe una relación causa-efecto entre ambas condiciones.

Esto explica perfectamente los resultados de nuestra investigación que dan evidencia de la condición de RI, que al estar presente, se asocia de manera significativa con la presencia del HGNA ([tabla 1](#)).^{1, 2, 10, 51-54}

La RI es un marcador de daño vascular independiente y a la misma vez un FRCV. La RI es el denominador común del SM, que si bien no explica todo el grupo de factores asociados al síndrome si explica la mayoría de ellos.^{1, 2, 10, 51-53}

La [tabla 2](#) evidencia en los resultados que el DVC se presenta en los pacientes con HGNA. La asociación de este con la RI fue muy significativo, lo que puede estar justificado porque la RI es un marcador de daño vascular independiente y a la misma vez un FRCV.^{1,2,10,51-54}

En la patogenia del HGNA se invoca la teoría de los dos golpes.^{1,2,10,51-54} El primero, lleva al desarrollo del hígado graso, donde la RI tiene un papel fundamental sensibilizando al hígado.^{1,2,10,51-54} En esta fase se produce un incremento de los ácidos grasos libres (agl) en los hepatocitos, trayendo como resultado la disminución de la beta oxidación, mientras que en el segundo golpe, el daño del hepatocito, es por la inflamación y finalmente puede ir a la fibrosis, están involucrado varios eventos como el estrés oxidativo, de disfunción endotelial, que se produce por valores elevados de ácidos grasos libres que trae como resultado el incremento significativo de ácidos grasos intrahepáticos, aumento de las especies reactivas de oxígeno por las mitocondrias del hepatocito inducidas por peroxidación lipídica, inducción de citocinas inflamatorias e inducción del ligando FAS, que conlleva a un grado de inflamación alto por producción elevada de citocinas, mas una función alterada de los macrófagos, y el efecto directo del estrés oxidativo sobre la translocación nuclear del factor de transcripción NF-κB con aumento de la producción del factor de necrosis tumoral alfa por el tejido adiposo y de interleuquina IL-6 por el hígado.^{1,2,10,51-54} También se ha demostrado que en el HGNA existe un sobrecrecimiento bacteriano, que aumenta aún más el grado de inflamación existente. Todos estos mecanismos explican porque el DVC está asociado al HGNA y la RI.^{1,2,10,51-54}

El hígado graso no alcohólico se asoció a la resistencia a la insulina y al daño vascular carotídeo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calderín Bouza RO, Domínguez Álvarez C, Velbes Marquetti PE, Pérez Blanco LA, Cabrera Rode E, Orlandi González N. Insulinorresistencia e hígado graso no alcohólico. ¿Existe relación causa-efecto entre ambas condiciones? Rev Cubana de Endocrinol. 2009; 20: 1-20.
2. Moreno D. Avances en hígado graso no alcohólico. Med Clin (Barc). 2009; 133: 258-60.
3. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol. 2010; 53: 372-84.
4. Wasada T, Kasahara T, Wada J, Jimba S, Fujimaki R, Nakagami T, et al. Hepatic steatosis rather than visceral adiposity is more closely associated with insulin resistance in the early stage of obesity. Metabolism. 2008; 57: 980-5.
5. Van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. Hepatology. 2008; 48: 449-57.

6. Ardigo D, Numeroso F, Valtuena S, Franzini L, Piatti PM, Monti L, et al. Hyperinsulinemia predicts hepatic fat content in healthy individuals with normal transaminase concentrations. *Metabolism*. 2005;54:1566-70.
7. Gambino R, Cassader M, Pagano G, Durazzo M, Musso G. Polymorphism in microsomal triglyceride transfer protein: a link between liver disease and atherogenic postprandial lipid profile in NASH? *Curr Med Chem*. 2007;14:1988-99.
8. Méndez Sánchez N, Chávez Tapia NC, Zamora Valdés D, Medina Santillán R, Uribe M. Hepatobiliary diseases and insulin resistance. *Hepatology*. 2007;45:1097-107.
9. Pérez Aguilar F, Benlloch S, Berenger M, Beltrán B, Berenguer J. Esteatohepatitis no alcohólica: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:1-22.
10. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55:434-8.
11. Calderín Bouza RO, Orlandi González N. Síndrome metabólico vs. síndrome de insulinoresistencia. Diferentes términos, clasificaciones y enfoques: ¿Existe o no? *Rev Cubana Endocrinol*. 2006;17:1-9.
12. Calderín Bouza RO, Prieto Fernández M, Cabrea Rode E. Síndrome de insulinoresistencia en niños y adolescentes. *Rev Cubana Endocrinol*. 2007;18:1-14.
13. Yanes Quesada MA, Yanes Quesada M, Calderín Bouza R, Cruz Hernández J. Síndrome de insulinoresistencia, una amenaza para la salud. *Rev Cubana Endocrinol*. 2008;19:1-5
14. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich Y, et-al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:234-8.
15. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43:617-49.
16. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan H, et-al. Disease progression of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 2010;59:969-74.
17. Bedogni G, Belletani S. Fatty liver: How frequent is it and why? *Ann Hepatol*. 2004;3:63-5.
18. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221-331.
19. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010-2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:4-14.

20. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et-al. Nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917-23.
21. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. 2008;28:339-50.
22. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42:44-52.
23. Assy N, Djibre A, Farah R, Grosovski M, Marmor A. Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology*. 2010;254:393-400.
24. Björnsson E. The clinical aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008;54:7-18.
25. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2008;49:600-7.
26. Lizardi Cervera J, Aguilar Zapata D. Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. *Ann Hepatol*. 2009;8 Suppl 1:S40-3.
27. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:1212-8.
28. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2008;51:444-50.
29. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Zenari L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:55-60.
30. Karakurt F, Carlioglu A, Koktener A, Ozbek M, Kaya A, Uyar ME, et al. Relationship between cerebral arterial pulsatility and carotid intima media thickness in diabetic and non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:63-8.
31. Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1045-50.
32. Adams LA, Angulo P. Recent concepts en Non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med*. 2005;22:1129-33.
33. Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, Charney DA, Kotler DP. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:399-408.

34. McCullough AJ. Update on non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34:55-62.
35. Moreno Sánchez D. Epidemiología e historia natural de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:244-54.
36. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behlin C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-21.
37. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:s14-s80.
38. Alberti KGMM, Zimmet Pz. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
39. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:530-3.
40. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individual with insulin resistance using routine clinical measurement. *Diabetes*. 2005;54:333-9.
41. Blomgarden ZT. Measures of insulin sensitivity. *Clin Lab Med*. 2006;26:611-33.
42. Fronzo R de, Tobin J, Andrés R. Glucosa clamp technique: a method for the quantification of beta cell sensitivity to glucose and of tissue sensitivity to insulin. *Am J Physiol*. 1979;237:214-23.
43. Bergman R. Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal model approach. *Diabetes*. 1989;38:1527.
44. Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, Haneda K, Kikkawa R, Shigela Y, et al. Glucosa insulin and somatostatin infusions for measurement of in vivo insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45:1124-7.
45. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens*. 1998;16:895-906.
46. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
47. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and Beta cell function from fasting plasma and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:401-11.
48. Martínez de Morentin BE, Rodríguez MC, Martínez JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo celular. *Endocrinol Nutr*. 2003;50:324-33.

49. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:144-7.
50. Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A, Chayanunnukul W, Rattarasarn C, Geater A. Novel insulin sensitivity index derived from oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1019-23.
51. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implication. *Hepatology.* 2010;51:679-89.
52. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology.* 2007;132:2169-72.
53. Choi SY, Kim D, Kang JH, Park MJ, Kim YS, Lim SH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of cardiovascular disease: relation of non-alcoholic fatty liver disease to carotid atherosclerosis. *Korean J Hepatol.* 2008;14:77-88.
54. Piñeiro Lamas R, Fernández-Britto Rodríguez JE. Hígado graso no alcohólico como señal de aterosclerosis. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2013;32:1-12.

Recibido: 8 de julio de 2015.

Aprobado: 30 de julio de 2015.

