



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
“PEDRO RUIZ GALLO”**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**RELACIÓN ENTRE INSULINORRESISTENCIA Y  
ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN  
PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA DE  
MEDICINA, ENERO 2010 – DICIEMBRE 2017 –  
CHICLAYO**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
MÉDICO CIRUJANO**

**AUTORES:**

**BACH. CRISTIAN AGUSTÍN CHIQUINTA SALINAS  
BACH. ADLER HINOSTROZA HUAMÁN**

**ASESOR  
TEMÁTICO METODOLÓGICO:**

**DR. JUAN ALBERTO VEGA GRADOS**

**LAMBAYEQUE – PERÚ  
2018**



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
“PEDRO RUIZ GALLO”**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**RELACIÓN ENTRE INSULINORRESISTENCIA Y  
ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN  
PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA DE  
MEDICINA, ENERO 2010 – DICIEMBRE 2017 –  
CHICLAYO**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
MÉDICO CIRUJANO**

---

**BACH. CRISTIAN AGUSTÍN CHIQUINTA SALINAS  
AUTOR**

---

**BACH. ADLER HINOSTROZA HUAMÁN  
AUTOR**

---

**DR. JUAN ALBERTO VEGA GRADOS  
ASESOR TEMÁTICO- METODOLÓGICO**



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
“PEDRO RUIZ GALLO”**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**RELACIÓN ENTRE INSULINORRESISTENCIA Y  
ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN  
PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA DE  
MEDICINA, ENERO 2010 – DICIEMBRE 2017 –  
CHICLAYO**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
MÉDICO CIRUJANO**

---

**DR. JAIME YSRAEL SALAZAR ZULOETA  
PRESIDENTE**

---

**DR. ALFREDO SANTIAGO CHICLAYO PADILLA  
SECRETARIO**

---

**DR. LUIS RICARDO TELLO RODRÍGUEZ  
VOCAL**

---

**DR. JORGE ENRIQUE MONTENEGRO PÉREZ  
SUPLENTE**

# DEDICATORIA

Dedico esta Tesis a mis padres, **FELICITA HUAMAN CIEZA y JULIO HINOSTROZA IDROGO**, por su comprensión, buenos consejos y apoyo incondicional para lograr ser un profesional.

A mis hermanos: **ROSA, MARITA, ANGEL, DAVID, ALEX Y DIANA** por su apoyo y comprensión que me brindaron en el transcurso de mi carrera Universitaria.

## ADLER HINOSTROZA HUAMAN

A mi “abuelita”

Porque la fatalidad de la vida y la ausencia de escuela nunca fueron excusas... gracias por enseñarme a leer y a escribir...

A mi “mamá Mirtha”

Por haber soportado con alegría y amor las vicisitudes de este mundo injusto... gracias por compartir tu corazón en cada tarde...

A mi “abuelito”

Por darme el padre que tengo. Por enseñarme de la vida hasta en el día de tu muerte. Siempre digno...

A mi “papá Hernán”

Por enseñarme que hay que levantarse a pesar de las caídas en el trabajo, a pesar de los golpes de la vida...

A la música

Porque la medicina no lo es todo.

A mi Bruja.

Te espero al final de la calle.

**CRISTIAN AGUSTÍN CHIQUINTA SALINAS**

# AGRADECIMIENTO

Agradecer a Dios por permitir culminar esta etapa de formación académica y darme la fortaleza para enfrentar cada obstáculo que se presentó en la carrera universitaria.

Al **Dr. JUAN ALBERTO VEGA GRADOS, Asesor** y **Dr. GUALBERTO FRANCISCO LOAYZA RIVAS**, colaborador; por su apoyo en el proceso de la investigación.

A los docentes de nuestra alma mater, que me brindaron sus conocimientos, consejos y motivación.

A mis familiares, amigos y compañeros de la universidad, por sus consejos y apoyo moral que me ha permitido lograr todas mis metas.

## ADLER HINOSTROZA HUAMAN

### **A Dios, si existe...**

Por iniciarlo todo. Por la ciencia impartida en la niñez. Por los sueños traídos en periódicos. Por enseñarme que la verdadera riqueza radica en necesitar cada vez menos del mundo. Por ser mi ejemplo de hombre cabal...

### **Gracias Papá.**

Por alimentar la curiosidad de un niño con paciencia y sabiduría. Por la ternura y el amor propios de una abuela. Por la templanza en el triunfo y el consuelo en el error. Por las historias antes de dormir...

### **Gracias Mamá.**

Por ser mi Alma Mater... por compartir la sabiduría de los años vividos, años como hombre y como médico. Por recogerme del pozo de la mediocridad en el que me estaba hundiendo y darle un norte a mi vida. Por enseñarme esa Medicina que solo los dignos merecen aprender. Eres el verdadero autor de esta tesis.

Gracias **Dr. Gualberto Francisco Loayza Rivas, Amigo y Mentor.**

Por el apoyo en el proceso de esta investigación

Gracias **Dr. Juan Alberto Vega Grados.**

**CRISTIAN AGUSTÍN CHIQUINTA SALINAS**

## INDICE

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTO.....	5
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	9
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
III. RESULTADOS.....	36
IV. DISCUSIÓN.....	58
V. CONCLUSIONES.....	62
VI. RECOMENDACIONES.....	64
VII. BIBLIOGRAFÍA .....	66
ANEXOS .....	73

## RESUMEN

**Objetivos:** Identificar el estado de insulinoresistencia (IR) en pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) atendidos en el Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ durante el período de Enero de 2010 – Diciembre de 2017.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio no experimental, transversal, observacional – analítico de comparación de proporciones, con 265 pacientes, de 18 años a más, de ambos sexos, con EHNA que acudieron al consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ – Chiclayo, a partir del 1 de Enero del 2010 hasta el 31 de Diciembre del 2017. Para identificar la IR se utilizaron modelos matemáticos tales como el índice Modelo Homeostático para la resistencia a la insulina (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA – IR, también HOMA – 1), la Relación Glucosa e Insulina Postprandial y Basal (MM – IR Loayza) y métodos indirectos como el dosaje de glicemia en ayunas, dosaje sérico de HDL – Colesterol, dosaje sérico de Triglicéridos.

**Resultados:** De la población seleccionada, 146 (55.1%) presentaron grado 1 de EHNA, 105 (39.6%) grado 2 y 10 (5.3%) grado 3 de EHNA. La edad mínima de los individuos fue 18 años y la máxima fue de 97 años. El rango de edad que presentó mayor cantidad de individuos con EHNA fue de 49 a 58 años. Los pacientes de sexo masculino fueron 108 (40.8%) y de sexo femenino, 157 (59.2%). Se identificaron 243 individuos con IR mediante el método MM IR – Loayza (91.7%), 136 (51%) mediante el HOMA – IR, 120 sujetos (45.3%) que presentaron hiperglicemia en ayunas, y en 165 (62.3%) individuos se hallaron cifras de hipocolesterolemia – HDL junto con concentraciones altas de triglicéridos en 131 (49.4%) pacientes. Además se compararon ambos modelos matemáticos a través de la Prueba Z para comparación de proporciones, donde se demostró que el MM – IR Loayza detecta una mayor cantidad de pacientes con insulinoresistencia en esta población respecto al modelo HOMA - IR.

**Conclusión:** En la EHNA existe IR en una proporción considerable y se puede verificar mediante el cálculo de MM IR – Loayza. El índice HOMA – IR permite diferenciar Esteatosis Hepática por grados de enfermedad.

## ABSTRACT

**Objectives:** To identify the state of insulin resistance (IR) in patients diagnosed with nonalcoholic fatty liver disease (NASH) treated at the Internal Medicine Clinic of the SERVIDOR PERU Medical Center during the period of January 2010 - December 2017.

**Material and methods:** A non - experimental, cross - sectional, observational - analytical study of proportions comparison was carried out, with 265 patients, aged 18 years and over, of both sexes, with NASH who attended the Internal Medicine Clinic of the SERVIMED PERU Medical Center - Chiclayo, from January 1, 2010 to December 31, 2017. To identify the IR, it uses mathematical models such as the Homeostatic Model for insulin resistance, HOMA - IR, also HOMA - 1), the Glucose Ratio and Postprandial and Basal Insulin (MM - IR Loayza) and indirect methods such as fasting glycemia dosage, serum HDL - Cholesterol, serum Triglycerides dosage.

**Results:** Of the selected population, 146 (55.1%) had grade 1 of NASH, 105 (39.6%) grade 2 and 10 (5.3%) grade 3 of NASH. The minimum age of the individuals was 18 years and the maximum age was 97 years. The age range that presented the highest number of individuals with NASH was 49 to 58 years. The male patients were 108 (40.8%) and female, 157 (59.2%). We identified 243 individuals with IR using the method MM IR - Loayza (91.7%), 136 (51%) through the HOMA - IR, 120 subjects (45.3%) who presented hyperglycemia on an empty stomach, and in 165 (62.3%) individuals. there were figures of hypocholesterolemia - HDL together with high concentrations of triglycerides in 131 (49.4%) patients. In addition, both mathematical models were compared through the Z Test for comparison of proportions, which showed that the MM - IR Loayza detected a greater number of patients with insulin resistance in this population than the HOMA - IR model.

**Conclusion:** In the NASH there is a considerable proportion of IR and it can be verified by calculating MM IR - Loayza. The HOMA - IR index allows to differentiate Hepatic Steatosis by degrees of disease.



# **I. INTRODUCCIÓN**

## I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se define como una acumulación excesiva de grasa en el hígado en forma de triglicéridos en ausencia de consumo de alcohol y de otras causas secundarias de enfermedad hepática crónica. El espectro de daño hepático se extiende desde hígado graso no alcohólico (HGNA) a esteatohepatitis no alcohólica (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), fibrosis hasta cirrosis (1).

En los últimos años, esta enfermedad ha venido cobrando mayor importancia, justificada en su alta prevalencia encontrada en diferentes partes del mundo, sin distinción de raza (2) ni estrato social y por sus diversas asociaciones con problemas prioritarios para la salud pública mundial, como los son la hipertensión arterial sistémica, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (3).

Al principio se pensó que la esteatosis hepática no alcohólica tan solo era un hallazgo benigno en personas que tenían como particularidad, no presentar antecedentes considerables de consumo de alcohol, luego se encontró que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 era una entidad frecuente. Su hallazgo en personas aparentemente sin factores de riesgo metabólico, conllevó a pensar que dentro de su etiopatogenia se encuentra implícitos otros procesos tales como la insulinoresistencia (o también llamado estado de insulinoresistencia, IR).

Hoy en día no es de conocimiento nuevo que en diversos estudios se encuentre una gran asociación entre la IR y el desarrollo de EHGNA, llevando a teorías del posible hallazgo de su génesis (4), y a la explicación de la prevalencia de esta epidemia.

La esteatosis hepática no alcohólica se ha transformado en la primera causa de cirrosis o carcinoma hepatocelular en los países desarrollados (5 – 6). Las investigaciones realizadas al respecto, señalan que el estado de insulinoresistencia

se ve implícito en el aumento de las cifras de ocurrencia de estas complicaciones. Es por eso que, es imperativo la identificación temprana de estas patologías para brindar un tratamiento oportuno.

Diagnosticar la insulinoresistencia no es una tarea fácil. El Clamp Euglicémico – Hiperinsulinémico (CEH) propuesto por DeFronzo en el año 1979 (7), continúa ocupando el lugar del estándar de oro para la confirmación diagnóstica de esta patología, pero por tratarse de una técnica compleja e invasiva, no es apta para su aplicación a nivel poblacional, mucho menos pensando en los riesgos (sin justificación riesgo – beneficio) a los que se expone la vida del paciente.

Es por eso que, se han formulado métodos indirectos para el diagnóstico de este cuadro, que si bien es cierto identifican a los individuos con factores de riesgo, deja una considerable cantidad de sujetos fuera del grupo por no cumplir con los parámetros establecidos.

Uno de estos métodos es el índice Modelo Homeostático para la resistencia a la insulina (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA – IR, también HOMA – 1) descrito por Turner y perfeccionado por Matthews (8), que se emplea como medida de insulinoresistencia a nivel hepático y que además tiene como ventaja haber sido validado frente al clamp, como consecuencia es el patrón secundario más utilizado en la mayoría de las publicaciones.

Recientemente un nuevo método ha sido publicado en la Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes: la Relación Glucosa e Insulina Postprandial y Basal (MM – IR Loayza) (9), cuyo objetivo es la identificación de la insulinoresistencia periférica a través de un modelo dinámico.

## MARCO TEÓRICO

### Insulinorresistencia (IR)

El estado de resistencia a la insulina se considera uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Se asocia con varias anomalías metabólicas, como tolerancia alterada a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia (10).

Por lo general, IR se define como la disminución de la sensibilidad o la capacidad de respuesta a las acciones metabólicas de la insulina, como la eliminación de glucosa mediada por insulina y la inhibición de la producción de glucosa hepática (11).

