

Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2

(Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes)

Adriana Laclé-Murray,^{1,2} Marco Esquivel-Chaverri,² Mauricio Madrigal-López² y Carlos Alpizar-Chacón²

Resumen

Antecedentes: la esteatosis hepática no alcohólica es la causa más común de enfermedad hepática crónica y existe cada vez mayor evidencia de que progresa a cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular. Esta condición es muy frecuente en las personas diabéticas, y siendo la diabetes una enfermedad crónica de alta prevalencia en la población costarricense (10,8% en adultos), y que genera un alto impacto negativo en el Sistema de Salud y en su mortalidad, se consideró oportuno conocer la prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica (incluyendo la esteatohepatitis) en esta población específica.

Metodología: se caracterizó una muestra representativa de pacientes diabéticos (n=268) del Área 1 de Desamparados (Atención Primaria), según su perfil sociodemográfico, control metabólico y comorbilidad. Se documentó la esteatosis hepática no alcohólica por medio de un ultrasonido de hígado y se realizaron pruebas de enzimas hepáticas para hacer diagnóstico de esteatohepatitis.

Resultados: las personas diabéticas se caracterizaron por ser predominantemente mujeres (66,5%), con una edad media de 65,4 años, de baja escolaridad y de ingresos medio y bajo. La prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica fue del 72,3%, y la de esteatohepatitis, del 14,1%; la prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica aumentó significativamente con el grado de obesidad.

Conclusión: en Costa Rica no existen datos de prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica. Este estudio ha permitido conocer que hay una alta prevalencia de esta patología como comorbilidad en pacientes diabéticos y una gran relación con la obesidad. Se debe considerar la intervención para prevenir la obesidad, como primer paso en el abordaje de esta enfermedad y de la diabetes.

Descriptores: *Diabetes mellitus* tipo 2, esteatosis hepática no alcohólica, prevalencia, obesidad

Abstract

Background: Non-alcoholic fatty liver disease is the most common cause of chronic liver disease and there is increasing evidence that it progresses to cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. This condition is very common in diabetics. Given that type 2 diabetes is a highly prevalent chronic disease in the Costa Rican population (10.8% in adults) and that it generates a high negative impact on its health system and mortality rate; it was considered important to determine the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (including steatohepatitis) in this specific population.

Methods: A representative sample of diabetic patients (n= 268) of an urban health area (Área 1 de Desamparados) at the primary level was characterized according to its socio-demographic profile, metabolic control, and comorbidity. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was documented

Trabajo realizado en el Instituto de Investigaciones en Salud-UCR y Clínica "Dr. Marcial Fallas Díaz"-CCSS, Costa Rica.

Afiliación de los autores:

¹Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica;
²Clínica "Dr. Marcial Fallas Díaz", CCSS.

✉ adriana.lacle@ucr.ac.cr

through a liver ultrasound and liver enzyme tests were performed to diagnose steatohepatitis (NASH).

Results: Diabetics were characterized as predominantly female (66.5%), with a mean age of 65.4 years, with low education levels and low and middle income. Prevalence for NAFLD was 72.3% and 14.1% for NASH. NAFLD prevalence also increased significantly with the degree of obesity.

Conclusion: In Costa Rica there is no data on the prevalence of NAFLD. This study has revealed that there is a high prevalence of NAFLD as comorbidity in diabetic patients and its strong association with obesity. Prevention of obesity at the primary health level should be considered as a first step in addressing this disease, as well as diabetes.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, prevalence, obesity.

Recibido: 11 de julio de 2013

Aceptado: 24 de octubre de 2013

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es la causa más común de enfermedad hepática crónica. Se caracteriza por una acumulación de grasa en el parénquima hepático, en ausencia de una excesiva ingesta de alcohol (<20 g/día) o de otras enfermedades crónicas del hígado.¹ La prevalencia en la población general se ha estimado entre el 20% y el 30% en los países occidentales.^{2,5} Es más común en personas con hiperlipidemia (prevalencia del 20% al 92%) o con evidencia de resistencia a la insulina, como por ejemplo, en las personas obesas (prevalencia del 30% al 100%) o en las diabéticas tipo 2 (prevalencia del 10% al 75%).^{2,8}

Un estadio posterior a la EHNA es cuando ocurre inflamación del parénquima hepático por la noxa de la esteatosis, lo que produce una esteatohepatitis cuya prevalencia es del 5% al 17%, y se reporta que el 20% de estas progresan a cirrosis, las cuales, a su vez, en un porcentaje de entre un 30% y un 40%, experimentarán muerte asociada a daño hepático⁹⁻¹⁰ o hepatocarcinoma;¹¹ consecuentemente, resulta en extremo importante conocer y entender la epidemiología de estas dos patologías.

