



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

**“ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y SU RELACIÓN CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Quishpe Pullupaxi Bélgica Silvana

Tutora: Dra. Esp. Silva Tirado Mónica Paulina

Ambato – Ecuador

Junio, 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

“ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y SU RELACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA” desarrollado por Quishpe Pullupaxi Bélgica Silvana, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Junio del 2023

LA TUTORA

.....
Dra. Esp. Silva Tirado Mónica Paulina

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión **“ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y SU RELACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos.

Ambato, Junio del 2023

LA AUTORA

.....
Quishpe Pullupaxi Bélgica Silvana

CESIÓN DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dra. Esp. Silva Tirado Mónica Paulina con CC: 1803020229 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y SU RELACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Junio del 2023

.....
Dra. Esp. Silva Tirado Mónica Paulina
CI: 1803020229

CESIÓN DERECHOS DE AUTOR

Yo, Quishpe Pullupaxi Bélgica Silvana con CC: 1850359793 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y SU RELACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Junio del 2023

.....
Quishpe Pullupaxi Bélgica Silvana
CI: 1850359793

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban el informe del Proyecto de Investigación: **“ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y SU RELACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”** de la estudiante Bégica Silvana Quishpe Pullupaxi, estudiante de la Carrera de Medicina

Ambato, Junio 2023

Parar su constancia firma

.....
Presidente

.....
1er Vocal

.....
2 do Vocal

CERTIFICADO DE PUBLICACIÓN

Por medio de la presente certifico que **Bélgica Silvana Quishpe-Pullupaxi** y **Mónica Paulina Silva-Tirado**, médica Especialista, son autoras del artículo que sometieron a revisión el 14 de noviembre de 2022: "Esteatosis hepática no alcohólica y su relación con Diabetes Mellitus tipo 2. Revisión bibliográfica", en la Revista Científica Multidisciplinar **CIENCIA ECUADOR**, el mismo que se publicó el 05 de enero de 2023 en el Volumen 5, Número 21.

La Revista Científica Multidisciplinar **CIENCIA ECUADOR** cuenta con el Código ISSN digital de la Senescyt, 2697-3316 y está INDEXADA en más de nueve bases de datos internacionales como MIAR, REDIB, LATINREV y, entre otras, LATINDEX.

Guayaquil, 11 de enero de 2023

Atentamente



Mgs. Patricio Vega

Director de la Revista Científica Multidisciplinar CIENCIA ECUADOR

www.cienciaecuador.com.ec



DEDICATORIA

Este artículo de revisión y toda mi trayectoria universitaria dedico de manera especial e infinita a Dios por brindarme la sabiduría, paciencia y fuerza necesaria para continuar en esta carrera a pesar de varios obstáculos durante el trayecto, a mi madre María Quishpe por hacer todo lo que estuvo a su alcance y hasta la imposible para apoyarme y estar ahí conmigo en los buenos y malos momentos siendo el pilar fundamental para que este sueño de ser medica se haga realidad.

Gracias desde lo más profundo de mi corazón a Dios, a mi madrecita, también a mis amigos y compañeros de estudio por ser parte de este sueño hecho realidad.

Quishpe Pullupaxi Bélgica Silvana

AGRADECIMIENTO

Agradezco de manera especial a Dios por darme la oportunidad de terminar mi carrera universitaria y por ser mi apoyo y guía espiritual en todo este trayecto.

A mi madrecita por ese apoyo incondicional en todo momento y ese amor que cada día me lleno de valor para continuar y finalizar esta etapa.

A mis docentes de la Universidad Técnica de Ambato y tutora de este trabajo por guiarme durante el proceso de formación académica.

A cada uno de mis amigos por los momentos y experiencias compartidas.

Quishpe Pullupaxi Bélgica Silvana

ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y SU RELACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

RESUMEN

La Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) se considera una enfermedad generalmente asintomática, caracterizada por la acumulación de grasa ectópica a nivel de los hepatocitos, sin un consumo tóxico de alcohol, la prevalencia global se estima en un 24% , hasta el 80% de los pacientes diabéticos presentan NAFLD, diversos mecanismos fisiopatológicos aún no bien establecidos relacionados con la resistencia a la insulina (RI) tanto periférica como hepática, promueve la esteatosis y el desarrollo de NAFLD, la biopsia hepática constituye el estudio gold estándar para el diagnóstico, el tratamiento se base en cambio en de estilo de vida fundamentados en dieta y ejercicios , aun se require de mayores investigaciones para el uso de los fármacos que mejoran la insulinoresistencia. Para esta revisión se realizó una búsqueda en distintas bases de datos como: Pubmed, SciencieDirect, Medline, Elsevier, Google Scholar, Scielo y New England Journal of Medicine desde el 2017 al 2022.

PALABRAS CLAVES: ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA. DIABETES MELLITUS TIPO 2. DIETA OBESIDAD.

ABSTRACT

Non-alcoholic steatosis of the liver (NAFLD) is considered a generally asymptomatic disease, characterized by the accumulation of ectopic fat at the hepatocyte level, without toxic alcohol consumption, the global prevalence is estimated at 24%, up to 80%. % of diabetic patients present NAFLD, various pathophysiological mechanisms not yet well established related to both peripheral and hepatic insulin resistance (IR), promotes steatosis and the development of NAFLD, liver biopsy is the gold standard study for diagnosis, the treatment is based instead on a lifestyle based on diet and exercise, further research is still required for the use of drugs that improve insulin resistance. For this review, a search was carried out in different databases such as: Pubmed, ScieDirect, Medline, Elsevier, Google Scholar, Scielo and New England Journal of Medicine from 2017 to 2022.

KEYWORDS: NON-ALCOHOLIC HEPATIC STEATOSIS. DIABETES MELLITUS TYPE 2. DIET. OBESITY.