Su etiología está relacionada con factores genéticos y ambientales, como la acumulación de grasa visceral (12). El aumento de la oxidación de lípidos se observa generalmente en sujetos con obesidad y diabetes y se ha sugerido que es responsable de la resistencia (13).

Medidas de insulinorresistencia (IR) e insulinosensibilidad (IS) (14):

- Clamp Euglucémico Hiperinsulinémico (CEH): es el “gold estándar” para medir la insulinosensibilidad. Es un método costoso, laborioso e incómodo, exige la existencia de ámbito hospitalario y médicos especialistas. A pesar de ello la literatura justifica los riesgos respaldado en la exactitud que sugieren los estudios, para medir la sensibilidad tisular a la insulina. Se asume que la producción hepática de glucosa se halla suprimida.

Consiste en: 1 infusión simultánea, en 2 sitios: (a) de insulina (prime dose y luego dosis menores hasta llegar a un plateau de 100uU/mL) a lo largo de 2 horas; (b) de glucosa 2 mg/kg/min., a velocidad variable según necesidad. La infusión de insulina induce hipoglucemia, que se compensa mediante la infusión de glucosa para mantener la euglucemia, estableciendo un estado estacionario.

Al haber hiperinsulinemia, el páncreas se halla inhibido de producir por lo que la infusión de glucosa responde sólo a la demanda originada por el consumo tisular frente a la insulina exógena, que se considera toda bioactiva. El CEH refleja la IR tisular. No detecta fallas en la secreción pancreática o en su primera fase, como sí lo hace el CH. En un test de tolerancia oral de glucosa (TTOG) la administración de glucosa es fija y se modifica la glucemia. En un CEH la glucemia es fija y se modifica la administración (endovenosa) de glucosa.

- Clamp Hiperglucémico (CH): “gold standar”, estima insulinosensibilidad. Difícil de realizar fuera de instancias hospitalarias. Ambos test miden tolerancia a la glucosa. Al igual que el CEH se asume que la producción hepática de glucosa se halla suprimida.
- Test de tolerancia a la glucosa endovenosa con muestreo frecuente (Frequent Sampling Intravenous Glucose Tolerance Test, FSIVGTT): permite detectar la existencia o falta de del primer pico de insulina. Es más sencillo de efectuar que los clamp, pero igualmente exige la infusión de glucosa, y se debe insulinoinfundir al paciente. Necesita el programa Modelo Mínimo de Bergman para el proceso de datos.
- Test de tolerancia a la insulina (insulin tolerance test, ITT): mide la disminución sérica de glucosa luego de inyectar insulina endovenosa (similar a un clamp euglucémico hiperinsulinémico pero sin el “salvavidas” de la infusión de glucosa). Tiene bajo costo. Desventajas: mayor riesgo de sufrir hipoglucemia.
- El índice Modelo homeostático para la resistencia a la insulina (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA – IR), descrito por Turner y perfeccionado por Matthews, es una forma simplificada del programa HOMA provisto en 1985 por la Universidad de Oxford para fines de investigación. Se emplea como medida de IR y simplifica el procedimiento matemático asumiendo

una relación simple en el feedback glucosa – insulina. Este índice, por haber sido validado frente al clamp, sigue siendo el más utilizado como patrón secundario en la mayoría de las publicaciones.

Tiende a considerar como datos los valores de insulinemia y glicemia en ayunas.

Su fórmula:

$$\frac{\text{Glicemia en ayunas (mg/dl)} \times \text{Insulinemia en ayunas (\mu\text{UI/ ml})}}{405}$$

405

$$\frac{\text{Glicemia en ayunas (mmol/l)} \times \text{Insulinemia en ayunas (\mu\text{UI/ ml})}}{22.5}$$

22.5

Junto al índice HOMA – IR, es conveniente calcular los índices HOMA – %S (% de Sensibilidad) y HOMA – %B (% de Beta – secreción).

Hasta ahora no existe un valor de corte aceptado internacionalmente para dicho índice, ya que el mismo difiere según la población evaluada (15); por tal motivo, Pérez Rafael (16) realizó un estudio donde relacionó los criterios NCEP – ATP III y el índice HOMA – IR en el diagnóstico de síndrome metabólico en pacientes pertenecientes a las provincias de Lambayeque y Chiclayo – Perú, estableciendo un índice HOMA – IR > 2.97 para detectar insulinoresistencia.

- El índice de insulinosensibilidad (Insulin Sensitivity Index, ISI<sub>0,120</sub>) es una medida de IR en condiciones no estáticas, que emplea en el cálculo los datos de glucemia en insulina a tiempos inicial y a las 2 horas de una sobrecarga oral de 75 g. de glucosa considerando en los cálculos también datos antropométricos como peso y altura.

- La Sensibilidad oral a la insulina con glucosa (Oral Glucose Insulin Sensitivity, OGIS) se basa en una ecuación compleja que desarrollaron Mari y col., en la que utilizan las glucemias e insulinemias basales y a 60', 90' y 120' postsobrecarga oral. La ecuación final emplea datos antropométricos y algunas constantes de obtención empírica para ajustar, de manera que haya una buena correlación entre el OGIS y el Clamp Hiperglucémico.

### **Esteatosis Hepática no Alcohólica**

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es una epidemia mundial emergente (17). Se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adultos, asociado con la epidemia mundial de obesidad y síndrome metabólico (SM) (18).

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es finalmente reconocido como una enfermedad grave que se asocia con un mayor riesgo de padecer comorbilidades como la diabetes tipo 2 (19 – 20) y enfermedades cardiovasculares (21 - 23) y que además puede progresar a la esteatohepatitis no alcohólica (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) y carcinoma hepatocelular (24). La prevalencia global de hígado graso no alcohólico (aproximadamente 25%) está aumentando junto con la prevalencia de la obesidad, y en la actualidad la tasa más alta (aproximadamente 30%) se encuentra en el Oriente Medio y América del Sur y el más bajo en África (13%) (25).

En el año 2012, el American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), el American College of Gastroenterology y el American Gastroenterological Association (AGA) definieron el HGNA como la evidencia de esteatosis hepática ya sea por imagen o por histología en ausencia de causas secundarias de la esteatosis hepática como el consumo importante de alcohol, medicamentos, enfermedad de Wilson, hambre o nutrición parenteral,

entre otros y las condiciones asociadas con esteatosis microvesicular (26).

La etiología exacta de EHGNA todavía es desconocida, pero la Insulinorresistencia es el mecanismo clave más comúnmente asociado con la patogénesis de este trastorno (27). En últimos estudios se ha postulado que la esteatosis hepática no alcohólica tiene un origen dual, “genético” y “metabólico”(28): La “EHGNA genética”, depende del gen PNPLA3, hipobetalipoproteinemia, los genes DGAT o TM6SF2 predice NASH y enfermedad hepática grave, pero no la diabetes mellitus 2. Las formas genéticas de hígado graso no alcohólico no se asocian a una mayor insulinorresistencia en el músculo o el hígado cuando los pacientes se comparan con sujetos control con un IMC similar. Los mecanismos exactos por los que “la EHGNA genética” acumula grasa en el hígado son solo parcialmente claros: se ha demostrado que tiende a acumular triacilgliceroles principalmente poliinsaturados pero aumenta el riesgo de progresión a formas más graves de esta enfermedad. En “EHGNA genética”, un aumento en la acumulación total de grasa determina un aumento en la IR y juntos aumentan sinérgicamente el riesgo asociado con el genotipo PNPLA3, TM6SF2 y GCKR.

En sujetos sin riesgo genético, NAFLD ocurre debido a la alta ingesta calórica; la insulinorresistencia y el exceso de ingesta de energía favorecen la acumulación de grasa hepática y esto generalmente se conoce como EHGNA "metabólico". En la EHGNA “metabólica”, la acumulación de triglicéridos hepáticos (TG) no se debe a una alteración en la secreción de VLDL o la oxidación de ácidos grasos libres que es incluso mayor que en las no EHGNA, pero es la consecuencia del desbordamiento de lípidos hepáticos. La IR periférica requiere una mayor secreción de insulina; la lipólisis no se reduce a pesar de los altos niveles de insulina, sino que la combinación de insulina alta y lípidos altos promueve la absorción hepática de ácidos grasos libres y la



síntesis de triglicéridos. Por lo tanto, en sujetos con IR que consumen un exceso de calorías, los EHGNA tienen más probabilidades de desarrollarse y progresar en la enfermedad. El deterioro en la acción de la insulina a nivel del hígado y del tejido adiposo es proporcional a la cantidad de grasa hepática y visceral.

El metabolismo del tejido adiposo es crucial para el desarrollo de NAFLD. Ahora se reconoce que si la capacidad del tejido adiposo subcutáneo (el mayor depósito de grasa) para expandirse se ve comprometida, el exceso de lípidos se deriva hacia la grasa visceral y órganos como el hígado y el páncreas donde se almacenan como grasa ectópica. Los estudios de sobrealimentación mostraron que el aumento de grasa (principalmente subcutáneo) y la IR del músculo se encuentran entre los efectos tempranos del balance energético positivo, mientras que la acumulación de grasa ectópica, como la grasa hepática o visceral, ocurre más tarde (29). Sin embargo, algunos pacientes pueden tener ambas condiciones (genética + metabólica); en este caso, el riesgo genético se incrementa sinérgicamente por la adiposidad total y la IR.

La oxidación de ácidos grasos libres también está regulada positivamente en EHGNA, no solo durante el ayuno, sino incluso durante la secreción de insulina cuando la glucosa es el sustrato energético predominante. Esta capacidad reducida para pasar de la oxidación de grasas a carbohidratos durante la secreción de insulina se define como "inflexibilidad metabólica" y junto con IR es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus 2. Aunque todavía faltan grandes estudios prospectivos sobre este tema, parece que la mayoría de los sujetos con la "EHGNA metabólica" tienden a acumular "lípidos tóxicos", son más resistentes a la insulina y tienen mayor riesgo de diabetes mellitus 2 que aquellos con "EHGNA genética" que, por otro lado, tienen un mayor riesgo de enfermedad hepática grave.

El hígado graso se diagnostica morfológicamente por ultrasonido (US), y en caso de indicaciones especiales por resonancia magnética (MRI). Los cambios inflamatorios en el hígado se determinan, según la indicación, mediante el examen histológico del tejido hepático obtenido mediante biopsia hepática y es necesario excluir otras enfermedades hepáticas. El diagnóstico de US es uno de los métodos que pueden visualizar la esteatosis hepática, es económico y es un método de diagnóstico confiable que puede proporcionar características cualitativas del hígado. Requiere una máquina de ultrasonido de buena resolución y un médico bien entrenado que detectará los cambios en el hígado y los caracterizará cualitativamente. Además del ultrasonido, se puede realizar una biopsia para confirmar los cambios en el hígado, seguido de un examen de ultrasonido. El hallazgo ecográfico de la esteatosis hepática depende de la intensidad de la infiltración de grasa y la duración del trastorno, así como de la extensión del parénquima hepático afectado (30).

La sensibilidad de la ecografía es alta, sobre todo cuando se trata de infiltración grasa moderada o severa (grado II o III). Su valor predictivo positivo ha sido estimado en 92% según el grado de Esteatosis, de inflamación y de fibrosis. La posición del paciente en decúbito supino: sobre una mesa con la zona a estudiar descubierta, durante el examen se debe aplicar gel en abundancia, para que el transductor capte con facilidad los ecos del sitio de estudio, el transductor en forma longitudinal en la región del epigastrio bajo el ángulo xifoides, el transductor se debe colocar en todos los planos longitudinales, transversos y oblicuos, así como en los espacios intercostales y subcostales. Al principio sobre el lado derecho del epigastrio para visualizar el hígado y luego el lado izquierdo inclinando el transductor en varias direcciones para obtener más información (31).

## **Relación entre glucosa e insulina postprandial y basal (MM – IR Loayza)**

**(9).**

Como ya se ha mencionado, en el 2015 la Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) publicó un nuevo modelo alternativo para el diagnóstico de la insulinoresistencia. Se trata de una relación dinámica entre la glucosa e insulina postprandial y la glucosa e insulina basal (ayunas).