Raúl Orlando Calderín Bouza. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro 701, entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, La Habana, Cuba. Teléfono: 7 876-1277. Correo electrónico: rcb@infomed.sld.cu

Anexo 1. Sistema de puntaje histológico para el HGNA

<i>NAS (NASH Activity Score) Components</i>			
Ítem	<i>Score</i>	Extensión	Definición y comentarios
Esteatosis	0	<5 %	Se refiere el área o superficie ocupada por la esteatosis y evaluada desde poco a medio del examen, mínima esteatosis (< 5 %) recibe un <i>score</i> de 0 para evitar dar exceso de peso a las biopsias con poco cambio graso.
	1	5-33 %	

	2	>33-66 %	
	3	>66 %	
Inflamación lobular	0	No foci	Los cuerpos acidófilos no están incluidos en esta evaluación, tampoco la inflamación portal.
	1	<2 focos/200x	
	2	2-4 focos/200x	
	3	>4 focos/200x	
Balonamiento de los hepatocitos	0	Ninguno	
	1	Algunas células en balón	El término pocos significa raro pero claro hepatocitos baloneados como en casos que son diagnosticados en el <i>borderline</i> .
	2	Muchas células/balonamiento o prominente	La mayoría de los casos con balonamiento prominente también tiene hialina de Mallory, pero esta no se cuantifica separadamente para la esteatohepatitis no alcohólica.

Estadio de fibrosis (evaluada separadamente de la esteatohepatitis no alcohólica)

Fibrosis	0	Ninguna	
	1	Perisinusoidal o periportal	
	1A	Ligera, zona 3, perisinusoidal	Fibrosis "delicada".
	1B	Moderada, zona 3, perisinusoidal	Fibrosis "densa".
	1C	Portal/periportal	Esta categoría se incluye para acomodar casos con fibrosis portal y/o periportal sin acompañamiento de fibrosis pericelular/perisinusoidal.
	2	Perisinusoidal y portal/periportal	
	3	Puentes de fibrosis	
	4	Cirrosis	

El *score* total de la EHNA representa la suma de los *scores* para esteatosis, inflamación lobular y el balonamiento en rangos de 0-8. El diagnóstico de la EHNA (o alternamente, hígado graso no diagnóstico para EHNA) debe hacerse primero. Entonces el NAS es usado para cuantificar la actividad. En los estudios de referencia, los *scores* NAS de 0-2 aparecieron en casos ampliamente considerados como no diagnóstico de NASH, los *scores* de 3-4 fueron divididos uniformemente entre los que se consideraron como no diagnóstico, *borderline* o positivos para EHNA. Los *scores* de 5-8 aparecieron en casos que fueron ampliamente diagnosticados de EHNA.

Anexo 2. Modelo de recolección del dato primario (MRDP) utilizado y aplicado por el Grupo de estudio del síndrome de insulinoresistencia (GESIR)

Paciente_____

Dirección_____

Teléfono_____

HC_____

Edad ____ Sexo ____ 1 M 2 F

Peso kg __ Talla cm __ IMC _____

TAS_____ TAD_____

Circunferencia cintura ____ cm

APP (1 Sí 2 NO) HTA____ DM de primer grado____

Glicemia en ayunas _____ mmol/L

Glicemia a las 2 horas _____ mmol/L

Insulinemia en ayunas _____ Índice HOMA_____

Colesterol total _____ mmol/L Triglicéridos _____ HDL-c _____

Tg / HDL-c _____ mmol/L

ASAT_____

GGT_____

HGNA_____ 1 Simple, 2 Esteatohepatitis, 3 Cirrosis

IR_____ 1 Sí 2 No

SIR: OMS _____ 1 Sí 2 No

Ecodoppler carotídeo _____mm

IR = Insulinoresistencia.

SIR = Síndrome de insulinoresistencia

Criterio de insulinoresistencia: Índice HOMA \geq 3,2

Anexo 3. Consentimiento informado

Por este medio se le informa al Sr. o Sra.

que ha sido seleccionado por los criterios de la investigación a realizar para formar parte de la misma. Se le explica que como parte del proyecto se le realizaran las siguientes investigaciones:

1. Insulinemia en ayunas
2. PTG-O
3. Colesterol
4. HDL-c,
5. Triglicéridos
6. Cuantificación de microalbuminuria (MA)
7. ASAT
8. GGT
9. Ultrasonido hepático

La investigación ha sido planificada según la clasificación de Helsinki modificada y el proyecto se sometió a la aprobación del comité de ética del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

El paciente ha sido informado verbalmente y por escrito de derechos y deberes, estando de acuerdo en formar parte de la investigación, sin obligaciones particulares y puede abandonar el estudio si así lo deseara.

Firma del paciente _____

Testigo 1 _____

Testigo 2 _____

Tutor legal (en caso de existir) _____