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) se caracteriza por la acumulación de grasa ectópica dentro del hepatocito en sujetos sin un consumo tóxico de alcohol, no asociado a otras enfermedades hepáticas. (1) La NAFLD se caracteriza por una progresión lenta que puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática (25%), aumentando el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. (2)

La prevalencia global de NAFLD se estima en un 24% de la población general, con las tasas más altas en América del Sur (31%) y Medio Oriente (32%), seguidos de Asia (27%), Estados Unidos (24%) y Europa (23%) (3) (4) la prevalencia en obesos es del 75 %, en diabéticos del 50% al 75%, en hipertrigliceridemia del 20 % al 90%, su incidencia se ha quintuplicado en las últimas décadas y se ha multiplicado por siete en los adultos jóvenes. (5)

Los pacientes con NAFLD pueden presentar astenia, somnolencia, dolor abdominal en el cuadrante superior, al examen físico podemos encontrar hepatomegalia y otros signos extrahepáticos como dolor articular y muscular. (6) Para el diagnóstico se requieren estudios de imágenes, la ecografía abdominal, puede detectar con precisión la esteatosis al evidenciarse más del 30% de afectación, los grados menores de esteatosis, esteatohepatitis, estadios de fibrosis pueden no evidenciarse en la ecografía, la esteatosis de moderada a grave puede diagnosticarse con una precisión superior al 90%. (6) La resonancia magnética (RM) se considera el método más preciso y útil para medir la cantidad de grasa hepática. (6) La biopsia hepática se ha descrito como el examen estándar de oro. (7)

La NAFLD y DM2 coexisten y actúan sinérgicamente, la patogenia es compleja y aún no se logra comprender completamente, (7) existe elementos comunes, como la alteración en el metabolismo de la glucosa, los lípidos, resistencia a la insulina, obesidad, hipertrigliceridemia, predisposición genética, influencias ambientales y cambios en el estilo de vida. (8)

La asociación entre NAFLD y la resistencia a la insulina (RI) se desencadena por una respuesta celular alterada a la insulina que deriva en una RI compensatoria, en este contexto, la lipasa

sensible a hormonas incrementa la lipólisis con la liberación de ácidos grasos libres (FFA) hígado. (2) La hiperinsulinemia aumenta la gluconeogénesis, disminuye la síntesis del glucógeno y aumenta la captación de FFA, altera el transporte de triglicéridos e inhibe la beta-oxidación. (8)

El tratamiento de la esteatosis hepática no alcohólica implica un abordaje multidisciplinario que incluye cambios de estilo de vida, dieta equilibrada y actividad física, para el tratamiento de la NAFLD se han estudiado fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina como la metformina, gliclazida, liraglutida y pioglitazona que han demostrado mejoría en los parámetros histológicos del hígado. No obstante, es un campo en el que aún se requiere evidencias. (9)

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura científica de artículos en idioma inglés y español, desde el 2017 al 2022, se seleccionaron 68 artículos en idioma inglés y español, se realizó la respectiva selección considerando criterios de inclusión que vinculen con los objetivos de la revisión: investigaciones experimentales, cuasi experimentales y revisiones sistemáticas sustentadas en un alto nivel de evidencia científica. La búsqueda se realizó en distintas bases de datos como: Pubmed, ScienteDirect, Medline, Elsevier, Google Scholar, Scielo y New England Journal of Medicine.

DESARROLLO

Definición

La Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) se considera una enfermedad hepática generalmente asintomática, caracterizada por la acumulación de grasa ectópica a nivel de los hepatocitos, sin un consumo tóxico de alcohol, es decir < 30 g/día hombres y < 20 g/día mujeres, en un período de 5 años, esta patología no se debe asociar a otras enfermedades hepáticas. (1) Se acompaña de evidencia de daño celular, inflamación o diferentes grados de fibrosis. (1) (10) La NAFLD comprende dos fases: hígado graso no alcohólico (HGNA) que incluye únicamente la esteatosis y la segunda esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) definida por la presencia de esteatosis e inflamación con o sin fibrosis que puede progresar a fibrosis hepática, carcinoma hepatocelular. (11)

Epidemiología

La esteatosis hepática no alcohólica se considera una de las epidemias globales del siglo XXI, hecho se estima que afecta a uno de cada cuatro adultos, se ha reportado una prevalencia de hígado graso no alcohólico de hasta el 24 % en un estudio que abarcó 22 países e incluyó Latinoamérica con una muestra de 8.515.431 pacientes. (12) (13) Otros estudios estiman una prevalencia mundial de 25 % a 30 % . (14) Riazi et al. estima la incidencia global en 46,9 casos por 1000 persona /año; mayor en hombres que en mujeres (39,7 % vs a 25,6 %). (15) En cuanto a la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica asociada con la edad, el estudio realizado por Harrison et al. reporto una prevalencia de 38 % de NAFLD en una cohorte de estadounidenses de mediana edad (56 ± 6.4 años) (16).

En relación con la prevalencia de esteatosis hepática y la diabetes Gupta et al. en un grupo de pacientes del norte de la india describió una prevalencia del 85,2 % (17). Además, Morieri et al. estimó la prevalencia de esteatosis hepática en pacientes con diabetes tipo 2 en el 76,3% de los pacientes evaluados. (18).

En Latinoamérica la enfermedad hepática crónica representa una de las principales cargas de enfermedad, en particular Brasil (35,2 %), Chile (23 %), México (17 %) y Colombia (26,6 %). La mayoría de los casos se asocian al abuso de alcohol y la enfermedad del hígado graso no alcohólico. (19) En el Ecuador la esteatosis hepática no alcohólica alcanzó el sexto lugar como causa de mortalidad, la cantidad de muertes ocasionadas por las cirrosis y otras enfermedades del hígado fue del 3,3% para el año 2019, correspondiendo a 2.400 defunciones. (20) En cuanto a las características de la población con esteatosis hepática no alcohólica en Ecuador Coello et al. recalca su mayor prevalencia en los varones con el 82,7%. (21)

Por su parte, el estudio realizado por Gómez y Gonzáles en una población de pacientes diabéticos atendidos en áreas de hospitalización y consulta externa de un centro médico de tercer nivel de atención, realizad en la ciudad de Quito, reportó una prevalencia de esteatosis hepática de 69.70%, evidenciando cifras elevadas en comparación con los datos regionales que reportan hasta el 30%. (22) A pesar de la alta cantidad de casos se requiere de más estudios en el país.