Esta medición se basa en los siguientes argumentos: la insulinoresistencia se da a nivel hepático y periférico, para lo cual a nivel hepático se puede valorar con la glucosa e insulina basal a través del HOMA – IR (HOMA – 1) o HOMA2 – IR, también a través del cálculo: área de la curva de glucosa de 0 – 30 minutos x área de la curva de insulina de 0 a 30 minutos de la prueba de tolerancia a la glucosa. Para evaluar la resistencia periférica de la insulina se necesita conocer si la glucosa fue captada por las células a las 2 horas postprandial. El valor de la glucosa normal en ayunas está entre 70 y 100 mg/dl, y después de una prueba de tolerancia oral a las 2 horas está < 140 mg/dl; por tanto se infiere la siguiente relación:  $140/100 = 1.4$  y  $140/70 = 2$ , se verifica que la relación glucosa postprandial y glucosa basal oscila entre los valores 1.4 y 2. Para mantener esta relación también interviene la insulina, tanto su valor basal, considerando dentro de lo normal un promedio de 10  $\mu\text{U/ml}$ , como a las 2 horas postprandial, el cual, al mantener una relación con la glucosa es en promedio 14  $\mu\text{U/ml}$ ; por tanto existe una relación glucosa x insulina para conservar niveles adecuados de glucosa sérica; por lo que se planteó un modelo matemático de medición de IR considerando dichas variables:

MM – IR Loayza:  $G_{2hpp} \text{ (mg/dl)} \times I_{2hpp} \text{ (}\mu\text{U/ml)}$

---

$G_b \text{ (mg/dl)} \times I_b \text{ (}\mu\text{U/ml)}$

Donde: Gb, Ib: glucosa e insulina basal, respectivamente, G2hpp, I2hpp; glucosa e insulina 2 horas postprandial, respectivamente.

Al reemplazar los datos se obtiene un valor matemático propuesto de 1.96, el cual se encuentra entre 1.4 y 2.0.

Observando que en el proceso dinámico de IR intervienen principalmente los valores basales y postprandiales de glucosa e insulina, se justifica la presencia de estas variables en el modelo planteado, considerando como valor matemático propuesto para  $IR \geq 1.96$ .

## **ANTECEDENTES**

**Portillo - Sanchez et al (EEUU, 2015)**, realizaron un estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM – 2). Se incluyeron 103 pacientes con DM – 2 y niveles de transaminasas plasmáticas normales. Se halló que la prevalencia de hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) eran 50% y 56% respectivamente, además se señaló que la prevalencia de NAFLD fue mayor en pacientes no obesos comparados con los obesos.

Se concluyó que la prevalencia de hígado graso no alcohólico es mucho mayor de lo que se creía en pacientes con sobrepeso/obesos con DM – 2 y niveles normales de aminotransferasas, además indicaron que muchos de estos pacientes, presentaban un mayor riesgo de desarrollar NASH.

En este estudio se tuvo como recomendación que los médicos deben tener un umbral más bajo para evaluar a los pacientes con DM – 2 para NAFLD/NASH (32).

**Dai et al (China, 2017)**, realizaron un estudio con el objetivo de estimar la prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (nonalcoholic fatty liver

disease, NAFLD) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM – 2). La investigación fue un metanálisis de 24 estudios que incluyeron 35599 pacientes con DM – 2 de los cuales 20264 fueron identificados con NAFLD. Se observó que la prevalencia de NAFLD en pacientes con DM – 2 variaba entre 29,6% a 87,1% y que la prevalencia agrupada fue de 59,67%. El análisis de subgrupos indicó que la prevalencia de NAFLD en los pacientes con DM – 2 difería por género, obesidad, hipertensión, dislipidemia, enfermedad coronaria y enfermedad renal crónica.

Se concluyó que la alta prevalencia agrupada de NAFLD en pacientes con DM – 2 encontrado en este grupo, pone significativamente en relieve la necesidad de una evaluación temprana de hígado graso no alcohólico y la importancia de fortalecer el tratamiento de hígado graso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (33).

**Asabamaka Onyekwere Ch. et al (Nigeria, 2011)**, realizaron un estudio para determinar la prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) entre una población de sujetos diabéticos comparándolo con sujetos no diabéticos, determinando a la vez los factores que contribuyen a esto y comparando la ocurrencia de síndrome metabólico en sujetos con y sin hígado graso no alcohólico. El estudio de diseño prospectivo, transversal y llevado a cabo en la clínica de endocrinología de Lagos State University Hospital (LASUTH). Fueron incluidos 150 sujetos en donde 106 eran diabéticos y 44 no diabéticos. Resultó que la prevalencia global del hígado graso no alcohólico entre todos los sujetos del estudio fue del 8.7% además, la tasa de prevalencia de NAFLD fue mayor en los casos de diabetes mellitus que en los sujetos de control. La prevalencia del síndrome metabólico fue mayor en los sujetos con NAFLD que en aquellos sin enfermedad hepática grasa (34).

**Diaz M, et al (Cuba, 2017)**, realizaron un estudio con el objetivo de examinar las asociaciones que el hígado graso no alcohólico (HGNA) sostiene con los

descriptores bioquímicos de daño hepático, y de la ocurrencia de dislipidemias e insulinoresistencia (IR). El estudio tuvo un diseño analítico, transversal. Se consideraron a cincuenta pacientes con diagnóstico de HGNA mediante ultrasonografía (US) en quienes se calcularon los índices HOMA – IR, HOMA –  $\beta$ , y de sensibilidad a la insulina (ISI). Se observó que el HGNA se acompañó de incremento del producto plasmático Glucosa x insulina en ayunas (HOMA – IR) y después de la sobrecarga oral de glucosa (SCOG) traduciendo una disminución de la insulinosensibilidad, concluyendo que en el HGNA concurre resistencia a la insulina (35).

**Calderín R, et al (Cuba, 2015)**, realizaron un estudio para determinar la asociación existente entre la presencia de hígado graso no alcohólico, la resistencia a la insulina y el daño vascular carotídeo. El estudio fue 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". 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 ( $p = 0,001$ ,  $P = 0,000$ ) (36).

**Lizardi – Cervera et al (México, 2006)**, realizaron un estudio con el objetivo de conocer la prevalencia de Hígado Graso No Alcohólico (HGNA) en una población asintomática, y a la vez determinar la prevalencia de síndrome metabólico en esa población e identificar factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de HGNA y factores asociados al desarrollo de cirrosis hepática. El estudio tuvo un diseño transversal. Fueron revisados 2503 expedientes de pacientes que acudieron a la Unidad de Diagnóstico Clínico de la Fundación Clínica Médica Sur.

En esta investigación, la frecuencia de HGNA fue detectada en el 14.3% de la población estudiada: se determinó que la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con HGNA de acuerdo con el ATP III fue de 22.8% y que las entidades asociadas a pacientes con HGNA con mayor frecuencia fueron sobrepeso, obesidad e hiperlipidemia (factores altamente predictivos de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia) (37).

**Rivero G. et al (Venezuela, 2012)**, en un estudio clínico epidemiológico de corte transversal, compararon la frecuencia de hígado graso no alcohólico y alteraciones metabólicas en obesos con y sin síndrome metabólico. Se seleccionó de manera aleatoria y estratificada 272 sujetos del municipio Libertador del estado de Mérida, Venezuela, entre 18 y 70 años de edad, de los cuales 30 sujetos entraron al estudio. Se concluyó que el HGNA, se le relaciona con alteraciones metabólicas tales como la obesidad, dislipidemia, disglicemia e hipertensión arterial, lo cual engloba al síndrome metabólico y que además son factores altamente predictores de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (38).

**Jabo y Llanos (Perú, 2012)**, realizaron un estudio para determinar la asociación de dislipidemia e hígado graso no alcohólico. El estudio tuvo un diseño prospectivo de casos y controles, donde se evaluaron 157 pacientes con diagnóstico de hígado graso no alcohólico (casos) y 157 pacientes sin este diagnóstico (controles), que acudieron a los consultorios de medicina del hospital Provincial Docente Belén – Lambayeque y centro privado Servimed – Perú. Se concluyó que solo la combinación hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia HDL es la dislipidemia asociada al hígado graso no alcohólico, la misma que constituye la dislipidemia de la Resistencia a la insulina o del síndrome metabólico (39).

**Oyola y Suárez (Perú, 2013)**, realizaron una investigación de diseño descriptivo – transversal en el que se incluyeron 158 pacientes mayores de 18 años de edad,

para comparar el índice HOMA con el MMIR – Loayza para el diagnóstico de insulinoresistencia en pacientes con síndrome metabólico según criterios del III Reporte del Panel de Tratamiento para Adultos del Programa Nacional de Educación y Control del Colesterol (NCEP – ATP III). En este trabajo se obtuvo como hallazgo que, la esteatosis hepática no alcohólica fue una patología de frecuente presentación (75.9%) en pacientes con insulinoresistencia (40).

## **PROBLEMA**

¿Existe relación entre la insulinoresistencia y el diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica (HGNA), en pacientes ambulatorios que acudieron al consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ - Chiclayo, en el periodo de Enero de 2010 a Diciembre de 2017?

## **HIPÓTESIS**

La relación entre glucosa e insulina postprandial y basal (MM – IR Loayza) detecta una mayor proporción de pacientes con insulinoresistencia en una población con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica en comparación con el Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA – IR).

## **JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA**

A pesar de los estudios realizados, en los médicos de nuestra región existe un nivel considerable de desconocimiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, tal como lo refleja una investigación realizada por Correa – Cahuachin et al (41). Agregado a este problema, la imposibilidad de reproducción de la prueba estándar de oro para el diagnóstico de insulinoresistencia en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, conlleva actualmente a tomar de referencia parámetros físicos y exámenes laboratoriales que, a pesar de los esfuerzos poco o nada demuestran la existencia de este cuadro, generando de esta manera individuos



infradiagnosticados que a la posteridad se manejan solo de manera expectante, sin recibir tratamiento específico oportuno, recurriendo al mismo cuando se presentan ya estadios avanzados de esta hepatopatía.

Con este trabajo se pretende identificar el estado de insulinoresistencia a través del HOMA – IR y el MM – IR Loayza en individuos con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica, tratando de demostrar la coexistencia de ambos problemas, señalando de esta forma la necesidad de un plan diagnóstico y terapéutico simultáneos.

## **OBJETIVOS**

### **▪ Objetivo General:**

Identificar el estado de insulinoresistencia en pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica.

### **▪ Objetivos Específicos:**

- Determinar la proporción de pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica, con y sin alteración en el dosaje sérico de glucosa en ayunas (glicemia en ayunas).
- Determinar la proporción de pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica, con y sin alteración en el dosaje sérico de HDL – Colesterol.
- Determinar la proporción de pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica, con y sin alteración en el dosaje sérico de Triglicéridos. Determinar la proporción de pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica, con y sin alteración de la relación entre glucosa e insulina postprandial y basal (MM – IR Loayza).
- Determinar la proporción de pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica, con y sin alteración del Modelo homeostático

para la resistencia a la insulina (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA – IR).

- Determinar si la relación entre glucosa e insulina postprandial y basal (MM – IR Loayza) y el Modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA – IR) permiten diferenciar la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) por grados de enfermedad.

## DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- **Edad:** la edad será consignada en años, a partir de 18 años a más.
- **Esteatosis Hepática:** Diagnosticada mediante ecografía, donde a la vez se permite clasificar la enfermedad en:
  - Normal (Grado 0): tejido hepático ligeramente más ecogénico que el riñón.
  - Ligero (Grado 1): aumento de la ecogenicidad hepática en comparación con el riñón derecho.
  - Moderada (Grado 2): aumento de la ecogenicidad hepática, ligeramente mayor que el bazo.
  - Grave (Grado 3): ecogenicidad hepática igual o ligeramente mayor a la del panículo adiposo abdominal pinzado entre 2 dedos.
- **Insulinorresistencia:** Es una disminución de la función biológica de la insulina caracterizada por requerir un alto nivel de insulina plasmática para mantener la homeostasis metabólica.
- **Insulina sérica en ayunas:** Cantidad de insulina sérica medida en ayunas; expresado en  $\mu\text{UI/ml}$ .
- **Insulina sérica postprandial:** Cantidad de insulina sérica medida a las 2 horas post – ingesta; expresado en  $\mu\text{UI/ml}$ .
- **Glucosa sérica en ayunas:** Cantidad de glucosa sérica en ayunas; expresado en  $\text{mg/dl}$ .

- **Glucosa sérica postprandial:** Cantidad de glucosa sérica a las 2 horas post – ingesta expresado en mg/dl.
- **Trigliceridemia:** Cantidad sérica de triglicéridos; expresado en mg/dl.
- **HDL – colesterol sérico:** Cantidad sérica de HDL – colesterol; expresado en mg/dl.
- **Índice Homeostatic Model Assessment (HOMA – IR):** Modelo Matemático Homeostático que determina la insulinoresistencia. Tiende a considerar como datos los valores de insulinemia y glicemia en ayunas.

Su fórmula:

Glicemia en ayunas (mg/dl) x Insulinemia en ayunas (μUI/ ml)

---

405

Glicemia en ayunas (mmol/l) x Insulinemia en ayunas (μUI/ ml)

---

22.5

- **Relación entre glucosa e insulina postprandial y basal (MM – IR Loayza):** Modelo matemático que establece una relación dinámica entre los valores de glicemia e insulinemia postprandial y en ayunas.

