

PREDICTORES DE ENFERMEDAD HEPATICA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO II DESDE EL PERIODO COMPRENDIDO DESDE
EL MES DE FEBRERO DE 2005 HASTA EL MES DE NOVIEMBRE DE 2007
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO
DE NEIVA.

CRISTIAN CAMILO GONZÁLEZ
JORGE ANDRES TRUJILLO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
MEDICINA
NEIVA
2009

PREDIC
TORES DE ENFERMEDAD HEPATICA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO II DESDE EL PERIODO COMPRENDIDO DESDE EL MES DE
FEBRERO DE 2005 HASTA EL MES DE NOVIEMBRE DE 2007 EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE
NEIVA.

CRISTIAN CAMILO GONZÁLEZ
JORGE ANDRES TRUJILLO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al titulo de MEDICO Y
CIRUJANO

Asesor
Dr. GILBERTO MAURICIO ASTAIZA
Medico Epidemiólogo

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2009

Nota de aceptación

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

CONTENIDO

	pag.
INTRODUCCIÓN	14
1. PROBLEMA	16
1.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	16
1.2 DESCRIPCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
2. OBJETIVOS	26
2.1 OBJETIVO GENERAL	26
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3. JUSTIFICACIÓN	27
4. MARCO TEÓRICO	29
4.1 PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA	29
4.2 ECOGRAFÍA Y SU PAPEL EN DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA	32
4.3 DIABETES MELLITUS	34
4.4 EL HÍGADO Y SU PAPEL EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA	36

4.5 PAPEL DEL HÍGADO EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA	37
4.6 ENFERMEDADES HEPÁTICAS QUE OCURREN COMO CONSECUENCIA DE DIABETES MELLITUS	38
4.6.1 Deposito de glucógeno	38
4.6.2 Esteatohepatitis no alcohólica (nash)	38
4.7 DIABETES Y ANORMALIDADES DE LA HOMEOSTASIS DE GLUCOSA QUE OCURREN COMO COMPLICACIONES DE ENFERMEDAD HEPÁTICA.	40
4.7.1 Cirrosis	40
4.7.2 Carcinoma hepatocelular	41
5. HIPÓTESIS	42
6. VARIABLES	43
7. DISEÑO METODOLÓGICO	45
7.1 TIPO DE ESTUDIO	45
7.2 LUGAR DE ESTUDIO	45
7.3 POBLACIÓN	45
7.4 MUESTRA	46

7.5 TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	47
7.6 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	47
7.7 PRUEBA PILOTO	47
7.8 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS	48
7.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS	48
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS	49
9. DISCUSIÓN	63
10. CONCLUSIONES	65
RECOMENDACIONES	66
REFERENCIAS	67
ANEXOS	72

LISTA DE GRÁFICOS

	Pag.
Gráfica 1. Distribución por grupo etareo de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	49
Gráfica 2. Distribución por genero de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	50
Gráfica 3. Distribución por estado civil de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	51
Gráfica 4. Distribución por enfermedades hepáticas en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	56
Gráfica 5. Presencia de HTA en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	58
Gráfica 6. Distribución del IMC en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	59

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Distribución por procedencia de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	52
Tabla 2. Niveles séricos de TGO de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	53
Tabla 3. Niveles séricos de TGP de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	53
Tabla 4. Relación TGO/TGP de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	53
Tabla 5. Niveles séricos de bilirrubinas de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	54
Tabla 6. Tiempo de protrombina de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	54

Tabla 7. Tiempo parcial de tromboplastina de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	55
Tabla 8. Valor del INR en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	55
Tabla 9. Niveles séricos de fosfatasa alcalina de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	55
Tabla 10. Niveles de glicemia de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	56
Tabla 11. Hallazgos ecográficos hepatobiliares en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	57
Tabla 12. Hallazgos en TAC abdominal en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	57
Tabla 13. Relación glicemia-TGO en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	60
Tabla 14. Relación glicemia-TGP en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.	60

Tabla 15. Relación glicemia-índice TGO/TGP en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

61

Tabla 16. Relación glicemia-enfermedades hepáticas concomitantes en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

62

	pag.
Anexo A. Instrumento de recolección de datos.	73
Anexo B. Cronograma de actividades	75
Anexo C. Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación	76

RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica metabólica que afecta un amplio porcentaje de la población, si sumado a esto agregamos la presencia de enfermedades hepáticas la calidad de vida de estos pacientes va a deteriorarse significativamente.

En el siguiente trabajo de investigación se verán las características sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus vistos en los servicios de consulta externa y hospitalización del hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, además se verán las alteraciones a nivel de las pruebas de función y estructura hepáticas de estos pacientes y los factores metabólicos asociados.

En nuestro estudio a los pacientes que se les tomaron los niveles séricos de transaminasas tanto la TGO como la TGP, los niveles por encima de las 31 unidades internacionales fueron de 65,7% y 60% respectivamente, lo que es interpretado como el inicio del deterioro de la función hepática en estos pacientes. Además se observó que en la relación TGO/TGP cuando este índice era mayor que uno (51,4%) se incrementaba el número de pacientes que padecían concomitantemente enfermedades hepáticas y diabetes mellitus tipo II.