Fisiopatología de esteatosis hepática no alcohólica

Diferentes mecanismos de resistencia a la insulina (RI) se asocian al desarrollo de la esteatosis hepática, en efecto la RI periférica puede conducir a un aumento de ácidos grasos libres al hígado, debido a la disminución de la regulación de la lipólisis por parte de la insulina en el tejido adiposo, mientras que la RI hepática causada por la acumulación de lípidos en el hígado promueve la esteatosis y el desarrollo de NAFLD. (8) Sin embargo, la relación entre el hígado graso no alcohólico (HGNA) y la RI es compleja y aún debe determinarse si el HGNA provoca una RI hepática o viceversa, aunque la RI también se considera un conocido factor de riesgo de esta enfermedad hepática. (8)

En el hígado la insulina incentiva la lipogénesis de novo y la gliceroneogénesis, procesos que se incrementan en el HGNA y que contribuyen a la síntesis de triglicéridos hepáticos y al desarrollo de esteatosis. (23) De igual manera, la RI hepática asociada a la NAFLD conduce a un aumento de la gluconeogénesis y la glucogenólisis, lo que ocasiona la producción de glucosa hepática que junto con la disminución de la captación periférica de glucosa provoca hiperglucemia y secreción de insulina en el páncreas aumentando aún más la lipogénesis hepática, la insulina podría estimular a su vez la fibrogénesis hepática en la RI. (23)

De acuerdo a lo descrito anteriormente, en determinadas condiciones como en la RI hepática se produce una acumulación de lípidos en el hígado, ciertas moléculas lipídicas pueden ocasionar lipotoxicidad hepática y contribuir así al desarrollo de NAFLD, estas moléculas lipídicas incluyen ciertos ácidos grasos lipídicos, lisofosfatidilcolina, ceramidas, colesterol libre, colesterol libre y ácidos biliares. (24)

Diferentes estudios apoyan la idea de que ciertos tipos de ácidos grasos lipídicos que no están esterificados y compartimentados en las gotas de lípidos pueden causar lesiones celulares

irreversibles y desencadenar vías de señalización proinflamatorias, en particular los ácidos grasos lipídicos saturados como el ácido palmítico o el ácido esteárico aumentan la tasa de apoptosis de los hepatocitos. (25) El ácido oleico por su parte tiende a provocar esteatosis a través de la formación de triglicéridos, lo que podría representar un sistema de protección contra los efectos pro-apoptóticos de otros FFA como el ácido palmítico en los hepatocitos. (25)

En términos generales, ciertas adipoquinas (hormonas segregadas por el tejido adiposo), como la adiponectina y la leptina, desempeñan un papel importante en el desarrollo de la NAFLD. (26) La adiponectina se produce principalmente en las células grasas y posee un efecto sensibilizador de la insulina, así como ciertas propiedades antiinflamatorias, en el hígado la adiponectina disminuye la producción hepática de glucosa y el recambio de ácidos grasos. (25) Numerosos estudios han demostrado que los niveles de adiponectina en plasma son significativamente más bajos en pacientes obesos y en individuos con IR o DM2. (27)

Los niveles de adiponectina se correlacionan de forma inversa con el contenido de grasa hepática y la IR hepática en pacientes diabéticos y con NAFLD. (27) Además los niveles bajos de adiponectina se han asociado con niveles más altos de necro inflamación y fibrosis en pacientes con NAFLD (28). Se ha identificado que los niveles séricos de otras adipocinas como la resistina se elevaron en pacientes con HGNA, aunque su implicación en la patogénesis de la NAFLD aún no sustenta evidencia robusta. (29)

Otras teorías se relacionan con la disbiosis intestinal, hipótesis que sustenta un hígado directamente expuesto a diversos metabolitos intestinales y subproductos alimentarios a través de la circulación portal hepática, en consecuencia, se sugiere un papel importante de la microbiota intestinal en la patogénesis de la NAFLD (29).

Diagnóstico

En el estudio de esteatosis hepática se emplean técnicas de imagen como ecografía hepática, resonancia magnética nuclear, elastografía, biopsia de hígado, análisis sanguíneo, puntuación de grasa hepática, entre otros.

Ultrasonido (US) del hígado: La ecografía hepática identifica la presencia de esteatosis si afectación supera el 30 %. (30) Los grados menores de esteatosis pueden pasar desapercibidos en la ecografía, pero la esteatosis moderada y grave se puede diagnosticar con más del 90 % de precisión. (30) De hecho, la ecografía puede diagnosticar esteatosis, pero no esteatohepatitis ni la etapa de fibrosis. (7) El ultrasonido evalúa anomalías estructurales del hígado por su elevada sensibilidad para detectar grasa en el hígado. (31) Además, se considera un procedimiento seguro, no invasivo y bien tolerado, ya que evita la exposición a la radiación ionizante. (32) Las imágenes basadas en ultrasonido se consideran la modalidad de primera línea preferida al examinar pacientes con alteración incidental de las enzimas hepáticas. (33)

Resonancia magnética nuclear (RMN): es la técnica más precisa en la detección de grasa hepática y la puede estratificar, hasta el 5% de grasa hepática en la resonancia magnética se considera normal y sobre el 30% corresponde a esteatosis muy severa. (6) (34)

Elastografía: Proporciona una medida de la rigidez del hígado, se sustenta como una forma de estimar la cantidad de fibrosis en el hígado, las técnicas elastográficas de US y RM se han convertido en métodos precisos para el diagnóstico cuantitativo y no invasivo de la fibrosis hepática en una amplia gama de etiologías. (35) Sin embargo, la interpretación de los resultados debe considerar posibles factores de confusión y limitaciones técnicas, ninguna de estas modalidades puede diferenciar definitivamente la esteatosis simple de la esteatohepatitis. (36)

Biopsia de hígado:

El hígado graso no alcohólico resulta una entidad de pobre expresión clínica por lo que la biopsia hepática se considera la base para el diagnóstico de NAFLD, al correlacionar los resultados ecográficos, laparoscópicos e histológicos se ha observado que el estudio histológico resulta el examen que otorga información definitiva y específica del grado de daño hepático (37).