Su fórmula:

Glicemia postprandial (mg/dl) x insulinemia postprandial (μUI/ ml)

---

Glicemia en ayunas (mg/dl) x Insulinemia en ayunas (μUI/ ml)

## **II. MATERIAL Y MÉTODOS**

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

**TIPO DE INVESTIGACIÓN:** No experimental – Observacional – Analítico – Transversal.

**DISEÑO:** Comparación de proporciones.

### POBLACIÓN Y MUESTRA

- **Población Universo:**

Pacientes con diagnóstico de Esteatosis Hepática no Alcohólica atendidos en el Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ durante el período de Enero de 2010 – Diciembre de 2017.

- **Población de Estudio:**

Pacientes con diagnóstico de Esteatosis Hepática no Alcohólica atendidos en el Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ durante el período de Enero de 2010 – diciembre de 2017 y que cumplan con los siguientes criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con esteatosis hepática no alcohólica.
    - Pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos.
    - Pacientes que cuyas historias clínicas incluyan el informe ecográfico abdominal, realizado por médico especialista en radiología en Centro Apoyo al Diagnóstico por Imágenes ECOSALUD – Chiclayo.
    - Pacientes que cuyas historias clínicas incluyan el informe de análisis laboratoriales, realizados en centro de análisis clínicos y patológicos BERMANLAB – Chiclayo.

- **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico además de: insulinooma, insuficiencia renal crónica severa – terminal.
- Pacientes gestantes.
- Pacientes con historia clínica incompleta (que no cuenten con los informes necesarios para el estudio).

- **Muestra:**

- **Unidad de Análisis:**

Estará constituido por cada paciente con edad igual o mayor de 18 años, de ambos sexos con diagnóstico de Esteatosis Hepática no Alcohólica que acudieron al Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ durante el período de Enero de 2010 – Diciembre de 2017 y que cumplan con los criterios de selección.

- **Unidad de Muestreo:**

Estará constituido por la historia clínica de cada paciente con edad igual o mayor de 18 años, de ambos sexos con diagnóstico de Esteatosis Hepática no Alcohólica que acudieron al Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ durante el período de Enero de 2010 – Diciembre de 2017 y que cumplan con los criterios de selección.

- **Tamaño Muestral:**

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula para estudios de una sola población (42):

$$n_0 = \frac{Z^2 \alpha pe ge}{E^2}$$

Donde:

- $n_0$ : Tamaño inicial de muestra.
- $Z\alpha$ : Coeficiente de confiabilidad; el cual es de 1.96 para un nivel de confianza de 95% para la estimación.
- $p_e$ : Prevalencia hospitalaria estimada según revisión bibliográfica de la variable en estudio (Insulinorresistencia): 78.12% (36).
- $q_e = 1 - p_e$
- $p_{eq}$ : Variabilidad estimada.
- $E$ : Error absoluto o precisión. En este caso se expresará en fracción de uno y será de 0.05 (5%).

Obtenemos:

$$n_0 = \frac{(1.96)^2 (0.7815) (1 - 0.7812)}{(0.05)^2}$$

$n = 263$  pacientes con Esteatosis Hepática no Alcohólica

## **TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

El presente trabajo de investigación fue realizado con las historias clínicas de pacientes que acudieron al Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ.

- El centro médico SERVIMED PERÚ es una institución de salud privada ubicada en la ciudad de Chiclayo – Perú, que brinda los servicios de consulta externa en especialidades como cardiología, pediatría, gastroenterología, neumología, oftalmología, medicina ocupacional, medicina interna.
- El Consultorio de Medicina Interna, se encuentra a cargo del Dr. Gualberto Francisco Loayza Rivas, especialista en Medicina Interna, experto en el diagnóstico y tratamiento de diabetes mellitus e insulinorresistencia y que además, cuenta con publicaciones en revistas de talla internacional tales como la Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) (9). El

mencionado médico, realizó el diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica siguiendo las directivas establecidas por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, en la Conferencia Especial sobre la Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólico / Esteatohepatitis no Alcohólica y Enfermedades metabólicas relacionadas (EASL Special Conference on NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease), celebrada en la ciudad de Bologna (Italia) en septiembre de 2009 (43 – 44).

Solo se considerarán los informes de exámenes de ayuda al diagnóstico que fueron realizados en instituciones acreditadas, de prestigio y confiables tales como:

- Centro de Apoyo al Diagnóstico por Imágenes ECOSALUD, institución privada de salud ubicada en la ciudad de Chiclayo, que se encuentra a cargo del Dr. César Ruiz Pinedo, médico especialista en Radiología. La ecografía abdominal fue realizada con ayuda de un ecógrafo ALOKA SSD – 3500 Doppler Color.
- Centro de análisis clínicos y patológicos BERMANLAB (<http://www.bermanlab.com/>), institución privada de prestigio ubicada en la ciudad de Chiclayo, dedicada al análisis de pruebas hematológicas, bioquímicas, anatomo – patológica e inmunológicas, que se encuentra a cargo del Dr. Berly Manrique Orrillo, Médico Especialista en Patología y Patología Clínica. Los análisis (glucosa basal y postprandial, insulina basal y postprandial y perfil lipídico) se efectuaron con un espectrofotómetro, equipos COBAS E – 411 Y ELECSYS 2010 para el dosaje de insulina y equipos BT PLUS 3000 Y CHEM 5 para el dosaje de glucosa y perfil lipídico.

Se identificarán a los adultos con diagnóstico de Esteatosis hepática no alcohólica atendidos en el Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ durante el período de Enero de 2010 – Diciembre de 2017 y que cumplan con los criterios de selección; luego se procederá a:



- Recoger los datos pertinentes correspondientes a los ítems necesarios para poder caracterizar el estado de insulinoresistencia para cada paciente, los cuales se incorporara en la hoja de recolección de datos.
- Continuar con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar el tamaño muestral (Ver anexo 1).
- Recoger la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

## **PROCESAMIENTO DE DATOS**

Para el llenado de la hoja de recolección de datos, se tomó en cuenta valores establecidos.

Se considera como “sí”, si hay alteración de alguna de las variables; y “no”, si no presenta alteración alguna de las variables.

### **▪ Glicemia en ayunas:**

- Sí:
  - Hipoglicemia: < 70 mg/dl
  - Hiperglicemia: > 100 mg/dl
- No:
  - Normoglicemia: 70 – 100 mg/dl

### **▪ HDL – colesterolemia:**

- Sí:
  - Hipocolesterolemia – HDL:
    - ❖ Varones: < 40 mg/dl
    - ❖ Mujeres: < 50 mg/dl
  - Hipercolesterolemia – HDL:
    - ❖ Varones: > 60 mg/dl

- ❖ Mujeres: > 60 mg/dl
  - No:
    - Normocolesterolemia – HDL:
      - Varones: 40 – 60 mg/dl
      - Mujeres: 50 – 60 mg/dl

▪ **Triglicéridos:**

- Sí:
  - Hipotrigliceridemia: < 40 mg/dl
  - Hipertrigliceridemia:  $\geq$  150 mg/dl
- No:
  - Normotrigliceridemia: 40 – 149 mg/dl

▪ **Relación entre glucosa e insulina postprandial y basal (MM – IR Loayza):**

- Sí: (insulinorresistencia);  $\geq$  1.96
- No: (no insulinorresistencia); <1.96

▪ **Modelo homeostático para la resistencia a la insulina (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA – IR):**

- Sí: (insulinorresistencia): > 2.97
- No: (no insulinorresistencia):  $\leq$  2.97

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS**

Los datos recopilados se introducirán en una base de datos especialmente diseñada en un ordenador personal.

El procesamiento estadístico se realizará con el programa de procesamiento de datos estadísticos IBM SPSS 24.0.

El análisis de datos se realizará mediante la Prueba Z para la comparación de proporciones.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

La presente investigación contara con la autorización del comité de Investigación y Ética de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Debido a que es un estudio transversal en donde solo se recogerán datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomara en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23)(45) y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA) (46).

### **III. RESULTADOS**

### III. RESULTADOS

Para el presente estudio el total de pacientes fue 265. El grupo de estudio estuvo conformado por el 100% de pacientes. Del total de la población, 146 (55.1%) individuos presentaron EHNA grado 1, en 105 (39.6%) se halló EHNA grado 2 y 14 (5.3%) pacientes padecían EHNA grado 3. Del total de la población, 157 (59.2%) pacientes fueron del sexo femenino y 108 (40.8%) del sexo masculino.

La edad mínima encontrada fue 18 años y la máxima 97 años. El grupo etario en el que se identificó la mayor proporción de pacientes con EHNA, comprende las edades entre 49 años y 58 años, con una prevalencia de 28%.

Del total de mujeres, el 62% padecía de EHNA grado 1, el 34% presentaba EHNA grado 2 y el 4% grado 3 de EHNA. Asimismo, del total de varones, el 45% presentaba EHNA grado 1, el 48% padecía de EHNA grado 2 y el 7% restante correspondía a los pacientes con EHNA grado 3.

Del total de pacientes, 120 (45.3%) presentaron hiperglicemia en ayunas (glicemia > 100 mg/dl), 141 (53.2%) normoglicemia en ayunas (glicemia 70 – 100 mg/dl) y 4 (1.5%) hipoglicemia en ayunas (glicemia < 70 mg/dl).

De los 265 pacientes estudiados, 8 (3.0%) presentaron hipercolesterolemia – HDL (Varones: > 60 mg/dl, Mujeres > 60 mg/dl), 92 (34.7%) normocolesterolemia – HDL (Varones: 40 – 60 mg/dl, Mujeres: 50 – 60 mg/dl) y 165 (62.3%) hipocolesterolemia – HDL (Varones < 40 mg/dl, Mujeres < 50 mg/dl).

Del grupo de estudio, 131 (49.4%) presentaron hipertrigliceridemia (Trigliceridemia  $\geq$  150 mg/dl), 131 (50.2%) normotrigliceridemia (Trigliceridemia: 40 - 149 mg/dl) y 1 (0.4%) hipotrigliceridemia (Trigliceridemia: <40 mg/dl).

De los 120 pacientes que tuvieron hiperglicemia en ayunas, 62 (51.7%) presentaron EHNA grado 1, 52 (43.3%) EHNA grado 2 y 6 (5%) EHNA grado 3.

De los 165 pacientes que tuvieron hipocolesterolemia – HDL, 90 (54.5%) presentaron EHNA grado 1, 63 (38.2%) EHNA grado 2 y 12 (7.3%) EHNA grado 3.

De los 131 pacientes que tuvieron hipertrigliceridemia, 67 (51.1%) presentaron EHNA grado 1, 55 (42%) EHNA grado 2 y 9 (6.9%) EHNA grado 3.

De los 146 pacientes en los que se identificó EHNA grado 1, 82 (56.2%) presentaron normoglicemia en ayunas, 90 (61.6%) hipocolesterolemia – HDL y 78 (53.4%) normotrigliceridemia.

De los 105 pacientes en los que se identificó EHNA grado 2, 52 (49.5%) presentaron hiperglicemia en ayunas, 63 (60%) hipocolesterolemia – HDL y 55 (52.7%) hipertrigliceridemia.

De los 14 pacientes en los que se identificó EHNA grado 3, 8 (57.1%) presentaron normoglicemia, 12 (85.7%) hipocolesterolemia – HDL y 9 (64.3%) hipertrigliceridemia.

Del total de la población, en 136 (51.3%) pacientes se identificó insulinoresistencia haciendo uso del índice HOMA – IR, a diferencia del MM – IR Loayza que logró identificar el estado de insulinoresistencia en 243 (91.7%) pacientes de la misma muestra.

De los 120 pacientes que presentaron hiperglicemia en ayunas, en 84 (70%) se identificó insulinoresistencia haciendo uso del índice HOMA – IR, a diferencia del MM – IR Loayza que logró identificar el estado de insulinoresistencia en 102 (85%) pacientes de la misma muestra.

De los 4 pacientes que presentaron hipoglicemia en ayunas, en 0 (0%) se identificó insulinoresistencia haciendo uso del índice HOMA – IR, a diferencia del MM – IR Loayza que logró identificar el estado de insulinoresistencia en 4 (100%) pacientes de la misma muestra.

De los 141 pacientes que presentaron normoglicemia en ayunas, en 52 (36.9%) se identificó insulinoresistencia haciendo uso del índice HOMA – IR, a diferencia del MM – IR Loayza que logró identificar el estado de insulinoresistencia en 137 (97.2%) pacientes de la misma muestra.

De los 8 pacientes que presentaron hipercolesterolemia – HDL, en 4 (50%) se identificó insulinoresistencia haciendo uso del índice HOMA – IR, a diferencia del MM – IR Loayza que logró identificar el estado de insulinoresistencia en 7 (87.5%) pacientes de la misma muestra.

De los 165 pacientes que presentaron hipocolesterolemia – HDL, en 84 (50.9%) se identificó insulinoresistencia haciendo uso del índice HOMA – IR, a diferencia del MM – IR Loayza que logró identificar el estado de insulinoresistencia en 151 (91.5%) pacientes de la misma muestra.