En cuanto a la presentación de enfermedades hepáticas en este grupo de pacientes se observa en un 25,7 %, siendo de estas la enfermedad de vías biliares la más prevalente con un 22.9 % y la cirrosis hepática en un 2.9 %.

Se concluye que la relación TGO/TG en el control mensual de pacientes diabéticos tipo 2 permite predecir la aparición de alteraciones en la función y estructura hepática.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that affects a large percentage of the population, if we add this together with the presence of liver disease quality of life of these patients will deteriorate significantly.

The following research will be the sociodemographic characteristics of patients with diabetes mellitus seen in outpatient services and inpatient hospital Moncaleano Hernando Perdomo of Neiva further alterations will be at the level of testing for liver function and structure these patients and factors associated metabolic.

In our study patients were taken, serum transaminases both the TGO and TGP, levels above the 31 international units were 65.7% and 60% respectively, which is interpreted as the beginning of deterioration of liver function in these patients. It was further noted that the TGO / TGP when this index was greater than one (51.4%) increased the number of patients suffering from liver disease.

In terms of presentation of liver disease in this patient group was observed in 25.7%, with biliary tract disease, the most prevalent with 22.9% and cirrhosis in a 2.9%.

It is concluded that the TGO / TG in the monthly monitoring of patients with type 2 diabetes mellitus can predict the onset of abnormalities in liver function and structure.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) supone un desorden metabólico caracterizado por la presencia de hiperglicemia crónica que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos. El origen y la etiología de la DM pueden ser muy diversos, pero conlleva de forma inexorable a la existencia de alteraciones en la secreción de insulina, en la sensibilidad a la acción de la hormona, o en ambas en algún momento de su historia natural.

Por su parte, las hepatopatías crónicas guardan una cierta similitud, en cuanto a su historia natural, con la DM, ya que comprende una serie de estadios, pasándose, tras uno o varias injurias sobre el hígado (alcohol, virus de la hepatitis B, C, D, enfermedades metabólicas, fármacos, autoinmunidad, etc.) desde una mínima alteración por depósitos de grasa, hasta llegar a la fase final e irreversible de cirrosis hepática, caracterizada por fibrosis y alteración de la estructura del hígado, que adquiere un aspecto nodular.

Desde hace poco tiempo se ha reconocido la afectación hepática como una complicación mayor de la DM. De hecho, la evidencia sugiere que, entre los pacientes diabéticos, la tasa de mortalidad estandarizada debido a cirrosis hepática es incluso mayor que para enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido un riesgo dos veces superior de enfermedad hepática en los pacientes diabéticos.

De las enfermedades hepáticas que han inquietado hoy a la medicina por su alta relación estadística con la diabetes, se encuentra la enfermedad de depósito de grasa en el hígado o Esteatosis hepática, donde la diabetes se encuentra dentro de los factores de riesgo para su aparición, además de la obesidad, la hipertensión

arterial entre otras. De acuerdo a lo anterior y teniendo en cuenta el gran número de pacientes que consultan y que tienen historia clínica con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo II en nuestro hospital, es de gran importancia introducirnos en el estudio de esta relación contextual, aportando en el advenimiento de las bases en conocimiento de tipo epidemiológico, diagnóstico y en tratamiento de esta enfermedad hepática teniendo en cuenta sus factores de riesgo y su intervención temprana.

En esta investigación se realizó la revisión de las historias clínicas de un grupo de pacientes a los cuales se observó los estudios paraclínicos consignados en sus respectivas historias, en base a esto se analizaron y compararon estos resultados para observar la relación entre el padecimiento de diabetes mellitus y la aparición de enfermedades hepáticas.

En este trabajo se abordarán las principales características de la diabetes mellitus tipo II y su relación con las alteraciones de la función hepáticas así como los resultados que obtuvimos en este estudio relacionado con las distintas variables a tener en cuenta.

1. PROBLEMA

1.1 ANTECEDENTES

Se ha prestado gran interés al papel que juega la diabetes Mellitus y su relación con la enfermedad hepática en especial la esteatosis Hepática. Los primeros hallazgos de dicha relación se remontan al año de 1784, cuando Mead y colaboradores (1) descubrieron mediante estudios de necropsia en una serie de pacientes que habían muerto a causa de coma diabético, infiltraciones de grasa intraparenquimatosas a nivel hepático.

En este sentido, Kuusisto y Otto (2) en 1960 realizaron un estudio en 162 pacientes, a los cuales los dividió en tres grupos dependiendo de características en su evolución, uno de ellos eran pacientes con su enfermedad no controlada, y por medio de un marcador de tejido adiposo, descubrieron mayor retención de este marcador a nivel hepático, llegando a la conclusión de que pacientes con diabetes mellitus tipo dos, independiente de edad, y género pero que lleven un mal control de su enfermedad tienen predisposición a depósitos de grasa a nivel hepático y alteración de la función del mismo.