El examen histológico nos permite definir de forma individualizada y con exactitud el grado de daño hepático, su importancia radica en que se ha evidenciado alteraciones moderadas en la analítica hepática en pacientes que ya mostraron cambios histológicos compatibles con grados de

lesión avanzada, incluso la falta de especificidad de resultados ecográficos puede enmascarar amplio espectro patológico que incluye formas de daño hepático severo: esteatohepatitis y fibrosis hepática. (37)

La biopsia establece el pronóstico y una terapéutica pertinente, pero cabe destacar que debido a su alto costo y naturaleza invasiva, la biopsia hepática se reserva solo para pacientes seleccionados. (38)

Análisis sanguíneo:

Según lo propuesto por la guía de atención clínica de la Asociación Estadounidense de Gastroenterología (AGA), la primera evidencia bioquímica que alude a un diagnóstico de enfermedad del hígado graso no alcohólico son las pruebas funcionales hepáticas anormales. (39) Deben incluir alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transferasa, bilirrubina, albúmina y recuento de plaquetas. (40) La transaminasa glutámico pirúvica GPT es un marcador de esteatosis hepática, se debe considerar que los niveles de aminotransferasa pueden ser normales hasta en el 78 % de los pacientes con esteatosis. (41)

Además de los marcadores bioquímicos, se han sugerido modelos de diagnóstico más complejos para predecir la presencia de esteatosis hepática en la población general. (42) A modo de ilustración, se presentan SteatoTest, Fatty Liver Index y NAFLD Liver Fat Score, entre ellos destaca la Prueba de esteatoSteatoTest con el objetivo de estimar el grado de esteatosis en pacientes mediante el uso de los seis parámetros del Fibrotest ajustados por edad, sexo e índice de Masa Corporal (IMC), más lípidos séricos (colesterol y triglicéridos) y glucosa. (42)

Otra técnica empleada para el diagnóstico ha sido la puntuación de grasa hepática (NFS), una combinación de parámetros metabólicos y genéticos para desarrollar un modelo para predecir NAFLD. (40) La puntuación utiliza cinco parámetros entre los que se encuentran: síndrome metabólico, DM2, insulina en ayunas, AST y la relación AST/ALT, con una puntuación de corte de $-0,640$, se encontró una sensibilidad y una especificidad del 86 % y el 71 %, respectivamente. (43)

La inflamación es una de las características de NASH, se han considerado varios marcadores inflamatorios como biomarcadores circulantes para el diagnóstico de EHNA y fibrosis, incluida proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral, la interleucina -8 y el ligando 10 de quimiocina CXC Motif. (38)

Complicaciones

Lazarus et al. plantean que luego de realizado el diagnóstico y de acuerdo al grado definido para la esteatosis se requiere un seguimiento dirigido a descartar la probabilidad de que la enfermedad evolucione a fibrosis hepática y cirrosis. (44) Sing et al. exponen que tras el diagnóstico se incrementan las probabilidades de desarrollar lesiones hepáticas de mayor gravedad, la fibrosis alcanza hasta el 1.5% de probabilidad de desarrollarse una vez exista la enfermedad de base, y hasta el 10% puede desarrollar o llegar a asociarse con la diabetes mellitus tipo 2. (45) De igual manera, por lo menos la mitad de los diagnosticados con NAFLD desarrollarán cirrosis. (46)

Tratamiento

Entre las directrices de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) el tratamiento de los pacientes con NAFLD requiere no sólo el abordaje de la enfermedad hepática sino un abordaje integral que comprende una dieta saludable y suficiente actividad física, la modificación del estilo de vida constituye el principal mecanismo de tratamiento para los pacientes con esta condición. (47)

La dieta es un aspecto importante del tratamiento de la NAFLD y DM2. (48) Los estudios sugieren que una dieta isocalórica rica en ácidos grasos monoinsaturados se asocia a una reducción clínicamente significativa de la grasa hepática en comparación con una dieta rica en carbohidratos y fibra en pacientes con DM2, independientemente de los pacientes que participaran o no en un programa de ejercicio aeróbico. (48)

En la misma línea de trabajo, relacionada con la alimentación se ha identificado el patrón de alimentación selectiva, concepto en el que los alimentos se ingieren cada 8 horas y se ayuna 16 horas al día, este patrón reduce significativamente el peso en pacientes con NAFLD y la gravedad de la esteatosis hepática y la hiperinsulinemia en ratones. (49) Lamentablemente el tratamiento no

farmacológico de la NAFLD y la pérdida de peso efectiva es problemático, sólo el 10,4 % de personas con sobrepeso/obesidad y NAFLD cambiaron sus hábitos. (49)

Se ha determinado que el sedentarismo es frecuente en los pacientes con esteatosis hepática, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. (49) Brunner et al. observaron que una reducción entre el 7 al 10% del peso corporal, producto del ejercicio aeróbico disminuye el contenido de grasa en el hígado, la NAFLD y la fibrosis. (50) El ejercicio aeróbico mejora los marcadores de la función de los hepatocitos y de la sensibilidad a la insulina, independientemente de los cambios en el peso corporal, (50) la actividad vigorosa se considera más beneficiosa que la moderada, puede prevenir o atenuar la esteatosis hepática en la NAFLD. (51) En general, las personas con un estilo de vida saludable son menos propensas a desarrollar alteraciones lipídicas, intolerancia a la glucosa y diabetes. (51)

Los ensayos clínicos de la farmacoterapia para el NAFLD se han centrado principalmente en los fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, los datos sobre la farmacoterapia de la NAFLD son escasos.