De los 92 pacientes que presentaron normocolesterolemia – HDL, en 48 (52.2%) se identificó insulinoresistencia haciendo uso del índice HOMA – IR, a diferencia del MM – IR Loayza que logró identificar el estado de insulinoresistencia en 85 (92.4%) pacientes de la misma muestra.

De los 131 pacientes que presentaron hipertrigliceridemia, en 73 (55.7%) se identificó insulinoresistencia haciendo uso del índice HOMA – IR, a diferencia del MM – IR Loayza que logró identificar el estado de insulinoresistencia en 117 (89.3%) pacientes de la misma muestra.

Del único paciente que presentó hipotrigliceridemia, en 0 (0%) se identificó insulinoresistencia haciendo uso del índice HOMA – IR, a diferencia del MM – IR Loayza que logró identificar el estado de insulinoresistencia en ese paciente (100%) correspondiente a la misma muestra.

De los 133 pacientes que presentaron normotrigliceridemia, en 63 (47.4%) se identificó insulinoresistencia haciendo uso del índice HOMA – IR, a diferencia del MM – IR Loayza que logró identificar el estado de insulinoresistencia en 125 (94%) pacientes de la misma muestra.

Se observa que MM – IR Loayza detectó una mayor proporción de pacientes con insulinoresistencia en una población con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica (97.7%) frente a HOMA – IR (51.3%).

Para comprobarlo, se aplicó Prueba Z de comparación de dos proporciones ( $\alpha = 0.05$ ), donde:

H<sub>0</sub>: Hipótesis nula: la diferencia entre las proporciones es igual a 0.

H<sub>a</sub>: Hipótesis alterna: la diferencia entre las proporciones es diferente de 0.

H<sub>0</sub>: La relación entre glucosa e insulina postprandial y basal (MM – IR Loayza) detecta una proporción menor o igual de pacientes con Insulinoresistencia en una población con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica en comparación con el Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA – IR).

H<sub>a</sub>: La relación entre glucosa e insulina postprandial y basal (MM – IR Loayza) detecta una mayor proporción de pacientes con Insulinoresistencia en una población con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica en comparación con el Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA – IR).

El valor de p calculado fue menor ( $p < 0.0001$ ) que el nivel de significación alfa ( $\alpha = 0.05$ ). Esto quiere decir que, el riesgo de rechazar la hipótesis nula H<sub>0</sub> mientras



sea verdadera es menor a 0.01%. por eso, se debería rechazar la hipótesis nula ( $H_0$ ) y aceptar la hipótesis alternativa  $H_a$ .

En la prueba de Homogeneidad de varias muestras cualitativas; se realizó el análisis de la estadística para poder determinar si el HOMA – IR permite diferenciar la EHNA por grados de enfermedad.

Se obtienen los valores esperados donde se observa que en 0 casillas (0.0%) existe un valor esperado menor de 5. Se nota además que el recuento mínimo esperado es 6.82.

Siempre debe verse este valor, si existe alguna celda con un valor esperado menor que 5, no debe sacarse conclusiones, pues hay mucha posibilidad que la conclusión sea errónea.

El conjunto de posibles valores de las observaciones se divide en 2 conjuntos disjuntos: A1 (Insulinorresistencia HOMA IR NO), A2 (Insulinorresistencia HOMA IR SI); clasificando en ellos las observaciones de cada muestra. Si  $n_{ij}$  representa el número de observaciones de la muestra  $i$  que pertenecen al conjunto  $A_j$ , por ejemplo:  $n_{ij} = 49,3 \%$ ,  $i = \text{Grado 2}$ ,  $A_j = \text{SI}$ , los datos pueden tabularse en lo que se denomina una tabla de contingencia.

Para estudiar la relación entre los grados la Esteatosis Hepática no Alcohólica y la Insulinorresistencia identificada por HOMA – IR, seleccionamos una muestra de 265 individuos, 146 con Esteatosis Hepática Grado 1, 105 Grado 2 y 14 Grado 3.

Para considerar este, como un contraste de Homogeneidad suponemos que las personas con Esteatosis Hepática Grado 1, Grado 2 Y Grado 3 son tres poblaciones diferenciadas. Queremos contrastar la hipótesis de que las proporciones de Insulinorresistencia en ambas poblaciones es la misma.

$H_0$ : Hipótesis nula: las proporciones de Insulinorresistencia en las ambas poblaciones es la misma.

Ha: Hipótesis alternativa: las proporciones de Insulinorresistencia en las ambas poblaciones son diferentes.

En los resultados aparecen las frecuencias esperadas bajo el supuesto de homogeneidad. Con un  $p$  – valor de 0,002 hay suficiente evidencia en contra de que la hipótesis nula sea cierta. Por tanto, la rechazamos, en consecuencia podemos decir que, parece evidente que los pacientes con diversos grados de Esteatosis Hepática tienen diferentes proporciones de Insulinorresistencia entre las tres poblaciones.

En la Prueba de Homogeneidad de varias muestras cualitativas, se realizó el análisis de la estadística para poder determinar si el MM – IR Loayza permite diferenciar la EHNA por grados de enfermedad.

En la tabla de valores esperados, se observó que en 1 casillas (16.7%) existe un valor esperado menor de 5. El recuento mínimo esperado es 1.16.

Siempre debe verse este valor, si existe alguna celda con un valor esperado menor que 5, no debe sacarse conclusiones, pues hay mucha posibilidad que la conclusión sea errónea, en este caso solo se presenta la tabla pero no se concluye. En ocasiones es necesario agrupar categorías para evitar este problema como se hace en la Tabla N° 16

Por lo anterior es que se reformula la Tabla de contingencia uniendo Grado 3 de EHNA y Grado 2 de EHNA.

La hipótesis de que las  $m$  poblaciones (Esteatosis Hepática: Grado 1, Grado 2) son homogéneas, se traduce en que cada conjunto  $A_j$  (NO/SI) debe tener una probabilidad teórica  $p_j$ , desconocida, pero que no varía de la población  $i$  a la población  $i'$ . Esto debe verificarse para todas las categorías, es decir, las categorías deben ser homogéneas en las diversas muestras.

Para estudiar la relación entre los grados de la Esteatosis Hepática no alcohólica y la Insulinorresistencia según MM – IR Loayza, seleccionamos una muestra de 265 individuos, 146 con Esteatosis Hepática Grado 1, 105 Grado 2 y 14 Grado 3 (los individuos de Esteatosis Hepática Grado 3 unidos a Grado 2).

Para considerar este como un contraste de Homogeneidad suponemos que las personas con Esteatosis Hepática Grado 1, Grado 2 y Grado 3 son tres poblaciones diferenciadas. Queremos contrastar la hipótesis de que las proporciones de Insulinorresistencia en las tres poblaciones es la misma.

H<sub>0</sub>: Hipótesis nula: las proporciones de Insulinorresistencia en las tres poblaciones es la misma.

H<sub>a</sub>: Hipótesis alternativa: las proporciones de Insulinorresistencia en las tres poblaciones son diferentes.

Con un p – valor de 0,616 no hay suficiente evidencia en contra de que la hipótesis nula sea cierta. Por tanto, no se rechaza; en otras palabras, parece evidente que los pacientes con Esteatosis Hepática Grado 1, Grado 2 y Grado 3 tienen las mismas proporciones de Insulinorresistencia en las tres poblaciones.

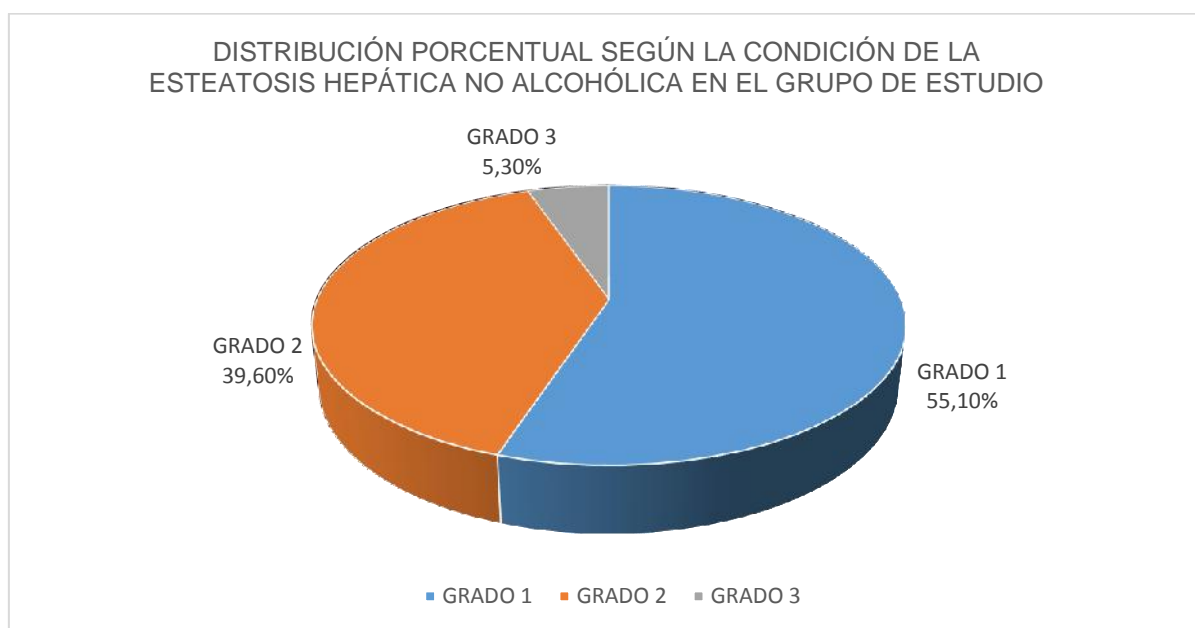
TABLA N° 1

POBLACIÓN ESTUDIADA (PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA DEL CONSULTORIO DE MEDICINA INTERNA DEL CENTRO MÉDICO SERVIMED PERÚ PERÍODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2017) SEGÚN LA CONDICIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

ESTEATOSIS HEPÁTICA				
CARACTERÍSTICAS	Grado 1	Grado 2	Grado 3	TOTAL
Total	146	105	14	265

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

FIGURA N° 01



Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

TABLA N° 2

POBLACIÓN ESTUDIADA (PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA DEL CONSULTORIO DE MEDICINA INTERNA DEL CENTRO MÉDICO SERVIMED PERÚ PERÍODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2017) SEGÚN SEXO Y LA CONDICIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

Sexo/Grado de esteatosis hepática no alcohólica	Recuento	Porcentaje
Femenino	157	59.2%
grado 1	98	37.0%
grado 2	53	20.0%
grado 3	6	2.2%
Masculino	108	40.8%
grado 1	48	18.2%
grado 2	52	19.6%
grado 3	8	3.0%
Total	265	100.0%

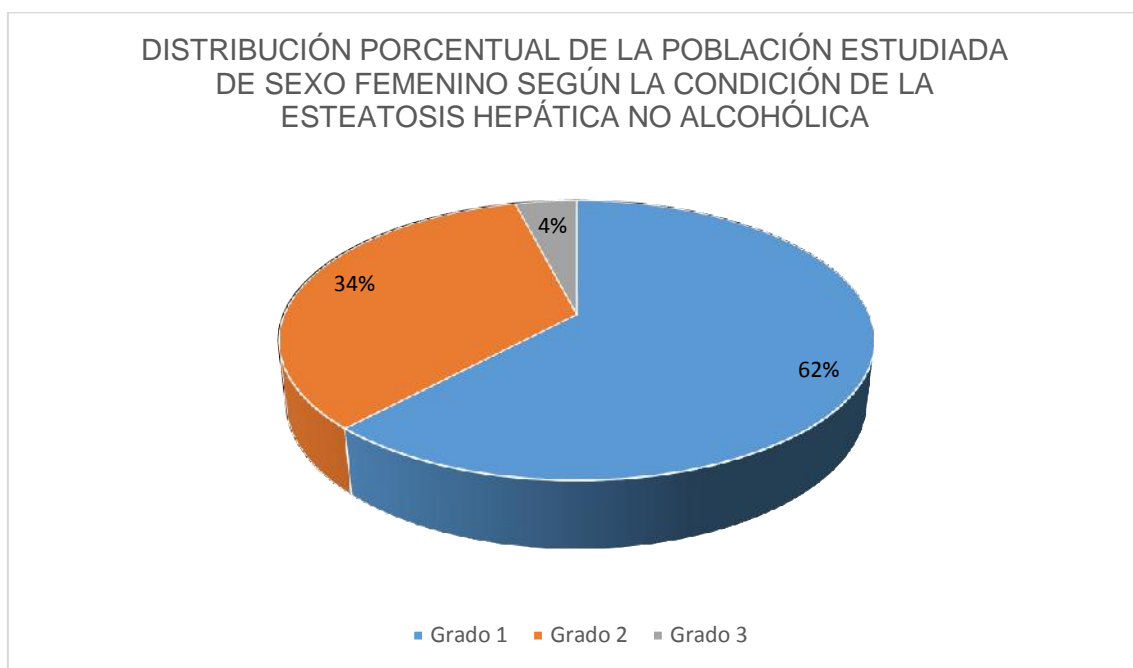
Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