Se comenzó a considerar que la forma de grasa que se almacenaba era en triglicéridos debido a un aumento del transporte de ácidos grasos libres al hígado, como también de un aumento en la síntesis de grasas por parte del mismo hígado y a una disminución de la oxidación o remoción de la grasa en el órgano.

-
1. MEAD, R.: Cited by Shields Warren, Treatment of Diabetes Mellitus, Lea & Febiger, Philadelphia.
 2. KUUSISTO AN, OTTO H. [Disorders in liver function in decompensated diabetes mellitus.]. Schweiz Med Wochenschr. 1960 Jun 11;90:654-657.

Leevy (3) en 1962 realizó un estudio con 270 pacientes a los cuales les realizó biopsias, y comprobó que la grasa hepática se podía almacenar de manera macrovesicular o macrovesicular, y que además el grado de acumulación de grasa en el hígado no tenía relación con un grado de control de glicemia en los pacientes.

En el año 1979 Adler y col (4). Observaron al realizar biopsias hepáticas, que algunos pacientes obesos presentaban características anatomopatológicas similares a las de la hepatitis alcohólica, sin tener una historia personal de alcoholismo crónico; un año después, en 1980, Ludwig y colaboradores describieron el hallazgo en las biopsias de 20 pacientes no alcohólicos, de una enfermedad histológicamente similar a la hepatitis alcohólica. Las biopsias se caracterizaban por presentar: cambios grasos macrovesiculares (esteatosis) con hepatitis lobular, necrosis focal, mezclas de infiltrados inflamatorios y frecuentemente cuerpos de Mallory, en ausencia de alcoholismo. (5)

Por ello, la NASH es una entidad anatomopatológica caracterizada por el depósito de lípidos en más de un 5% de los hepatocitos, que comprende un amplio espectro de estadios, desde la esteatosis simple hasta la fase final de cirrosis, pasando previamente por la esteatohepatitis, con o sin fibrosis, ensombreciéndose el pronóstico a medida que se progresa

-
3. Leevy CM: Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy-proven fatty liver and a review of the literature. *Med Balt* 41:249-76, 1962.
 4. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979; 67:811-6.
 5. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55: 434-8.

En cuanto al diagnóstico, al tratarse de una enfermedad que altera directamente al hepatocito se comenzó a establecer que las aminotransferasas podrían jugar un rol importante tanto en la predicción como en el grado de injuria de la patología, Ruhl y Everhart (6) revisando datos de la tercera encuesta nacional de estados unidos de la exanimación en nutrición y salud (1988-1994) , encontraron que había una alta asociación de enfermedad de hígado graso no alcohólica y niveles elevados de aminotransferasas. Esto también concuerda con los estudios de Angulo y cols (7) en 1999, el cual concluye que el ratio de la aspartato aminotransferasa y la alanino aminotransferasas es usualmente menor de 1 en la NAFLD, y mayor de 1 en la Fibrosis pulmonar.

El ultrasonido aparece para ser un test en la detección de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, Scatarige (8) en 1984 comparando el valor predictivo de la ultrasonografía y la tomografía axial computarizada en pacientes con probabilidad por laboratorio de esteatohepatitis no alcohólica encontró que la ecografía jugaba un importante rol en el diagnóstico presuntivo de dicha entidad y que además su costo era menor que la TAC. Sin embargo O'Connor (13) en el 97 resalta que un resultado negativo en el ultrasonido no descartaba la presencia microscópica de infiltración grasa en el hígado.

Sin embargo el espectro de la presentación clínica de la enfermedad de hígado graso no alcohólica en pacientes diabéticos es asintomático, lo único que se debe considerar en la sospecha de la enfermedad es la presencia de anomalías en las enzimas hepáticas además de un respaldo imagenológico como lo demuestra la ecografía.

-
6. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-79.
 7. 11. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
 8. 12. Scatarige JC, Scott WW, Donovan PJ, Siegelman SS, Sanders RC: Fatty infiltration of the liver: ultrasonographic and computerized tomographic correlation. *J Ultrasound Med* 3:9-14, 1984.

1.2 DESCRIPCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aristóteles decía en una de sus innumerables frases sabias que; "Una definición es una frase que significa la esencia de una cosa" es decir que para abordar un tema es preciso clarificar que es lo que se entiende por un concepto, para poder aplicarlo y evitar confusiones a las que podrán llevarnos otras interpretaciones teóricas. Hay dos siglas comúnmente utilizadas en el contexto de esta problemática, refiriéndose a: NASH y NAFLD.