La metformina reduce significativamente la RI y de la pérdida de peso, (52) sin embargo, las expectativas en el tratamiento de NAFLD se redujeron con el paso de los años, aunque encaja con la fisiopatología del hígado graso no alcohólico al optimizar la resistencia a la insulina, no se encontró cambios en las pruebas de función hepática o los componentes histopatológicos del hígado graso no alcohólico como esteatosis, balonización, inflamación y fibrosis. (53)

Cabe destacar que los pacientes con hígado graso no alcohólico con indicación para metformina por prediabetes o diabetes deben continuar con el tratamiento. De hecho, en pacientes con cirrosis se ha observado la asociación entre metformina y disminución de mortalidad general y del riesgo de hepatocarcinoma. En definitiva, incluso pacientes con indicación clínica de metformina y hepatopatía avanzada se benefician del uso de metformina. (54)

De acuerdo con la investigación con antidiabéticos Feng et al. comparó los efectos de gliclazida: liraglutida sobre la composición corporal de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presentaban enfermedad del hígado graso no alcohólico se obtuvo como principal resultado que la liraglutida redujo la masa grasa total, del tronco, de las extremidades, androide y ginoide; esto también condujo a la reducción de peso (55). Sin embargo, el tratamiento con gliclazida no produjo cambios significativos en el peso o la masa grasa, probablemente porque las reducciones en la masa grasa fueron concomitantes con aumentos en la masa de tejido magro. Esto permitió determinar evidencia de que la monoterapia con liraglutida conduce a una mayor pérdida de peso, reducciones en la masa grasa corporal y un mejor control de la glucosa en sangre entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad del hígado graso no alcohólico en comparación con la gliclazida. (52) (55)

En la misma línea de trabajo Yan et al. observaron el efecto de los agentes antidiabéticos sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico NAFLD en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se aleatorizaron (1:1:1) 75 pacientes con DM2 y NAFLD bajo control glucémico inadecuado con metformina para recibir tratamiento adicional con liraglutida, sitagliptina o insulina glargina en un ensayo de 26 semanas, (56) los cambios del tejido adiposo subcutáneo y peso corporal fueron significativamente mayores con liraglutida que con insulina glargina, pero no difirieron significativamente entre liraglutida y sitagliptina. (56) De acuerdo con estos resultados se concluyó que combinando con metformina, tanto liraglutida como sitagliptina, pero no insulina glargina, redujo el peso corporal y tejido adiposo visceral además de mejorar el control glucémico en pacientes con DM2 y NAFLD. (56)

En un estudio retrospectivo de 82 pacientes con esteatosis y diabetes, los investigadores japoneses compararon la eficacia de liraglutida, sitagliptina y pioglitazona, en todos los grupos de tratamiento encontraron mejoras significativas no sólo en los niveles de HbA1c, sino también en los niveles de glucemia en ayunas y de ALT, en los grupos que recibieron liraglutida o pioglitazona, las ratios de AST y plaquetas fueron significativamente menores. El peso corporal fue significativamente menor en el grupo de liraglutida (81,8 kg a 78,8 kg) y significativamente mayor en el grupo de pioglitazona. Este parámetro no cambió en el grupo de sitagliptina. (57)

De acuerdo con el ensayo “Efecto y Acción de la Liraglutida en la Diabetes” los efectos de administración de 24 semanas de liraglutida sobre la función hepática, administrada durante 24 semanas descubrió que la incidencia de DM2 después del tratamiento con liraglutida 3,0 mg en comparación con placebo después de 160 semanas fue de 26/1472 (1,8 %) participantes asignados al azar a liraglutida versus 46/738 (6,2 %) participantes asignados al azar a placebo (evidencia de calidad muy baja), (58) la liraglutida se asoció de forma independiente con una pérdida de peso superior al 5%. (58)

El tratamiento con agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (AR GLP-1) durante una mediana de 26 semanas se asoció con reducciones significativas en el porcentaje absoluto de contenido de grasa en el hígado en pacientes diabéticos. (59). Con respecto a la eficacia de los medicamentos actuales para el abordaje de la NAFLD y DMT2 existe evidencia de la efectividad de liraglutida (56) . En adición a lo expuesto, la sitagliptina, utilizada en DM2 en pacientes con NAFLD, demostró seguridad y efectos antidiabéticos similares a los de la liraglutida, un efecto antidiabético similar al observado en pacientes con diabetes tipo dos sin esteatosis. Parece que el control de los niveles de glucosa en sangre puede mejorar la evolución de la HGNA, esta observación se basa en la correlación entre los cambios en los niveles de HbA1c y los niveles de transaminasas (60) .

Por otra parte, otro estudio no encontró diferencias en relación a dosis de sitagliptina (50-100 mg) en los niveles de AST y ALT en comparación con la actividad física y la dieta, aunque la sitagliptina mejoró los niveles de HbA1c después de 1 año de tratamiento. (60)

Dentro de los fármacos sensibilizadores a la insulina en pacientes con HGNA la pioglitazona mejoró todos los parámetros histológicos hepáticos. Un metaanálisis que evaluó los efectos del tratamiento con pioglitazonas y metformina en pacientes con HGNA y DM2 demostró que el tratamiento mejora significativamente la esteatosis hepática y reduce el exceso de grasa en pacientes euglucémicos. (61)

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio la Diabetes (EASD), la pioglitazona es el fármaco de elección para los pacientes con NAFLD . DM2. (62) Lamentablemente, no se recomienda el uso de pioglitazona en presencia de una enfermedad hepática activa y cuando las enzimas hepáticas se encuentren en niveles de enzimas hepáticas son 2,5 veces el límite superior de la normalidad. (62)

Prevención

Debido a que la incidencia de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC) asociado con NAFLD se ha incrementado, se considera evaluar el riesgo y establecer vigilancia en todos los pacientes con NAFLD. (63)

Las intervenciones no farmacológicas son la piedra angular del manejo de la NAFLD, el manejo actual se logra a través de varios métodos que incluyen cambios en el estilo de vida que conducen a la pérdida de peso y la reducción de la obesidad. (64) Se ha informado que la adherencia a la dieta mediterránea sustenta un impacto positivo en esteatosis hepática y la sensibilidad a la insulina. (64) Se reporta que los pacientes que mantienen una dieta restringida en calorías a largo plazo durante 1 año o más sostienen una mejoría en la esteatosis hepática y una disminución del riesgo cardiovascular. (65) A pesar de múltiples estudios que discuten diferentes planes dietéticos recomendados para pacientes con enfermedad de hígado graso aún se requiere mayor evidencia. Los pacientes con enfermedad de hígado graso pueden lograr una mejora significativa y prevenir un mayor daño hepático a través de una reducción del peso corporal del 5 % o más, independientemente del método utilizado para perder peso, como una dieta baja en calorías, actividad física o cirugía bariátrica, con un mejor resultado en los pacientes que pierden el 10 % o más de su peso corporal. (65)