FIGURA N° 02



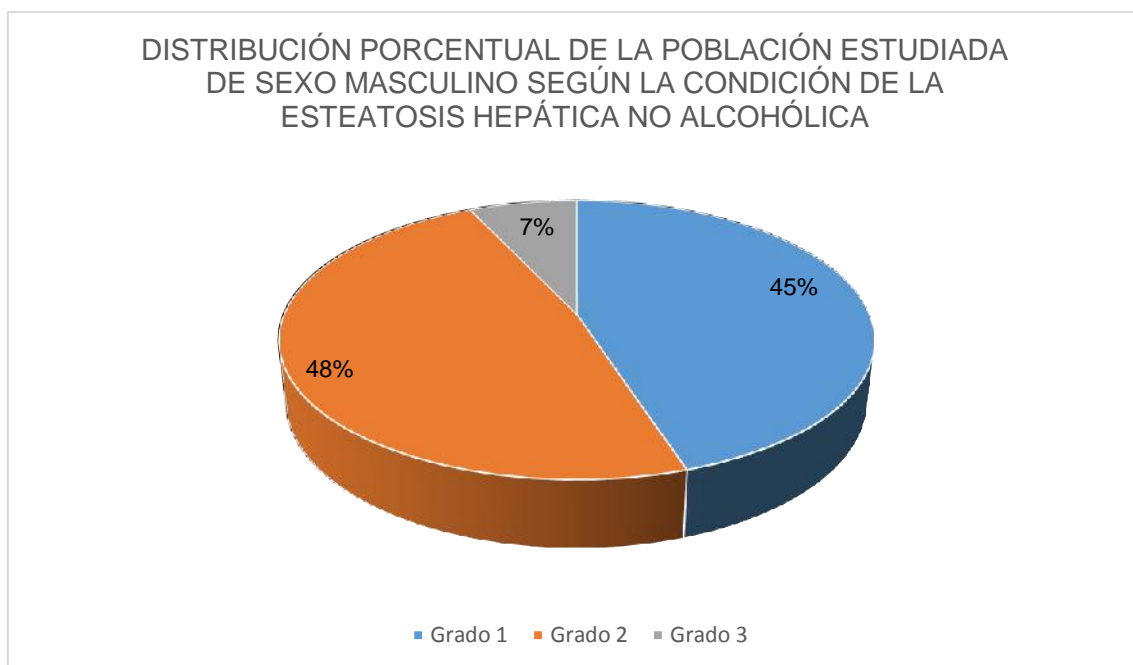
Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

FIGURA N° 03



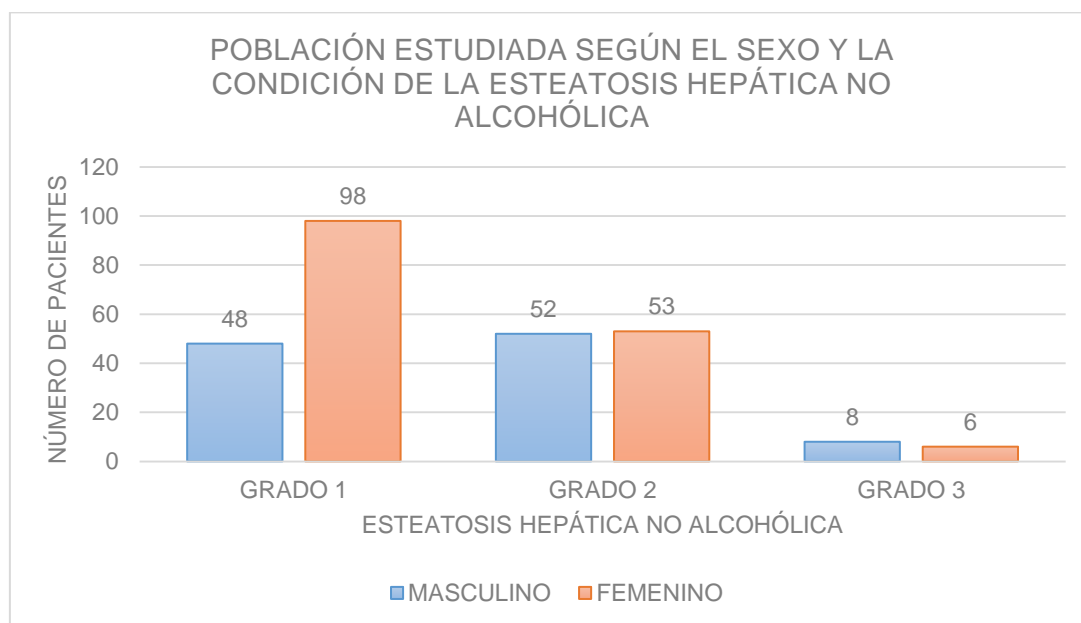
Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

FIGURA N° 04



Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

FIGURA N° 05



Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

TABLA N° 03

POBLACIÓN ESTUDIADA (PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA DEL CONSULTORIO DE MEDICINA INTERNA DEL CENTRO MÉDICO SERVIMED PERÚ PERÍODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2017) SEGÚN LA EDAD

Edad (años)	Recuento	Porcentaje
18	4	2%
19 - 28	11	4%
29 - 38	27	10%
39 - 48	55	21%
49 - 58	73	28%
59 - 68	63	24%
69 - 78	23	9%
79 - 88	7	3%
89 - 98	2	1%
Total	265	100%

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

FIGURA N° 06

POBLACIÓN ESTUDIADA AGRUPADA POR EDADES EN RANGO DE 10 AÑOS

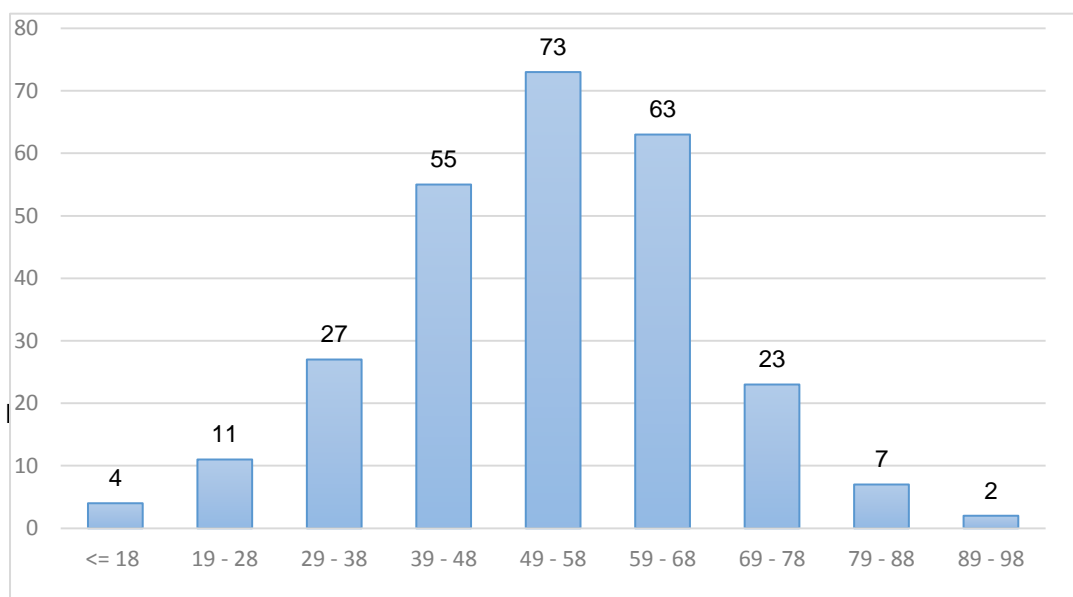


TABLA N° 04

POBLACIÓN ESTUDIADA (PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA DEL CONSULTORIO DE MEDICINA INTERNA DEL CENTRO MÉDICO SERVIMED PERÚ PERÍODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2017) SEGÚN LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS DE INSULINORESISTENCIA

	Frecuencia	Porcentaje
<b>GLICEMIA EN AYUNAS</b>		
Hiperglicemia	120	45.3%
Hipoglicemia	4	1.5%
Normoglicemia	141	53.2%
<b>HDL - COLESTEROLEMIA</b>		
Hipercolesterolemia - HDL	8	3.0%
Hipocolesterolemia - HDL	165	62.3%
Normocolesterolemia - HDL	92	34.7%
<b>TRIGLICERIDEMIA</b>		
Hipertrigliceridemia	131	49.4%
Hipotrigliceridemia	1	0.4%
Normotrigliceridemia	133	50.2%
<b>Total</b>	<b>265</b>	<b>100%</b>

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.



TABLA N° 05

POBLACIÓN ESTUDIADA (PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA DEL CONSULTORIO DE MEDICINA INTERNA DEL CENTRO MÉDICO SERVIMED PERÚ PERÍODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2017) SEGÚN LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS DE INSULINORESISTENCIA Y LA CONDICIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

ESTEATOSIS HEPÁTICA				
CARACTERÍSTICAS	Grado 1	Grado 2	Grado 3	TOTAL
GLICEMIA EN AYUNAS				
Hiperglicemia	62	52	6	120
Hipoglicemia	2	2	0	4
Normoglicemia	82	51	8	141
HDL - COLESTEROLEMIA				
Hipercolesterolemia - HDL	5	2	1	8
Hipocolesterolemia - HDL	90	63	12	165
Normocolesterolemia - HDL	51	40	1	92
TRIGLICERIDEMIA				
Hipertrigliceridemia	67	55	9	131
Hipotrigliceridemia	1	0	0	1
Normotrigliceridemia	78	50	5	133
Total	146	105	14	265

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

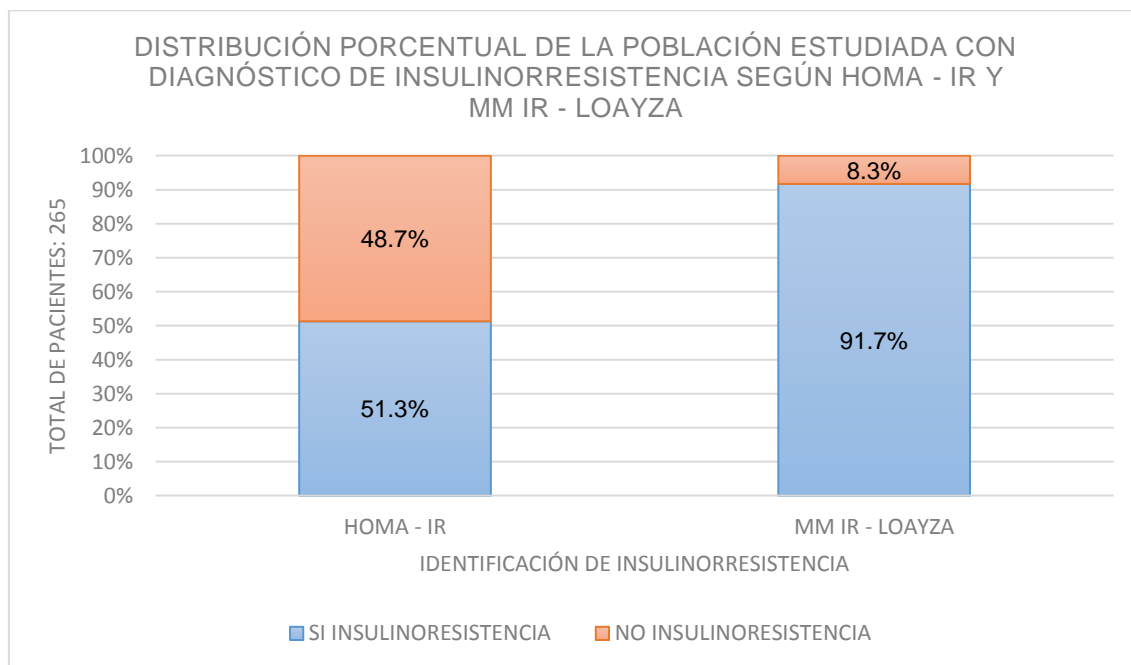
TABLA N° 06

POBLACIÓN ESTUDIADA CON DIAGNÓSTICO DE INSULINORRESISTENCIA SEGÚN HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT FOR INSULIN RESISTANCE (HOMA – IR) Y LA RELACIÓN GLUCOSA E INSULINA POSTPRANDIAL Y BASAL (MM – IR LOAYZA)

Insulinorresistencia HOMA – IR			Insulinorresistencia MM IR – Loayza	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
NO	129	48.7%	22	8.3%
SI	136	51.3%	243	91.7%
Total	265	100%	265	100.0%