NASH es la causa más frecuente de enfermedad hepática en EE.UU. y los países occidentales en general, con una prevalencia en la población general de hasta un 23%, incrementándose esta cifra hasta un 50% en la población diabética tipo 2, y llegando a ser del 100% si a la DM-2 se asocia la obesidad. Representa la enfermedad hepática crónica más frecuente en DM. En pacientes con elevación crónica de transaminasas la prevalencia va del 21-32%. Actualmente la incidencia y la prevalencia se han incrementado en los países occidentales, paralelamente al aumento de la obesidad, DM-2 y otros rasgos del denominado síndrome metabólico. Dicho aumento también se ha observado en la población pediátrica, debido al creciente problema de sobrepeso en este grupo poblacional (9, 10, 11).

Se han descrito unos factores que predisponen al desarrollo de esta hepatopatía, siendo los más conocidos la DM-2, la obesidad (especialmente la centrípeta) y la hipertrigliceridemia. El riesgo es mayor en el sexo masculino y en la población hispana. La edad avanzada también constituye un factor de riesgo conocido.

-
9. Farrell G.C, Larter C.Z et al. Non-alcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006; 43: S99-S112.
 10. Mulhall B.P, Ong J.P et al. Non alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol and Hepatology*. 2002; 17: 1136-1143.
 11. Neuschwander-Tetri B.A. Non alcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005; 330 (6): 326-335.

El término insulinoresistencia se remonta a la década de los 60', cuando fue posible la determinación cuantitativa de la insulina, definiéndose como la disminución de la capacidad de la hormona para ejercer sus acciones en los tejidos específicos, como el músculo esquelético el tejido adiposo y el hígado (12).

Se desconocen los factores que hacen que unos pacientes progresen y otros no, aunque se sabe que existe mayor predisposición en personas de edad avanzada, obesos y DM. El pronóstico empeora con cada estadio, y la fibrosis establecida, que ocurre en un 32%-37% de los casos, predispone a la progresión a CH, que cuenta con una mortalidad a los 7 años del 12%-25%; de hecho, muchos casos de cirrosis criptogénica son estadios finales de NASH (13).

Se ha descrito una asociación entre carcinoma hepatocelular (CHC) y NASH, aunque en la mayoría de los casos el diagnóstico fue concomitante o durante el primer año de seguimiento, y era más frecuente en aquellos casos en que coexistía otro hepatotóxico. Debido a que la NASH es un factor de riesgo poco frecuente para desarrollar CHC, aún está por determinar la razón coste/ beneficio de realizar un screening en estos pacientes (14).

La mayoría de pacientes se encuentran asintomáticos (48%-100%) o presentan síntomas inespecíficos, tales como astenia, sensación de plenitud en hipocondrio derecho, etc. El diagnóstico se establece de forma casual, bien por el hallazgo de una hepatomegalia indolora (aunque a veces difícilmente valorable por la obesidad existente) o bien por una alteración de las enzimas hepáticas (15, 16, 17).

-
12. Bugianesi E. et al. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*. 2005; 42: 987-1000.
 13. Neuschwander-Tetri B.A. Non alcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005; 330 (6): 326-335.
 14. *Ibid.*,p.5.
 15. Farrell G.C, Larter C.Z et al. Non-alcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006; 43: S99-S112.
 16. Mulhall B.P, Ong J.P et al. Non alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol and Hepatology*. 2002; 17: 1136-1143.
 17. Neuschwander, Op. Cit.,p.6.

Existe un aumento 2-3 veces por encima de los límites de la normalidad de AST y ALT, y también son frecuentes el incremento de FA y GGT; a diferencia de la hepatitis alcohólica, la relación AST/ ALT es inferior a 1, aunque los niveles de ALT no se correlacionan con el grado de lesión histológica. Hasta un 50% presentan elevaciones de la ferritina plasmática, reflejo de la inflamación hepática y el daño hepatocitario; el hierro hepático y la sideremia son normales.

En los pacientes diabéticos, la IR resultante del acumulo de grasa hepático puede conllevar a una dificultad en el control metabólico, pese al ajuste pertinente del tratamiento hipoglicemiante. En la mayoría de los casos existe una hipertrigliceridemia.

Se han reportado una prevalencia creciente afectando del 10 a 24% de la población general en varios países (18). La NASH afecta entre el 2 y el 5 por ciento de las personas que viven en los Estados Unidos. Otro 10 a 20 % tiene grasa en el hígado sin presentar inflamación ni daño en el mismo (19). Esta afección médica se llama "hígado graso" o en términos ingleses: nonalcoholic fatty liver disease, (NAFLD).

No es normal tener grasa en el hígado, sin embargo, tener grasa en el hígado probablemente no cause mucho daño ni daño permanente por si sola. Con un análisis de sangre, un ultrasonido (ecografía) del hígado o una prueba similar se puede observar la presencia de grasa. Si los resultados del análisis de sangre, el ultrasonido u otras pruebas demuestran la posibilidad de que haya grasa en el hígado, la enfermedad se llama "enfermedad del hígado graso no alcohólica" (NAFLD). Una biopsia del hígado detectará si tiene NASH o NAFLD.