La actividad física se traduce en un mayor gasto energético, pérdida de peso, así como a la disminución del contenido de triglicéridos intrahepáticos, aumenta la sensibilidad a la insulina a nivel de los músculos esqueléticos mejorando la esteatosis hepática. (66) (67) Los estudios demostraron que el entrenamiento de resistencia, de intensidad moderada y alta puede tener varios efectos hepáticos beneficiosos, como la liberación de mioquinas y otros mediadores, que actúan

como factores protectores en el hígado graso, independientemente de la pérdida de peso asocia con el ejercicio. (68)

CONCLUSIÓN

La evidencia epidemiológica sugiere una fuerte relación bidireccional entre la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad del hígado graso no alcohólico, incluido el desarrollo y la gravedad de la NAFLD, la progresión a la esteatohepatitis no alcohólica y la fibrosis avanzada. La patogenia se asocia a varios factores como la resistencia a la insulina, lipotoxicidad hepática, alteración en las adipocinas y la disbiosis intestinal.

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Las autoras declaran haber contribuido en idea original (BQ), parte metodológica (BQ, MS), redacción del borrador (BQ, MS) y redacción del artículo (BQ, MS).

Revisión por pares El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista CIENCIA ECUADOR.

Disponibilidad de datos y materiales Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

Fuente de financiamiento Este estudio fue autofinanciado.

Conflicto de intereses Los autores declaran no tener conflictos en la publicación del presente manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). Guía de práctica clínica EASL-EASD-EASO para el manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Revista de hepatología. 2016 Junio; 64(6): p. 1388-1402.
2. Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int. J. Cancer.* 2012; 130, 1639–1648. .
3. Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Epidemiología mundial de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: evaluación metaanalítica de la prevalencia, la incidencia y los resultados. *Hepatología.* 2016; 64(1): p. 73-84.
4. Younossi Z. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J. Hepatol.* 2019;70 (3), 531–534. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033. .
5. Kang S, Lee H, Yoo J, Cho Y, Kim S, Lee T, et al. Guías de práctica clínica de KASL: Manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Hepatología clínica y molecular.* 2021; 27(3): p. 363–401.
6. Han M, Saouaf R, Ayoub W, Todo T, Mena E, Nouredin M. Resonancia magnética y elastografía transitoria en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). *Experto en Revisión Clínica farmacológica.* 2019; 10(4): p. 379-390.
7. Lambrecht J, Tacke F. Controversias y Oportunidades en el Uso de Marcadores Inflamatorios para el Diagnóstico o Predicción de Riesgo en la Enfermedad del Hígado Graso. *Fronteras en inmunología.* 2020; 11: p. 1-25.
8. Ramos, B; Macías, M; Tinahones, F. Hígado graso no alcohólico y diabetes tipo 2: epidemiología, fenotipo y fisiopatología del paciente con diabetes e hígado graso no alcohólico. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* 2017; 1(2): p. 16-20.

9. Ji, L; Liu, J; Yang, J; Li, Y; Liang, L; Zhu, D; Li, Q; Ma, T; Xu, H; Yang, Y; Zeng, J; Fei B; Qu, S; Li, Y; Ma, L; Lin, S; Wang, J; Li, W; Song, W; Li, X; Luo, Y; Xi, S; Lin, M; Liu, Liang, Z. Eficacia comparativa de la monoterapia con metformina en formulaciones de liberación prolongada e inmediata para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes chinos sin tratamiento previo: análisis de los resultados del ensayo CONSENT. *Diabetes, obesidad y metabolismo*. 2018; 20(4): p. 1006-1013.
10. Calzadilla Bertot LyAL. El curso natural de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016 Mayo; 17(5): p. 1-12.
11. Coello J, Sánchez M, Coronel A, Caicedo , Diana , Sócola EAAtCB. Factores asociados a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del área rural del cantón Chambo. *Revista Eugenio Espejo*. 2022 Enero; 16(1).
12. Coello J, Sánchez M, Coronel A, Caicedo , D , Sócola R, et al. Factores asociados a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del área rural del cantón Chambo. *Revista Eugenio Espejo*. 2022 Enero; 16(1): p. 1-19.
13. Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Epidemiología mundial de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: evaluación metaanalítica de la prevalencia, la incidencia y los resultados. *Hepatology*. 2016 Julio; 64(1): p. 73-84.
14. Perumpail B, Khan M, Yoo E, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Epidemiología clínica y carga de morbilidad de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Revista Mundial de Gastroenterología*. 2017; 23(7): p. 8263–8276.
15. Riazi K, Azhari H, Charette J, Underwood F, King J, Afshar E, et al. La prevalencia e incidencia de NAFLD en todo el mundo: una revisión sistemática y un metanálisis. *Lancet Gastroenterología y hepatología*. 2022; 7(9): p. 851-861.
16. Harrison S, Gawrieh S, Roberts K, Lisanti C, Schwobe R, Cebe K, et al. Evaluación prospectiva de la prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis

en una gran cohorte estadounidense de mediana edad. *Revista de hepatología*. 2021; 75(2): p. 28-291.

17. Gupta A, Anoop S, Ansari I, Prakash S, Misra A. Alta prevalencia de esteatosis hepática y fibrosis hepática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Nutrición Clínica ESPEN*. 2021;(46): p. 519-526.

18. Morieri M, Vitturi N, Avogaro A, Targher G, Fadini G. Prevalencia de esteatosis hepática en pacientes con diabetes tipo 2 y respuesta a tratamientos hipoglucemiantes. Un estudio retrospectivo multicéntrico en la atención especializada italiana. *Revista de investigación endocrinológica*. 2021; 44(9): p. 1879-1889.

19. Díaz L, Ayares G, Arnold J, Idalsoaga F, Corsi O, Arrese M, et al. Enfermedades Hepáticas en América Latina: Estado Actual, Necesidades Insatisfechas y Oportunidades de Mejora. Opciones de tratamiento actuales en gastroenterología. 2022; 20(3): p. 261–278.