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

FIGURA N° 06



Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

TABLA N° 07

POBLACIÓN ESTUDIADA (PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA DEL CONSULTORIO DE MEDICINA INTERNA DEL CENTRO MÉDICO SERVIMED PERÚ PERÍODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2017) SEGÚN LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS DE INSULINORESISTENCIA Y HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT FOR INSULIN RESISTANCE (HOMA – IR)

	Frecuencia
GLICEMIA EN AYUNAS / INSULINORRESISTENCIA HOMA -IR	
Hiperglicemia	120
NO	36
SI	84
Hipoglicemia	4
NO	4
SI	0
Normoglicemia	141
NO	89
SI	52
HDL - COLESTEROL / INSULINORRESISTENCIA HOMA -IR	
Hipercolesterolemia - HDL	8
NO	4
SI	4
Hipocolesterolemia - HDL	165
NO	81
SI	84
Normocolesterolemia - HDL	92
NO	44
SI	48
TRIGLICÉRIDOS / INSULINORRESISTENCIA HOMA -IR	
Hipertrigliceridemia	131
NO	58
SI	73
Hipotrigliceridemia	1
NO	1
SI	0
Normotrigliceridemia	133
NO	70
SI	63

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

TABLA N° 08

POBLACIÓN ESTUDIADA (PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA DEL CONSULTORIO DE MEDICINA INTERNA DEL CENTRO MÉDICO SERVIMED PERÚ PERÍODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2017) SEGÚN LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS DE INSULINORESISTENCIA Y LA RELACIÓN GLUCOSA E INSULINA POSTPRANDIAL Y BASAL (MM – IR LOAYZA)

	Frecuencia
GLICEMIA EN AYUNAS / INSULINORRESISTENCIA MM IR – LOAYZA	
Hiperglicemia	120
NO	18
SI	102
Hipoglicemia	4
NO	0
SI	4
Normoglicemia	141
NO	4
SI	137
HDL - COLESTEROL / INSULINORRESISTENCIA MM IR - LOAYZA	
Hipercolesterolemia - HDL	8
NO	1
SI	7
Hipocolesterolemia - HDL	165
NO	14
SI	151
Normocolesterolemia - HDL	92
NO	7
SI	85
Triglicéridos / Insulinorresistencia MM IR - Loayza	
Hipertrigliceridemia	131
NO	14
SI	117
Hipotrigliceridemia	1
NO	0
SI	1
Normotrigliceridemia	133
NO	8
SI	125

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

TABLA N° 09

COMPARACIÓN DE LAS PROPORCIONES DE PACIENTES CON INSULINORRESISTENCIA SEGÚN HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT FOR INSULIN RESISTANCE (HOMA – IR) Y LA RELACIÓN GLUCOSA E INSULINA POSTPRANDIAL Y BASAL (MM – IR LOAYZA)

Insulinorresistencia SI		
	Frecuencia	Porcentaje
MM – IR Loayza	243	91.7%
HOMA – IR	136	51.3%

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

$H_0$ : Hipótesis nula: la diferencia entre las proporciones es igual a 0.

$H_a$ : Hipótesis alterna: la diferencia entre las proporciones es diferente de 0.

Como el valor de p calculado es menor que el nivel de significación  $\alpha = 0,05$  ( $p < 0.0001$ ), se debe rechazar la hipótesis nula  $H_0$  y aceptar la hipótesis alternativa  $H_a$ .

El riesgo de rechazar la hipótesis nula  $H_0$  mientras es verdadero es menor que 0,01%.

TABLA N° 10

POBLACIÓN ESTUDIADA (PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA DEL CONSULTORIO DE MEDICINA INTERNA DEL CENTRO MÉDICO SERVIMED PERÚ PERÍODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2017) SEGÚN LA CONDICIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT FOR INSULIN RESISTANCE (HOMA – IR)

		<b>Insulinorresistencia HOMA - IR</b>		<b>TOTAL</b>
		<b>NO</b>	<b>SI</b>	
Esteatosis Hepática no alcohólica	Grado 1	65.9%	44.8%	55.1%
	Grado 2	29.4%	49.3%	39.6%
	Grado 3	4.7%	5.9%	5.3%
<b>Total</b>		<b>100.0%</b>	<b>100.0%</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

TABLA N° 11

## VALORES ESPERADOS

		<b>Insulinorresistencia HOMA – IR</b>		<b>TOTAL</b>
		<b>NO</b>	<b>SI</b>	
Esteatosis Hepática no alcohólica	Grado 1	71.1	74.9	146.0
	Grado 2	51.1	53.9	105.0
	Grado 3	6.8	7.2	14.0
<b>Total</b>		<b>129.0</b>	<b>136.0</b>	<b>265.0</b>

TABLA N° 12

TABLA CRUZADA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA x INSULINORRESISTENCIA  
HOMA – IR

			Insulinorresistencia HOMA – IR		TOTAL
			NO	SI	
Esteatosis Hepática no alcohólica	Grado 1	Recuento esperado	71.1	74.9	146.0
		Porcentaje dentro de Insulinorresistencia HOMA – IR	65.9%	44.9%	55.1%
	Grado 2	Recuento esperado	51.1	53.9	105.0
		Porcentaje dentro de Insulinorresistencia HOMA – IR	29.5%	49.3%	39.5%
	Grado 3	Recuento esperado	6.8	7.2	14.0
		Porcentaje dentro de Insulinorresistencia HOMA – IR	4.7%	5.9%	5.3%
	Total	Recuento esperado	129.0	136.0	265.0
		Porcentaje dentro de Insulinorresistencia HOMA – IR	100.0%	100.0%	100.0%

TABLA N° 13

PRUEBAS DE CHI – CUADRADO

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi - cuadrado de Pearson	12,064 <sup>a</sup>	2	,002
Razón de verosimilitud	12.180	2	,002
Nº de caso válidos	265		

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor de 5. El recuento mínimo esperado es 6.82.

TABLA N° 14

POBLACIÓN ESTUDIADA (PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA DEL CONSULTORIO DE MEDICINA INTERNA DEL CENTRO MÉDICO SERVIMED PERÚ PERÍODO ENERO 2010 – DICIEMBRE 2017) SEGÚN LA CONDICIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y LA RELACIÓN GLUCOSA E INSULINA POSTPRANDIAL Y BASAL (MM – IR LOAYZA)

		Insulinorresistencia MM – IR Loayza		TOTAL
		NO	SI	
Esteatosis Hepática no alcohólica	Grado 1	50.0%	55.6%	55.1%
	Grado 2	40.9%	39.5%	39.6%
	Grado 3	9.1%	4.9%	5.3%
Total		100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Consultorio de Medicina Interna del Centro Médico SERVIMED PERÚ. Enero 2010 – Diciembre 2017.

TABLA N° 15

VALORES ESPERADOS

		Insulinorresistencia MM – IR Loayza		TOTAL
		NO	SI	
Esteatosis Hepática no alcohólica	Grado 1	12.1	133.9	146.0
	Grado 2	8.7	96.3	105.0
	Grado 3	1.2	12.8	14.0
Total		22.0	243.0	265.0

1 casillas (16.7%) han esperado un recuento menor de 5. El recuento mínimo esperado es 1.16.

Reformulamos la tabla de contingencia uninendo Grado 3 a grado 2.



TABLA N° 16

TABLA CRUZADA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA x INSULINORRESISTENCIA  
MM – IR LOAYZA

			Insulinorresistencia MM – IR Loayza		TOTAL
			NO	SI	
Esteatosis Hepática no alcohólica	Grado 1	Recuento esperado	12.1	133.9	146
		Porcentaje dentro de Insulinorresistencia MM – IIR Loayza	50.0%	55.6%	55.1%
	Grado 2	Recuento esperado	9.9%	109.1	119.0
		Porcentaje dentro de Insulinorresistencia MM – IR Loayza	50.0%	44.4%	44.9%
Total		Recuento esperado	22.0	243.0	265.0
		Porcentaje dentro de Insulinorresistencia MM – IR Loayza	100.0%	100.0%	100.0%

TABLA N° 17

PRUEBAS DE CHI – CUADRADO

	<b>Valor</b>	<b>gl</b>	<b>Significación asintótica (bilateral)</b>	<b>Significación exacta (bilateral)</b>	<b>Significación exacta (unilateral)</b>
Chi - cuadrado de Pearson	,252 <sup>a</sup>	1	,616		
Corrección de continuidad	,077	1	,781		
Razón de verosimilitud	,250	1	,617		
Prueba exacta de Fisher				,659	,389
Nº de caso válidos	265				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9.88.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

## **IV. DISCUSIÓN**

#### IV. DISCUSIÓN

Al realizar el presente estudio se trabajó con una población total de 265 pacientes que acudieron a consulta de Medicina Interna. Se estableció en la población, la frecuencia según la condición de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), encontrándose que 146 pacientes (55.1%) presentaron EHNA grado 1 (leve), 105 individuos (39.6%) presentaron EHNA grado 2 y 14 (5.3%) presentaron EHNA grado 3; evidenciándose un hallazgo similar en los resultados encontrados por Rivero G. et al (Venezuela, 2012), en el estudio Frecuencia del de Hígado Graso No Alcohólico en Pacientes con Síndrome Metabólico, quienes hallaron que el mayor porcentaje de los casos de Hígado graso correspondía al grado 1 (36.66%), mientras que grados de mayor severidad tuvieron menor porcentaje (6.6%).

El género femenino representó el 59.2% de la población, mientras que el género masculino el 40.8% restante de la misma; esto concuerda con la investigación realizada por Díaz M. et al (Cuba, 2017), en el trabajo Sobre las Asociaciones entre el Hígado Graso no Alcohólico y la insulinoresistencia, donde se detectó que el 58% de la población de estudio pertenecía al sexo femenino.

La edad mínima encontrada fue de 18 años y la máxima 97 años, presentándose el mayor porcentaje (28%) de la población dentro del grupo etario que va de 49 a 58 años; datos parecidos fueron encontrados por Díaz J. et al (Cuba 2015), en la investigación Relación de los Hallazgos Ecográficos, Laparoscópicos e Histológicos en Pacientes con Esteatosis Hepática no Alcohólica, donde se evidenció un predominio del grupo etario de 45 – 54 años, con 38,2%.

Entre los datos encontrados que forman parte del desbalance metabólico, se encuentra que, un 45.3% presentaron hiperglicemia, un 62.3% hipocolesterolemia – HDL y el 49.4% se halló hipertrigliceridemia. Estas variables bioquímicas, con indicadores del estado de insulinoresistencia.

Al observar la Tabla N° 05, podemos distinguir que en los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica grado 1, se encuentra alterada, en gran proporción la

concentración de colesterol – HDL, en este caso hipocolesterolemia HDL, dislipidemia del síndrome metabólico. Notar también que así se mantiene en los otros grados de la afección hepática, presentándose en estos casos junto con hiperglicemia e hipertrigliceridemia. Podemos de esta forma sugerir, a grosso modo que la alteración colesterol – HDL (hipocolesterolemia – HDL) se encuentra presente mucho antes de la instauración de la esteatosis hepática no alcohólica, siendo más parte de su etiopatogenia que de su consecuencia.

Al determinar el estado de insulinoresistencia mediante la fórmula Homeostatic Model Assessment For Insulin Resistance (HOMA – IR), resultó que identificó a 136 (51%) individuos con insulinoresistencia en la población en estudio, en cambio al aplicar La Relación Glucosa e Insulina Postprandial y Basal (MM – IR Loayza), se logró identificar 243 (91.7%) pacientes que poseían tal estado, aceptando de esta forma la hipótesis planteada. Consideramos que para que se lleve a cabo la enfermedad hepática grasa no alcohólica, es necesario todo el desbalance metabólico de la insulinoresistencia, que comienza a nivel periférico, manifestándose de forma clínica en lo llamado síndrome metabólico, ya sea por medio de la hipertensión arterial sistémica, o la obesidad misma.

Hay que entender que se comprende mejor todo este proceso si se considera como punto inicial, los estados hiperglucémicos persistentes, que a modo de feed – back positivo, nuestro cuerpo responde de “manera fisiológica” al principio, con secreción aumentada de hormonas hipoglucémicas (insulina); esto lleva de manera indirecta, a la acumulación de tejido graso en los órganos altamente sensibles a esta hormona, entre ellos el hígado. La grasa hepática nos hace insulinoresistente y así comienza un círculo vicioso metabólico.

Teniendo en cuenta esto, era de suponerse que el MM – IR Loayza detecte una mayor proporción de pacientes insulinoresistentes, ya que es necesaria la existencia de insulinoresistencia periférica para la aparición de insulinoresistencia hepática, reflejada en el HOMA – IR.

Por todo ello, se considera a la esteatosis hepática no alcohólica como la expresión hepática del estado de insulinoresistencia.

Hoy en día es aceptado que el síndrome metabólico es consecuencia del estado de insulinoresistencia, en este trabajo se han identificado los criterios bioquímicos del síndrome mencionado, tales como la hiperglicemia en ayunas, HDL – hipocolesterolemia y la hipertrigliceridemia. Se encontró que en 120 individuos se reportaba hiperglicemia en ayunas, en 165 HDL – hipocolesterolemia y en 131 pacientes se halló hipertrigliceridemia, siendo sus prevalencias en la población estudiada, 45.3%, 62.3% y 49.4% respectivamente.