18. De Marco R et al. Cause-specific mortality in type 2 Diabetes. The Verona Diabetes Study. Diabetes Care. 1999; 22: 756-761.

19. Harrison S.A. Liver disease in patients with Diabetes Mellitus. J Clin Gastroenterol. 2006; 40: 68-76.

La prevalencia estimada de NAFLD (Nonalcoholic Fatty Liver Disease) es de 20% en la población general, 5 en el principal motivo de consulta en hepatología, mientras la prevalencia de NASH (Nonalcoholic Steatohepatitis) es de 2% a 3%. Pacientes con elevación crónica de aminotransferasas pueden tener una prevalencia de NAFLD de hasta 21% a 63%, y si son obesos hasta de 95%. La prevalencia de NASH en obesos es de 25% y en diabéticos tipo II es de 63% (20).

La hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) afecta a más de 150 millones de personas en todo el mundo. Datos recientes sugieren que la infección por VHC es un factor de riesgo para desarrollar DM-2, siendo la alteración del metabolismo hidrocarbonado una manifestación extrahepática importante, superada en frecuencia únicamente por la crioglobulinemia (21). Esta asociación no se observa de la misma manera en todas las hepatopatías víricas crónicas, ya que se ha demostrado una incidencia de DM mayor en VHC que en hepatopatías por virus de la hepatitis B (21% versus 10% respectivamente) (22, 23).

Los estudios hasta ahora publicados sugieren que la hepatopatía por VHC tiene un riesgo 2-3 veces superior de desarrollar DM en comparación con la población general. Asimismo, se han descrito otras variables que incrementan el riesgo de DM en VHC, como son: aquellas dependientes del huésped (edad avanzada, sexo masculino, población afro-americana, obesidad, historia familiar de DM...); dependientes del virus (inducción de IR periférica y hepática, incremento de TNF- α , disfunción de la propia célula β); y el estado del parénquima hepático (esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis, inflamación portal).

20. Baig N.A et al. Liver disease and Diabetes Mellitus. Clin Lab Medicine. 2001; 21: 193-207.

21. Knobler H. et al. TNF- α , chronic hepatitis C and Diabetes: a novel triad. Q J Med. 2005; 98: 1-6.

22. de Marco, Op. Cit.,p.8.

23. Mason A. L. et al. Association of Diabetes Mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology. 1999; 29: 328-333.

El “Verona Diabetes Study”, un estudio poblacional que comparó las causas de mortalidad de los pacientes DM-2 respecto a la población general, se observó que la tasa de mortalidad estandarizada era superior para cirrosis hepática (CH) que para enfermedad cardiovascular (2,52 versus 1,34). Más aún, la ratio para CH era superior en los pacientes insulino dependientes que para aquellos con DM en tratamiento con antidiabéticos orales, atribuyéndose a una probable mayor duración de la enfermedad, o bien a la posibilidad de que la hiperinsulinemia predisponga a desarrollar enfermedad hepática.

Parece ser que más del 80% de los pacientes cirróticos tienen IR, y de éstos, entre un 20% y un 63% desarrollarán DM (24). La etiopatogenia es multifactorial (IR periférica y hepática, hiperinsulinemia, disfunción de la célula b...). Un mecanismo determinante para el desarrollo de IR en la CH, y que ha sido objeto de debate durante largo tiempo, es la hipertensión portal (HTP) secundaria a la CH. Debido al shunt portosistémico existente en estos casos, aparece una situación de hiperglucagonemia, ocasionando una secreción hepática excesiva de esta hormona contrarreguladora hacia la circulación esplácnica. Asimismo, se reduce el aclaramiento de insulina, por la repercusión negativa ejercida por la CH sobre el primer paso hepático, observándose niveles incrementados de insulina con valores normales de péptido C (disminución del ratio péptido C/ insulina). (25, 26, 27).

-
24. Ikeda Y, Shimada M et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma with diabetes mellitus after hepatic resection. *Hepatology*. 1998; 27: 1567-1571.
 25. Tolman K.G et al. Narrative Review: Hepatobiliary Disease in type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 946-956.
 26. Picardi A, D'Avola D et al. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22: 274-283.
 27. Yoshida T, Ninomiya K. Glucagon and insulin metabolism in cirrhotic patients. *Hepatology*. 1998; 45: 468-471.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la quinta causa mundial de neoplasia, siendo responsable de más de 500.000 muertes anualmente. La mayoría se desarrollan sobre una hepatopatía de base (28). Muchos estudios han demostrado una incidencia de DM 2 a 4 veces superior entre pacientes con CHC, persistiendo esta diferencia tras ajustar por edad, sexo, hepatitis vírica o alcohólica. Este riesgo es diez veces superior si existe una hepatitis vírica y/o consumo de alcohol concomitante. En la cirrosis criptogénica, donde un porcentaje importante son obesos y/o diabéticos, el riesgo relativo de CHC es de 11,1 (29).