La diabetes tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica muy prevalente en la población costarricense¹² y tiene un alto impacto en el sistema de salud y en la mortalidad del país. Siendo la EHNA y la esteatohepatitis condiciones muy frecuentes en las personas diabéticas, se consideró oportuno realizar un estudio observacional que brindara datos de su prevalencia en esta población específica. Conocer la magnitud de estas patologías en las personas diabéticas permitirá justificar estrategias de intervención preventivas.

El patrón de oro para el diagnóstico de EHNA es el examen histológico mediante la obtención de una biopsia hepática por punción.¹³ Por lo cruento de este procedimiento, también existen otras vías menos invasivas para su diagnóstico certero, como la imagenología. Esta última incluye técnicas como la tomografía axial computarizada o la resonancia nuclear magnética, pero debido a sus costos y difícil disponibilidad, se reservan para casos especiales. Por su ausencia de invasividad, bajo costo, inocuidad y alta disponibilidad, se seleccionó la ecografía como el método por imágenes más accesible para diagnosticar esta patología en el contexto de la atención primaria.¹⁴

La ultrasonografía ha demostrado, en algunos estudios, que tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% en la detección de esteatosis, y una sensibilidad del 77% y especificidad del 89% al detectar un incremento en la fibrosis, por lo cual tiene una buena resolución para su uso como prueba de tamizaje.¹⁵ Otros estudios han mostrado hasta un 90% de sensibilidad y el 100% de especificidad en pacientes diabéticos,¹⁶ por lo cual su uso está en concordancia con los propósitos del estudio.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la prevalencia de EHNA y esteatohepatitis en pacientes diabéticos tipo 2, en un primer nivel de atención (Atención Primaria).

Métodos

Población: todas las personas diabéticas tipo 2 atendidas en el Área de Salud Desamparados 1, de la CCSS, en 2008, en el I Nivel. (N= 1562).

Muestra: se seleccionó una muestra representativa de la población diabética, con un nivel de confianza del 95%, según la prevalencia promedio de EHNA en DM2 en la bibliografía mundial (30%; n= 269). Se aumentó la n a entrevistar a un 10% más (n=295), por considerar posibles pérdidas (fallecidos o no ubicados) o exclusiones (etilismo crónico, imposibilidad para traslado, encamados o no anuentes a participar).

Metodología: a todas las personas participantes con consentimiento informado por escrito, se les realizó una historia clínica de ingesta de alcohol y exámenes de glucosa, lípidos, hemoglobina glicosilada y transaminasas. Si estas últimas estaban elevadas, se les envió pruebas de anticuerpos de hepatitis A, B y C, para descartar etiología viral. Si tenían una ingesta etílica crónica se les excluyó del estudio. La detección del hígado graso fue efectuada por un solo radiólogo, mediante ultrasonido de abdomen superior, con un ultrasonido Toshiba, modelo Apiol XGSSA-790. Los criterios del grado de severidad del hígado graso fueron los siguientes: grado I: mínimo aumento difuso de la ecogenicidad hepática, visualización normal del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos; grado