20. Instituto Nacional de Estadísticas. Caracterización de la mortalidad. [Online].; 2019 [cited 2022 Abril 08]. Available from: https://public.tableau.com/app/profile/instituto.nacional.de.estad.stica.y.censos.inec./viz/Registroestadsticodedefuncionesgenerales_15907230182570/Men.

21. Coello J, Sánchez M, Coronel A, Caicedo A, Sócolo R, Escobar A, et al. Factores asociados a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del área rural del cantón Chamb. *Revista Esugenio Espejo*. 2022; 16(1): p. 39-49.

22. Gómez S, González A. Prevalencia de esteatosis hepática determinada por ecografía y su relación con componentes del síndrome metabólico como factor de riesgo para el desarrollo de hepatopatía en los pacientes diabéticos que acuden al hospital Pablo Arturo Suárez. ; 2017.

23. Ter Horst K, Serlie M. Consumo de fructosa, lipogénesis y enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Nutrientes*. 2017; 9(9): p. 1-20.

24. Tanase D, Gosav E, Costea C, Ciocoiu M, Lacatusu C, Maranduca M, et al. La intrínca relación entre la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), la resistencia a la insulina (IR) y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). *Revista de Investigación de la diabetes*. 2020;; p. 1-16.
25. Ipsen D, Lykkesfeldt J, Tveden P. Mecanismos moleculares de la acumulación de lípidos hepáticos en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Ciencias de la vida celular y molecular*. 2018; 75(18): p. 3313-3327.
26. Mavilia M, Wu G. Niveles de adiponectina hepática y sérica en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Revista de*. 2021; 22(4): p. 214-221.
27. Nier A, Huber Y, Labenz C, Michel M, Bergheim I, Schattenberg J. Las adipocinas y la endotoxemia se correlacionan con la esteatosis hepática en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). *Nutrientes*. 2020; 12(3): p. 1-11.
28. Adolph T, Grander C, Grabherr F, Tilg H. Adipocinas y enfermedad del hígado graso no alcohólico: múltiples interacciones. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*. 2017; 18(8): p. 1-15.
29. Rahmanabadi A, Mahboob S, Amirkhizi F, Hosseinpour S, Ebrahimi M. Suplementación oral de ácido α -lipoico en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico: efectos sobre las adipocinas y características histológicas del hígado. *Función de los alimentos*. 2019; 10(8): p. 4941-4952.
30. Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, Saokaew S, Thakkinstian A, Kowdley K, et al. Eficacia comparativa de las intervenciones en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD): una revisión sistemática compatible con PRISMA y un metanálisis en red. *Medicina*. 2016 Agosto; 95(32): p. e4529.
31. Starekova J, Hernando D, Pickhardt P, Reeder S. Cuantificación del Contenido de Grasa Hepática con TC y RM: Estado del Arte. *Radiología*. 2021 Noviembre; 301(2): p. 250-262.

32. Ferraioli G, Soares B. Técnicas ecográficas para el diagnóstico de la esteatosis hepática. *Revista mundial de gastroenterología*. 2019 Octubre; 25(40): p. 6053-6062.
33. Pirmoazen A, Khurana A, El Kaffas A, Kamaya A. Enfoques cuantitativos de ultrasonido para el diagnóstico y seguimiento de la esteatosis hepática en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Teranóstica*. 2020; 10(9): p. 4277–4289.
34. Simon T, King L, Chong D, Nguyen L, Ma Y, VoPham T, et al. Diabetes, comorbilidades metabólicas y riesgo de carcinoma hepatocelular: resultados de dos estudios prospectivos de cohortes. *Hepatología*. 2018 Mayo; 67(5): p. 1797-1806.
35. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. El estadio de fibrosis, pero no la EHNA, predice la mortalidad y el tiempo hasta el desarrollo de una enfermedad hepática grave en la EHNA comprobada por biopsia. *Journal de Hepatología*. 2017 Diciembre; 67(6): p. 1265-1273.
36. Lupsor M, Serban T, Silion A, Tirpe A. Carcinoma hepatocelular y enfermedad del hígado graso no alcohólico: un paso adelante para una mejor evaluación mediante elastografía por ultrasonido. *Cáncer (Basilea)*. 2020; 12(10): p. 1-29.
37. Pérez M, Franco S, Winograd Lay R, Angulo O. Aspectos clínico-patológicos del hígado graso no alcohólico. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2003; 32(4), 0-0. .
38. Segura N, Varela C, Trinidad P. Sistemas de puntuación sin biopsia MAFLD/NAFLD para el diagnóstico de esteatosis hepática, EHNA y fibrosis. *Fronteras en medicina*. 2021; 8: p. 1-11.
39. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. El diagnóstico y manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: Guía práctica de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades del Hígado. *Hepatología*. 2018 Enero; 67(1): p. 328-357.

40. Hydes T, Moore M, Stuart B, Kim M, Su F, Newell C, et al. ¿Se pueden modelar los análisis de sangre de rutina para detectar la enfermedad hepática avanzada en la comunidad: derivación y validación del modelo. *Open BMJ*. 2021 Febrero; 11(2): p. e044952.
41. Marchisello S, Di Pino A, Scicali R, Urbano F, Piro S, Purrello F, et al. Aspectos fisiopatológicos, moleculares y terapéuticos de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: una visión general. *Revista internacional de ciencia*. 2019 Abril; 20(8): p. 1-33.
42. Yang B, Wu W, Fang K, Wang Y, Huo T, Huang Y, et al. Validación externa del índice de hígado graso para identificar hígado graso ultrasonográfico en un estudio transversal a gran escala en Taiwán. *Plos One*. 2015 Marzo; 10(3): p. 1-13.
43. Berger D, Desai V, Janardhan S. Con: Liver Biopsy Remains the Gold Standard to Evaluate Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clínica liver disease*. 2019 Abril; 13(4): p. 114–116.
44. Lazarus J, Ekstedt M, Marchesini G, Mullen J, Novak K, Pericàs J. Un estudio transversal de la respuesta de salud pública a la enfermedad del hígado graso no alcohólico en Europa. *Journal Hepatología*. 2019; 72(1): p. 14-24.
45. Singh S, Allen A, Wang Z, Prokop L, Murad M, Loomba R. Progresión de la fibrosis en hígado graso no alcohólico frente a esteatohepatitis no alcohólica: revisión sistemática y metanálisis de estudios de biopsia pareada. *Gastroenterología clínica y hepatología*. 2015; 13(4): p. 643-54.
46. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. El diagnóstico y manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: Guía práctica de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades del Hígado. *Hepatología*. 2018; 67(1): p. 328-357.
47. Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas. Enfermedad hepática asociada al alcohol. [Online].; 2019. Available from: <https://www.aasld.org/practice->

guidelines/alcohol-associated-liver-disease.