El pronóstico del CHC tras tratamiento, bien mediante resección quirúrgica, quimioembolización o inyección percutánea de alcohol, es peor en los pacientes diabéticos, con una supervivencia significativamente menor a los 5 y 10 años.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que el abuso de alcohol incrementa hasta en un 50% el riesgo de desarrollar DM-2. El daño pancreático secundario al enolismo crónico origina una disminución de la secreción insulínica por parte de las células b, propiciándose una situación diabetogénica. También actúa alterando el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, ya que el etanol sustituye a las grasas y los carbohidratos y pasa a ser el sustrato energético principal del metabolismo oxidativo, con la IR resultante. El potencial diabetogénico del etanol se manifiesta no solo a nivel hepático, sino también en otros tejidos periféricos.

28. Harrison S.A. Liver disease in patients with Diabetes Mellitus. J Clin Gastroenterol. 2006; 40: 68-76.
29. Tolman, Op`. Cit.,p.9.

Tal y como se ha observado en estudios experimentales, la administración sostenida de alcohol conduce a una respuesta a la insulina disminuida para suprimir la salida hepática de glucosa, y también interfiere en la entrada de azúcar al hígado y a nivel de músculo esquelético, dificultándola. La inflamación crónica hepática originada por el enolismo crónico también explicaría la IR secundaria, mediante la producción de citoquinas, como TNF-a (30).

La falla hepática aguda es una entidad poco frecuente, con una incidencia de 1,44/10.000 pacientes-año, de etiología mayoritariamente idiosincrásica. Estudios recientes indican que la DM aumenta el riesgo de fallo hepático agudo, con una incidencia en este subgrupo poblacional de 2,31/10.000 habitantes-año, claramente superior (31, 32).

Por lo anterior se formula el siguiente problema

¿Cuales son las características de la función y estructura hepática en enfermos con Diabetes Mellitus tipo II que acudieron a los servicios de consulta externa y hospitalización en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva desde el mes de febrero de 2005 hasta el mes de noviembre de 2007?

30. Picardi A, D'Avola D et al. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22: 274-283.

31. Tolman K.G et al. Narrative Review: Hepatobiliary Disease in type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 946-956.

32. de Marco R et al. Cause-specific mortality in type 2 Diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999; 22: 756-761.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el comportamiento de la función y estructura hepática en pacientes con diagnóstico de diabetes Mellitus tipo II en el periodo de el mes de febrero de 2005 hasta el mes de noviembre de 2007 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir algunas características socio demográficas de los pacientes en estudio

Describir el comportamiento de los resultados de las pruebas de función hepática en pacientes con Diabetes mellitus II.

Determinar las características de la estructura hepática en los pacientes con diabetes mellitus II.

Determinar la presencia de factores metabólicos relacionados a la Diabetes en la enfermedad Hepática.

Identificar la patología hepática más frecuentemente diagnosticada en los pacientes diabéticos.

3. JUSTIFICACIÓN

Esta investigación surgió de la necesidad de establecer ya una base epidemiológica en la relación de la enfermedad de hígado graso no alcohólica y la Diabetes mellitus Tipo II, ya que la última constituye una enfermedad de alta prevalencia en nuestra región, y que además a nivel mundial, de acuerdo a las estadísticas se presenta para ser un importante factor de riesgo para la aparición de alteraciones hepáticas.

Es también previsto y mediante una aproximación inicial, percibimos que en nuestro medio existe una deficiencia en la definición del diagnóstico temprano y en el seguimiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica y su asociación a factores de riesgo de alta incidencia, tales como Diabetes Mellitus tipo II y la obesidad. Cuando se logra establecer un diagnóstico con bases clínicas y cambios microscópicos propios (Biopsia con estudio histopatológico) de esta enfermedad, es muy difícil adecuar un tratamiento eficiente y evitar la progresión de esta enfermedad hacia sus complicaciones más frecuentes, la cirrosis y el hepatocarcinoma.

Teniendo en cuenta el ejemplo anterior debemos resaltar la importancia de la falta de información epidemiológica para esta correlación en nuestro entorno social, debido a la inexistencia absoluta de estudio clínicos sobre este tema.

Pensamos que esta investigación sería la mejor forma de ayudar a fundir bases para futuras investigaciones, de mayor profundización en este amplio tema. En la actualidad y en nuestro medio, tenemos pocas ayudas diagnósticas en esta patología, una de ellas son las sospechas de las cuales se destaca la elevación moderada de las aminotransferasas y en segundo plano la Ecografía hepática, Estos dos métodos de manera No invasiva nos aproximan al diagnóstico, sin ser

confirmatorios. Reconocer que tan valiosos resultan en la practica con respecto a la enfermedad de hígado grado no alcohólica en los pacientes diabéticos de nuestra institución, mediante el análisis de historias clínicas de aquellos pacientes, nos acercara no solo a determinar su funcionalidad sino también a establecer a la prevalencia de esta enfermedad en pacientes Diabéticos.