Cuadro 1. Características sociodemográficas de las personas diabéticas, I Nivel de Atención - Área de Salud Desamparados 1 - 2010							
Variable	Mujer		Hombre		Global		p según sexo
	(n = 171)		(n = 85)		(n = 256)		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Edad en décadas							
30-39	3	1,8%	2	2,4%	5	2,0%	0,873
40-49	11	6,4%	5	5,9%	16	6,2%	
50-59	40	23,4%	14	16,5%	54	21,1%	
60-69	58	33,9%	31	36,5%	89	34,8%	
70-79	41	24,0%	23	27,1%	64	25,0%	
80 o más	18	10,5%	10	11,8%	28	10,9%	
Adulto/adulto mayor							
< 65 años	86	50,3%	33	38,8%	119	46,5%	0,086
65 años o más	85	49,7%	52	61,2%	137	53,5%	
Estado civil							
Casado	88	51,5%	63	74,1%	151	59,0%	0,002
Divorciado	9	5,3%	6	7,1%	15	5,9%	
Separado	5	2,9%	2	2,4%	7	2,7%	
Soltero	31	18,1%	9	10,6%	40	15,6%	
Unión libre	5	2,9%	3	3,5%	8	3,1%	
Viudo	33	19,3%	2	2,4%	35	13,7%	
Escolaridad							
Ninguna	8	4,7%	0	0%	8	3,1%	0,015
Primaria incompleta	52	30,4%	22	25,9%	74	28,9%	
Primaria completa	51	29,8%	15	17,6%	66	25,8%	
Secundaria incompleta	23	13,5%	13	15,3%	36	14,1%	
Secundaria completa	18	10,5%	15	17,6%	33	12,9%	
Universidad	17	9,9%	18	21,2%	35	13,7%	
Otros (técnicos, diplomados)	2	1,2%	2	2,4%	4	1,6%	
Escolaridad							
Primaria o menos	111	64,9%	37	43,5%	148	57,8%	0,001
Condición de asegurado							
Directo	42	24,6%	65	76,5%	107	41,8%	0,000
Familiar	106	62,0%	6	7,1%	112	43,8%	
Estado	9	5,3%	4	4,7%	13	5,1%	
Trabajador independiente o voluntario	14	8,2%	10	11,8%	24	9,4%	

II: moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con ligera disminución de los vasos intrahepáticos y del diafragma; grado III: marcado aumento de la ecogenicidad, pobre penetración del

segmento posterior del lóbulo hepático derecho y mala o nula visualización de los vasos hepáticos y del diafragma.¹⁷ Los datos fueron analizados con frecuencias simples y relativas y tablas

Cuadro 2. Características de estilos de vida y morbilidad de las personas diabéticas, I Nivel de Atención - Área de Salud Desamparados 1 - 2010

Variable	Mujer		Hombre		Global		p según sexo
	(n= 171)		(n=85)		(n= 256)		
	N°	%	N°	%	N°	%	
Tabaco (sí)	6	3,5%	9	10,6%	15	5,9%	0,044
Alcohol (sí)	8	4,7%	15	17,8%	23	9,0%	0,002
Obesidad							
Normal	10	5,8%	17	20,0%	27	10,5%	
Sobrepeso	69	40,4%	31	36,5%	100	39,1%	
Obesidad I	48	28,1%	22	25,9%	70	27,3%	0,012
Obesidad II	23	13,5%	9	10,6%	32	12,5%	
Obesidad III	21	12,3%	6	7,1%	27	10,5%	
Dislipidemia (sí)	128	74,9%	69	81,2%	197	77,0%	0,275
HTA (sí)	147	86,0%	71	83,2%	218	85,2%	0,709
Calidad control glicémico, según Hb glicosilada							
Bueno	71	41,5%	36	42,4%	107	41,8%	
Regular	50	29,2%	26	30,6%	76	29,7%	0,933
Malo	50	29,2%	23	27,1%	73	28,5%	
Colesterol límite alto ≥ 200 mg/dl	88	51,5%	28	32,9%	116	45,3%	0,005
HDL bajo < 40mg/dl	106	62,0%	62	72,9%	168	65,6%	0,094
LDL límite alto ≥ 130 mg/dl	70	40,9%	21	24,7%	91	35,5%	0,034
Triglicéridos límite alto ≥150 mg/dl	119	69,6%	54	63,5%	173	67,6%	0,395
Triglicéridos ≥ 250mg/dl y HDL < 35mg/dl	52	30,4%	19	22,4%	71	27,7%	0,186

de contingencia con el Programa SPSS. Esta investigación fue llevada a cabo por la Universidad de Costa Rica (Proyecto VI-742-B0-313) en conjunto con la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS; CLOBI-CMF-002-2009), con el respectivo aval de sus Comités de Ética.