48. Lin X, Li J, Ying M, Wei F, Xie X. La diabetes aumenta la morbilidad de la enfermedad diverticular del colon y la hemorragia diverticular del colon: una revisión sistemática y un metanálisis. *American Journal of Therapeutics*. 2017; 24(2): p. e213-e221.
49. Cai H, Qin Y, Shi Z, Chen J, Zeng M, Zhou W, et al. Efectos del ayuno en días alternos sobre el peso corporal y la dislipidemia en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico: un ensayo controlado aleatorizado. *BMC Gastroenterología*. 2019; 19(1): p. 1-8.
50. Brunner K, Henneberg C, Wilechansky R, Long M. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y tratamiento de la obesidad. *Informes actuales de obesidad*. 2019; 8(3): p. 220-228.
51. Suárez M, Boqué N, Del Bas J, Mayneris J, Arola L, Caimari A. Dieta Mediterránea e Intervenciones Basadas en Múltiples Ingredientes para el Manejo de la Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico. *Nutrientes*. 2017; 9(10): p. 1-31.
52. Sanchez E, Inzucchi S. Metformina: uso clínico en diabetes tipo 2. *Diabetología*. 2017; 60(9): p. 1586-1593.
53. Rakoski M, Singal A, Rogers M, Conjeevaram H. Metanálisis: sensibilizadores de insulina para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica. *Farmacología y terapéutica alimentaria*. 2010 noviembre; 32 (10): 1211-21. .
54. Singh S, Singh P, Roberts L, Sanchez W. Estrategias quimiopreventivas en el carcinoma hepatocelular. *Revistas de Nature Gastroenterología y hepatología*. 2014 Ene;11(1):45-54. .
55. Feng W, Bi Y, Li P, Yin T, Gao C, Shen S, et al. Efectos de liraglutida, metformina y gliclazida sobre la composición corporal en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad del hígado graso no alcohólico: un ensayo aleatorizado. *Revista de investigación de la diabetes*. 2019; 10(2): p. 399-407.

56. Yan J, Yao B, Kuang H, Yang X, Huang Q, Hong T, et al. Liraglutida, sitagliptina insulina glargina añadidas a la metformina: el efecto sobre el peso corporal y los lípid intrahepáticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Hepatología*. 2019; 69(6): p. 2414-2426.
57. Chatran M, Pilehvar Y, Dadashpour M, Faramarzi L, Rasouli S, Jafari D, et al. Efectos antiproliferativos sinérgicos de la combinación de metformina y silibinina en células de cáncer de mama T47D a través de la inhibición de hTERT y ciclina D1. *Investigación de drogas*. 2018; 68(12): p. 710-716.
58. Hemmingsen B, Sonne D, Metzendorf M, Richter B. Inhibidores de la dipeptidil - peptidasa (DPP) - 4 y análogos del péptido similar al glucagón (GLP) - 1 para la prevención o el retraso de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones asociadas en pacientes con mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2017(5): p. 1-157.
59. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Targher G. Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica: un metanálisis actualizado de ensayos controlados aleatorios. *Metabolitos*. 2021; 11(2): p. 1-14.
60. Deng X, L M, Zhu H, Zhu J. Artículo corto: Un estudio aleatorizado y controlado de sitagliptina para el tratamiento de la diabetes mellitus complicada con hígado graso no alcohólico. *Gastroenterología y Hepatología*. 2017; 29(3): p. 297-301.
61. Han E, Lee Y, Lee B, Kang E, Cha B. La ipragliflozina mejora de forma adicional la enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes tipo 2 controlados con metformina y pioglitazona: un ensayo controlado aleatorizado de 24 semanas. *Revista de Medicina Clínica*. 2020; 9(1): p. 1-14.
62. Panunzi S, Maltese S, Verrastro O, Labbate L, De Gaetano A, Pompili M, et al. La pioglitazona y la cirugía bariátrica son los tratamientos más efectivos para la esteatohepatitis no

alcohólica: un metanálisis de red jerárquica. *Diabetes, obesidad y metabolismo*. 2021; 23(4): 980-990.

63. Kwok R, Choi K, Wong G, Zhang Y, Chan H, Luk A, et al. Detección de pacientes diabéticos para la enfermedad del hígado graso no alcohólico con parámetros de atenuación controlados y mediciones de rigidez hepática: un estudio de cohorte prospectivo. *Intestino*. 2016 Agosto; 65(8): p. 1359-1368.

64. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank L, Schütz T, et al. Guía ESPEN sobre nutrición clínica en enfermedades hepáticas. *Nutrición clínica*. 2019 Abril; 38(2): p. 485-521.

65. Gupta P, Fonarow G, Horwich T. La obesidad y la paradoja de la obesidad en la insuficiencia cardíaca. *La revista canadiense de cardiología*. 2015 Febrero; 31(2): p. 195-202.

66. Golabi P, Otgonsuren M, Cable R, Felix S, Koenig A, Sayiner M, et al. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) se asocia con el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL). *Resultados de salud y calidad de vida*. 2016 Febrero; 14(18): p. 1-10.

67. Khalatbari-Soltani S, Imamura F, Brage S, et al. La asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y la esteatosis hepática: análisis transversal de dos estudios independientes, el estudio Fenland del Reino Unido y el estudio Swiss CoLaus. *BMC Med*. 2019 Enero; 17(19): p. 1251-1257.

68. Kang S, Lee H, Yoo J, Cho Y, Kim S, Lee T, et al. Guías de práctica clínica de KASL: Manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Hepatología clínica y molecular*. 2021 Julio; 27(3).