Al comparar las proporciones obtenidas respecto a la identificación de la insulinoresistencia en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, según los modelos HOMA – IR y MM – IR Loayza, se obtuvieron valores notablemente diferentes. En lo que respecta a Insulinoresistencia MM – IR Loayza, muestra una proporción de SI Insulinoresistencia en un 91,7% e Insulinoresistencia HOMA – IR, muestra una proporción de SI Insulinoresistencia en un 51,3 %. De esta observación, podemos concluir que MM – IR Loayza detecta con mayor proporción pacientes con insulinoresistencia en una población con diagnóstico de Esteatosis Hepática no Alcohólica (91.7%) frente a HOMA – IR (51.3%) ( $p < 0.0001$ ).

Al determinar si los modelos de insulinoresistencia propuestos logran diferenciar a la esteatosis hepática no alcohólica según los grados de compromiso hepático, nos encontramos con que el HOMA – IR permite diferenciar esteatosis hepática por grados de enfermedad, no así el MM – IR Loayza.

Esto se puede justificar en lo ya mencionado, que el HOMA – IR identifica estados de insulinoresistencia predominantemente hepáticos. Es de esperarse por eso que sea más sensible a los cambios metabólicos hepáticos.

## **V. CONCLUSIONES**

## V. CONCLUSIONES

1. La alteración bioquímica de insulinoresistencia de mayor prevalencia en pacientes con diagnóstico de Esteatosis Hepática no Alcohólica del consultorio de Medicina Interna del Centro Médico Servimed – Perú, es la hipocolesterolemia – HDL, hallándose en un 62.3% de la población estudiada.
2. La alteración bioquímica de insulinoresistencia de menor prevalencia en pacientes con diagnóstico de Esteatosis Hepática no Alcohólica del consultorio de Medicina Interna del Centro Médico Servimed – Perú, es la hiperglicemia en ayunas, hallándose en un 45.3%.
3. La prevalencia de pacientes con Esteatosis Hepática no Alcohólica del consultorio de Medicina Interna del Centro Médico Servimed – Perú con Hipertrigliceridemia es 49.4%.
4. El MM IR – Loayza identifica el estado de insulinoresistencia en pacientes con Esteatosis Hepática no Alcohólica en mayor proporción que el HOMA – IR.
5. Al identificar una alta proporción de pacientes con Insulinoresistencia a través de MM – IR Loayza, respaldado con los hallazgos de HOMA – IR para la misma enfermedad (del orden mayor al 50 %), se concluye que existe una alta relación entre insulinoresistencia y la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes que acuden a consulta de medicina interna.
6. El índice HOMA – IR permite diferenciar Esteatosis Hepática por grados de enfermedad.
7. El modelo MM – IR Loayza no permite diferenciar Esteatosis Hepática por grados de enfermedad.

## **VI. RECOMENDACIONES**



## **VI. RECOMENDACIONES**

1. Considerar a todo paciente con hallazgo ecográfico de esteatosis hepática, como una persona con alteración metabólica merecedora de un estudio más exhaustivo para el descarte de esteatosis hepática no alcohólica.
2. Realizar de estudios prospectivos para comprobar la relación de causa – efecto existente entre la insulinoresistencia y la esteatosis hepática no alcohólica.
3. Realizar estudios donde se resalte la importancia del dosaje de HDL – colesterol para tratar como factor predictor de la esteatosis hepática no alcohólica.
4. Fomentar el conocimiento de esta patología, dado que se ha vuelto una epidemia y el nivel de saber en nuestro medio es pobre.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Graffigna M, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017;54(1):37-46.
2. Pan J, Fallon M. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2014;6(5):274-283.
3. Ampuero J, Romero – Gómnez M. influencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la enfermedad cardiovascular. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35(8):585-593.
4. Calderín R, Domínguez C, Velbes P, Pérez L, Rode E, Orlandi N. Insulinorresistencia e hígado graso no alcohólico, ¿existe relación causa – efecto entre ambas condiciones?. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2009 Abr [citado 2018 Mar 01] ; 20( 1 ): . Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532009000100008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532009000100008&lng=es).
5. Bugianesi E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2002;123(1):134–140.
6. Bugianesi E. Non – alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clinics in Liver Disease.* 2007;11(1):191–207.
7. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237:214-223.
8. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-419.
9. Loayza G, Albitres A, Oyola S, Suarez R. Insulinorresistencia: identificación según índice de HOMA – 1 versus la relación glucosa e insulina posprandial y

basal en pacientes con síndrome metabólico. Rev ALAD.2015;5:11-20.

10. Jamar G, et al. Evaluation of waist-to-height ratio as a predictor of Insulin resistance in non-diabetic obese individuals. A cross-sectional Study. Sao Paulo Med J.2017;135(5):462-8.
11. Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. A Study of Insulin Resistance by HOMA-IR and its Cut-off Value to Identify Metabolic Syndrome in Urban Indian Adolescents. J Clin res Pediatr Endocrinol.2013;5(4):245-251.
12. Barbosa I, Alves H, Ferreira A, Pinto F, Texeira N. Antigos e novos indicadores antropométricos como preditores de resistência à insulina em adolescentes. Arq Bras Endocrinol Metab.2014;58(8):838-843.
13. Felber JP, et al. Role of Lipid Oxidation in Pathogenesis of Insulin Resistance of Obesity and Type II Diabetes. Diabetes.1987;36:1341-1350.
14. Buccini G, Wolfthal D. Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulino-secreción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. Interpretación de los datos. RAEM.2008;45(1).
15. Bonneau G, et al. Presencia de insulinoresistencia en Síndrome Metabólico. RAEM.2006;43(4).
16. Pérez E. relación entre los criterios ATP III y la prueba de resistencia a la insulina según el Homeostasis Model Assessment (HOMA) en el diagnóstico de síndrome metabólico en los hospitales Docentes Regional Las Mercedes y Provincial Belén – 2010 [Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2011.
17. Ganz M, et al. Progression of non-alcoholic steatosis to steatohepatitis and fibrosis parallels cumulative accumulation of danger signals that promote inflammation and liver tumors in a high fat-cholesterol-sugar diet model in mice. J Trans Med.2015;13:193.
18. Loureiro C, Martinez – Aguayo A, Campino C, Carvajal C, Fardella C, García H. Esteatosis Hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica?.

Nutr Hosp.2014;29(2):350-358.

19. Mikolasevic I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease?.  
World J Gastroenterol.2016; 22(43):9488-9505.
20. Saponaro Ch, Gaggini M, Gastaldelli A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and  
Type 2 Diabetes: Common Pathophysiologic Mechanisms. Curr Diab  
Rep.2015;15:34.
21. Mantovani A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an  
increased risk of heart block in hospitalized patients with type 2 diabetes  
mellitus. PLOS ONE.2017;12(10):e0185459.
22. Gökce S, Atbinici Z, Ayzan Z, Gökce H, Zorlu P. The Relationship Between  
Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk Factors  
and Increased Risk of Atherosclerosis in Obese Children. Pediatr  
Cardiol.2013;34:308-315.
23. Hayrullah Alp, Sevim Karaarslan, Beray Selver Eklioglu, Mehmet Emre Atabek,  
Hakan Altın, Tamer Baysal. Association Between Nonalcoholic Fatty Liver  
Disease and Cardiovascular Risk in Obese Children and Adolescents.  
Canadian Journal of Cardiology.2013;29:1118-1125.
24. Streba L, Vere C, Rogoveanu I, Streba C. Nonalcoholic fatty liver disease,  
metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: An open question. World  
J Gastroenterol.2015;21(14):4103-4110.
25. Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global  
Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment  
of Prevalence, Incidence, and Outcomes.2016;64(1):73-84.
26. Hashimoto E, Tokushige K, Ludwig J. Diagnosis and classification of non-  
alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts  
and remaining challenges. Hepr.2015;45(1):20-28.
27. Hossain I, et al.. Subclinical inflammation in relation to insulin resistance in  
prediabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. BMC Res

Notes.2016;9:266.

28. Gastaldelli Amalia. Insulin resistance and reduced metabolic flexibility: cause or consequence of NAFLD?. Clinical Science.2017;131:2701-2705.
29. Knudsen S, et al.. Changes in insulin sensitivity precede changes in body composition during 14 days of step reduction combined with overfeeding in healthy young men. J Appl Physiol.2012;113:7-15.
30. Selmanovic S, Beganlic A, Salihefendic N, Ljuca F, Softic A, Smajic E. Therapeutic Effects of Curcumin on Ultrasonic Morphological Characteristics of Liver in Patients with Metabolic Syndrome. Acta Inform Med.2017;25(3):169-174.
31. Vallejo – Lopez A, Peñafiel – Pazmiño M, Acuña – Cumba M. Utilidad de la ecografía en la detección de esteatosis hepática. Dom Cien.2017;3(3):684-701.
32. Portillo – Sanchez P, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With type 2. Diabetes Mellitus and Normal Plasma aminotransferase Levels. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(6):2231-2238.
33. Dai et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Medicine. 2017;96:39.
34. Asabamaka Onyekwere C, et al. Non – alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome in an urban hospital serving an African community. Annals of Hepatology.2011; 10(2): 119-124.
35. Diaz MR, Rodriguez CA, Marquetti P, Hidalgo T. Sobre las asociaciones entre el hígado graso no alcohólico y la insulinoresistencia. Rev Cubana Aliment Nutr.2017;27(1):81-97.
36. Calderín R, et al. Hígado graso no alcohólico y su asociación a la resistencia a la insulina y al daño vascular carotideo. Rev Acta Médica.2015;16(2).
37. Lizardi – Cervera J, Becerra I, Chávez N, Ramos M, Uribe M. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática.

Rev Gastroenterol Mex. 2006;71(4):453–459.

38. Rivero G et al. Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico. Med ULA. 2012;21:18-25.
39. Jabo M, Llanos H. Asociación de dislipidemia e hígado graso no alcohólico en pacientes que acuden a consulta de medicina [Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2012.
40. Oyola S, Suárez R. Comparación entre índice HOMA y la relación glucosa e insulina postprandial y basal en el diagnóstico de insulinoresistencia [Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2013.
41. Correa – Carhuachin K, Manayalle – Torres C, León – Jiménez F, Díaz – Vélez C, Cubas – Benavides F. Conocimiento sobre hígado graso no alcohólico en médicos generales de dos distritos de Chiclayo, Perú, durante el 2012. Rev Gastroenterol Peru. 2014;34(1):29-32.
42. García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. Investigación en educación médica 2013;2(8): 217-224.
43. Ratzliff 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;53:372–384.
44. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), (EASO) European Association for the Study of Obesity. EASL – EASD – EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non – alcoholic fatty liver disease. J Hepatology. 2016;64:1388-402.
45. Di M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. Revista Colombiana de Bioética

2015;6(1):125-145.

46. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011.
47. Prieto L., Herraenz I. bioestadística sin dificultades matemáticas: en busca de tesoros escondidos. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2010.
48. Esper R., Machado R. La investigación en medicina: bases teóricas y prácticas. Elementos de bioestadística. Buenos Aires: Prensa Médica Argentina; 2008.
49. Martinez – Gonzales M., Sanchez – Villegas A., Faulín J. Bioestadística amigable. 2° ed. Madrid: Ediciones Diaz Santos; 2006.
50. Supo J. Cómo probar una hipótesis: el ritual de la significancia estadística. Arequipa: Bioestadístico EIRL; 2014.
51. Fondo Editorial Universidad Cesar Vallejo. Referencias estilo Vancouver: Adaptación del manual de Vancouver. Lima: Fondo Editorial UCV; 2017.



# **ANEXO**

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### I.- DATOS PERSONALES

1.- NOMBRE:			
2.- EDAD:		3.- SEXO:	

### II.- EXAMEN LABORATORIAL E IMAGENOLÓGICO

Glucosa Basal		mg/dl	Glucosa Post prandial		mg/dl
Insulina Basal		uU/ml	Insulina Post prandial		uU/ml
Alteración de la glicemia en ayunas	Si ( )			No ( )	
Índice HOMA – 1:					
Alteración de índice HOMA - 1	Si ( )			No ( )	
MM – IR Loayza					
Alteración de MM – IR Loayza	Si ( )			Si ( )	
PERFIL LIPIDICO					
HDL – colesterol		mg/dl	TRIGLICERIDOS		mg/dl
Alteración del HDL – colesterol sérico	Si ( )	No ( )	Alteración de triglicéridos séricos	Si ( )	No ( )
ESTEATOSIS HEPÁTICA					
	Si ( )			No ( )	
GRADO					

### III.- DIAGNÓSTICO

INSULINORRESISTENCIA	Si	( )	No	( )
ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHOLICA	Sí	( )	No	( )