Resultados

De las 295 personas seleccionadas se excluyó a 35 por diferentes razones: ocho por etilismo crónico (2,7%), siete que no aceptaron participar (2,4%), seis que no fueron ubicadas (2%) y 14 por haber fallecido (4,7%). Se obtuvo el consentimiento escrito de 260 personas y se realizó el análisis descriptivo de 256, en las que se consiguió datos completos.

De los 256 participantes incluidos en el análisis, 87 fueron hombres (33,5%) y 173 mujeres (66,5%). La edad osciló entre los 34 y 91 años, con un promedio de $65,4 \pm 11,3$ años; un 53,5% eran personas adultas mayores. El 93,9% eran personas costarricenses (n=239); el 3,9%, nicaragüenses (n=10); el resto, en su mayoría, de países latinoamericanos. La escolaridad fue baja, con un 57,8% con primaria o menos, y solo el 13,7% tenía estudios universitarios. El grado de obesidad fue alto, con un 50,3%. El control metabólico glicémico fue inadecuado, con una hemoglobina glicosilada (Hb glicosilada) superior a 7 en el 58,2%. En relación con el sexo, hubo diferencias significativas en el estado civil y escolaridad (más viudas y menos años de estudio en las mujeres) y también mayor obesidad y alteración en los lípidos, en las mujeres. El consumo de alcohol y tabaco fue mayor en hombres, aunque con una baja prevalencia. Las demás características se describen en los cuadros 1 y 2.

Cuadro 3. Prevalencia de los diferentes grados de hígado graso, EHNA y esteatohepatitis en las personas diabéticas tipo 2, I Nivel de Atención del Área 1 Desamparados, 2010

VARIABLE	Mujer		Hombre		TOTAL		p según sexo
	(n=171)		(n=85)		(n= 256)		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Grado de hígado graso							
Normal	44	25,7	27	31,8	71	27,7	
Hígado graso grado I	56	32,7	21	24,7	77	30,1	
Hígado graso grado II	53	31,0	30	35,3	83	32,4	0,549
Hígado graso grado III	13	7,6	6	7,1	19	7,4	
Cirrosis/hepatopatía crónica	5	2,9	1	1,2	6	2,3	
EHNA	127	74,3	58	68,2	185	72,3	0,374
Esteatohepatitis	24	14,0	12	14,1	36	14,1	1

La prevalencia de EHNA fue del 72,3% y la de esteatohepatitis del 14,1%, sin diferencia significativa según sexo, para ambas patologías (Cuadro 3). También, la EHNA aumentó según el grado de obesidad, siendo altamente significativa (Cuadro 4).

Discusión

La prevalencia de la EHNA depende mucho de los criterios diagnósticos y de la población estudiada. En la población en general puede variar en adultos sanos, con diagnóstico por medio de ultrasonografía, desde el 20% al 29%, como por ejemplo en EEUU (19%),⁴ Japón (29%),⁶ Italia (20%)⁷ y Chile (23%).¹⁸ En Costa Rica no hay estudios de prevalencia en la población general.

En múltiples investigaciones se ha demostrado que la EHNA está fuertemente asociada a la resistencia insulínica y a la obesidad,^{1,2} por lo cual se le considera la manifestación hepática del síndrome metabólico.¹⁹ Su prevalencia aumenta

con la obesidad y la DM2 y varía también según la etnia y región geográfica. En pacientes diabéticos en los Estados Unidos, la prevalencia fue del 49,7%;²⁰ en Europa varió entre el 42,6% y el 69,5%. En el continente asiático, un estudio en Malasia²¹ arrojó una prevalencia del 49,6% en general, pero varió según etnia: malayos, 60,7%; indios, 51,5%, y chinos, 42%.²¹ En Latinoamérica hay pocos estudios, pero el que más ha impactado en sus resultados es el que se efectuó en México, con una prevalencia del 82,9%; 8 de cada 10 individuos con síndrome metabólico tenían algún grado de hígado graso.²²