Por ultimo, y sin olvidar nuestra condición de captadores de conocimientos, además de la teoría que hemos recibido en el transcurso de los anteriores semestres, es ahora cuando se nos presenta la oportunidad de establecer dichos métodos para realizar una investigación aplicándolos a nuestro contexto, realizando de esta manera una valiosa practica en nuestro desarrollos como profesionales e investigadores del mañana y además aportando un granito de arena en la construcción de una concepción de la importancia del estudio de esta patología en la amplia población diabética de nuestra región.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

Las pruebas de función hepáticas representan un amplio rango de las funciones normales del hígado, tales como la formación de ácidos grasos, factores de coagulación, proteínas plasmáticas y metabolismo de sustancias endógenas. El diagnóstico de la enfermedad hepática depende en gran medida una historia clínica, examen físico acucioso, y una evaluación de las pruebas de la función hepática tanto invasivas como no invasivas.

La inflamación o destrucción de la células hepática causa una elevación de las aminotransferasas como la alanino aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (ASP) por su presencia a nivel del citoplasma del hepatocito y pueden o no elevarse la bilirrubina dependiendo de la entidad que cause la injuria a nivel hepático.

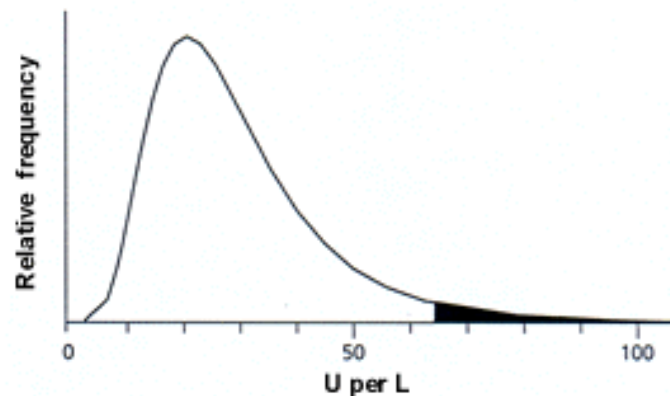
La inflamación de las células del tracto biliar predominantemente provoca una elevación de la enzima fosfatasa alcalina. (33, 34)

33. Jensen J. liver function test. *J Clin Invest* 90:1958-62, 1998

34. JOHNSTON D. Special Considerations in Interpreting Liver Function Tests. *Am Fam Physician*. 1999 Apr 15;59(8):2223-30.

Figura 1. Niveles séricos normales en la población de aminotransferasas, el área bajo la curva identifica el valor normal.

Typical ALT or AST Distribution



Fuente Quinn PG, Johnston DE. Detection of chronic liver disease: costs and benefits. *Gastroenterologist* 1997; 5:58-77.

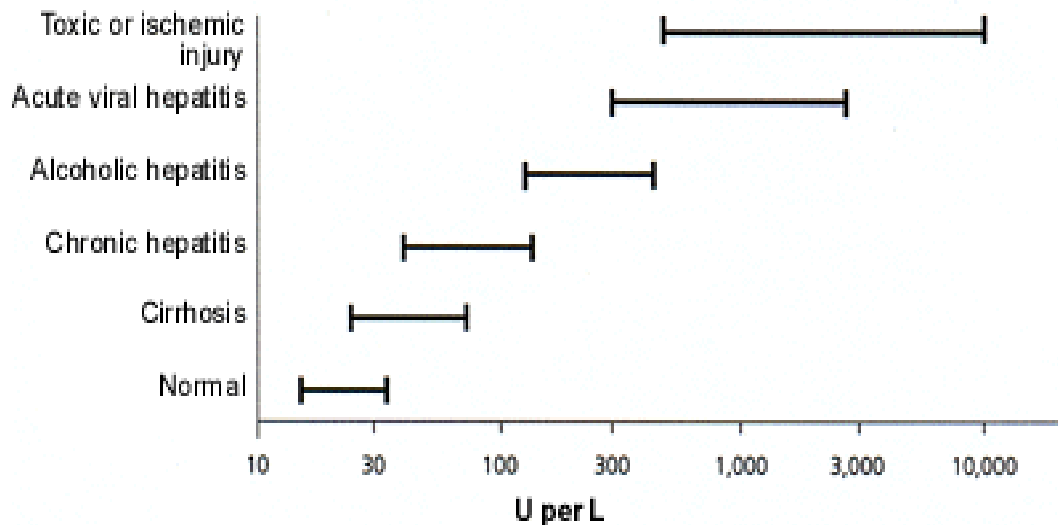
Cabe mencionar que las aminotransferasas no son específicas, es decir, no se encuentran solo en el tejido hepático sino también en otros órganos como el músculo estriado, tumores y en enfermedades como la falla cardíaca congestiva, hemocromatosis y en una injuria muscular severa.

La enfermedad grasa hepática no alcohólica (NAFLD) es la causa más común de alteraciones en las enzimas hepáticas en el mundo occidental, de acuerdo con the National Health and Nutritional Survey se presenta en alrededor del 23% de los adultos americanos (35)

35. Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. *Am J Gastroenterol* 2002;97(11):2714-24.