En el presente estudio, realizado en una población de personas con DM2 en un área urbana, la prevalencia fue alarmantemente alta, con un 72%, tanto en hombres como en mujeres; se proyecta que 72 de cada 100 personas diabéticas costarricenses tienen EHNA, y 14 de cada 100, inflamación del hígado. Costa Rica tiene una prevalencia de DM2 del 10,8% de las personas adultas, según la última encuesta de enfermedades crónicas,¹² con una proyección de 325 000 personas diabéticas para 2010. Estas cifras permiten estimar y concluir que alrededor de 235 000 personas son portadoras de hígado graso

Cuadro 4. Análisis bivariado de la obesidad de las personas diabéticas y EHNA, 2010

Característica	n = 256	% Con EHNA (n= 185)	OR (CL 95%)	Valor de p
Obesidad				
IMC < 30	127	63,0	2,57 (1,45-4,56)	0,001
IMC ≥30	129	81,4		
Grado de obesidad				
Normal	27	48,1	0,002	
Sobrepeso	100	67,0		
Obesidad I	70	80,0		
Obesidad II-III	59	83,0		

no alcohólico y que 45 500 tienen a su vez inflamación, la que puede evolucionar a cirrosis, hepatopatía terminal o carcinoma hepático. Es por tanto previsible, en un futuro cercano, un aumento de la enfermedad hepática como causa de mortalidad en las estadísticas vitales de Costa Rica.

Además, en el estudio también se observa el aumento progresivo significativo de la prevalencia de la EHNA, con una razón de desigualdad de 2,7 en relación con los grados de obesidad, patología que también es altamente prevalente en Costa Rica. No existe una terapia médica eficaz para el tratamiento de la EHNA, más que la reducción de peso,^{23,24} por lo que sería oportuno iniciar de inmediato la prevención de la obesidad como eje primordial alrededor del síndrome metabólico, la DM2 y la EHNA, a nivel de Atención Primaria de la CCSS.

Debido a la carga de la epidemia mundial de la obesidad y de la DM2, la EHNA, muy probablemente se convertirá pronto en la enfermedad hepática más común en todo el mundo, y también en Costa Rica.

Referencias

1. Mcavoy N, Ferguson JW, Campbell JW, Hayes P. Non-alcoholic fatty liver disease: natural history, pathogenesis and treatment *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006;6:251-60.
2. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Ann Hepatol* 2009; Suppl 1S 4-8.
3. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 1:S5-10.
4. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar *et al*. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States: *Am J Epidemiol* 2013;178:38-45.
5. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593-608.
6. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y *et al*. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005;22:1141-5.
7. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:262-5.
8. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S *et al*. Insulin resistance, the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol & Metab* 2005;90:1578-82.
9. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40:820-6.
10. McCullough A.J., Pathophysiology of Nonalcoholic Steatohepatitis *J Clin Gastroenterol* 2006; 40, Suppl 1:S17-29.
11. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY *et al*. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969-974.
12. Caja Costarricense de Seguro Social, Subárea de Vigilancia Epidemiológica. Vigilancia de Factores de Riesgo Cardiovascular. DDSS, Área de Salud Colectiva. San José 2011.
13. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E *et al*. Sampling variability of liver biopsy in non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-906.
14. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M *et al*. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-750.
15. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E *et al*. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082-1090.
16. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Yuichi H, Kota F, Tomoaki N, *et al*. The severity of ultrasonographic finding in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterology* 2007;102:2708-15.
17. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD. Role of radiology modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis* 2007;11:37-54.
18. Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 2009;29:82-8.
19. Boppidi H, Daram SR. Nonalcoholic fatty liver disease: hepatic manifestation of obesity and the metabolic syndrome. *Postgrad Med* 2008;120:EO0-7
20. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M *et al*. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124-31.
21. Chan WK, Tan AT, Ratna VS, Tah PC, Anushya V, Goh KL. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Diabetics - Prevalence and Predictive Factors in a Multi-Racial Hospital Clinic Population in Malaysia. *J Gastroenterol Hepato* 2013. doi: 10.1111/jgh.12204. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23517307.
22. Castro M, Zaineff D, Ramírez JC, Escobedo J. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cir Cir* 2012;80:128-133
23. Lazo M, Solga SF, Horska, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL *et al*. Effect of a 12 month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:2156-2163.
24. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR *et al*. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 5: 121-129.