Figura 2 valores usuales de elevación de las aminotransferasas en las enfermedades hepáticas más comunes.

Typical AST or ALT Values in Disease



Fuente Quinn PG, Johnston DE. Detection of chronic liver disease: costs and benefits. *Gastroenterologist* 1997; 5:58-77.

Las pruebas bioquímicas muestran una elevación moderada de las transaminasas e incluso los niveles de gama glutamiltransferasa pueden estar hasta tres veces elevados por encima del valor de referencia en ausencia de consumo de alcohol (36)

Una forma de determinar el inicio de la fibrosis o daño a nivel hepático es mediante el índice AST/ALT, el cual si es mayor que 1 se a observado en el 61% de los pacientes con fibrosis avanzada y en el 24% de los pacientes con un grado de fibrosis hepática inicial (37)

36. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24(1):3-20.

37. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.

4.2 ECOGRAFÍA Y SU PAPEL EN DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

La ecografía puede definirse como un medio diagnóstico médico basado en las imágenes obtenidas mediante el procesamiento de los ecos reflejados por las estructuras corporales, gracias a la acción de pulsos de ondas ultrasónicas.

El ultrasonido abarca el espectro de frecuencias sonoras que superan los 20.000 ciclos, el cual es el límite máximo de frecuencia percibida por el oído humano.

Fue en 1881, cuando Jacques y Pierre Curie publicaron los resultados obtenidos al experimentar la aplicación de un campo eléctrico alternante sobre cristales de cuarzo y turmalina, los cuales produjeron ondas sonoras de muy altas frecuencias, pero fue en 1917, cuando Paul Langevin y Chilowsky produjeron el primer generador piezoeléctrico de ultrasonido, cuyo cristal servía también como receptor, y generaba cambios eléctricos al recibir vibraciones mecánicas. El aparato fue utilizado para estudiar el fondo marino, como una sonda ultrasónica para medir profundidad.

En 1947 el Dr. Douglas Howry, detectó estructuras de tejidos suaves al examinar los reflejos producidos por el ultrasonido en diferentes interfaces, pero solo fue hasta 1949 que se publicó una técnica de eco pulsado para detectar cálculos y cuerpo extraños intracorpóreos.

En 1951 hizo su aparición el Ultrasonido Compuesto, en el cual un transductor móvil producía varios disparos de haces ultrasónicos desde diferentes posiciones, y hacia un área fija. Los ecos emitidos se registraban e integraban en una sola imagen.

El parénquima hepático normal presenta en ecografía un patrón ecográfico homogéneo constituido por ecos finos, de mayor ecogenicidad que el parénquima renal y menos ecogénico que el parénquima pancreático, estructuras con las que siempre debe de compararse. Es obligado realizar también esta comparación con el bazo, pues el hígado presenta prácticamente la misma ecogenicidad que el parénquima esplénico. (38, 39)

La característica ecográfica fundamental de la infiltración grasa es el hígado hiperecoico llamado "hígado brillante", igualando o superando la ecogenicidad del parénquima pancreático. Este aumento de ecogenicidad por la infiltración grasa provoca atenuación sónica posterior, que dificulta la valoración de las partes más profundas del hígado. (40)

La infiltración grasa del tejido hepático se clasifica en:

Tipo I. Leve. Discreto aumento difuso de la ecogenicidad, con normal valoración de diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.

Tipo II. Moderada. Moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración de diafragma y vasos intrahepático.

Tipo III. Severa. Marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del lóbulo derecho hepático, debido a la pobre penetración de los ultrasonidos.

38. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The History of echographic. Radiology 133:775, 1995.

39. Mittlestaedt CA. Ecografía general. Madrid: Ed. Marban; 1998.

40. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnóstico por ecografía. Madrid: Ed. Marban; 1999.

Esta afectación del parénquima hepático en la esteatosis puede presentarse como:

Patrón difuso: afecta a la totalidad del parénquima, aunque dentro de este patrón es bastante frecuente el observar zonas hipoecoicas que representan "áreas de parénquima normal" de límites mal definidos (parecen continuarse con el parénquima graso) y sin efecto masa, es frecuente su localización en hilio hepático o en la zona próxima a vesícula.

Patrón focal: corresponde a regiones de ecogenicidad aumentada sobre el fondo de un parénquima normal. Este patrón es frecuente sobre todo en el lóbulo derecho. Es de fácil diagnóstico y fácil de diferenciar de la lesión ocupante de espacio por la ausencia de efecto masa: no desplazan ni comprimen vasos hepáticos, ni alteran el contorno del hígado, y suelen presentar márgenes geográficos.

4.3 DIABETES MELLITUS

La diabetes es un desorden del metabolismo y la insulina es el factor más importante en este proceso. Durante la digestión se descomponen los alimentos para crear glucosa, la mayor fuente de combustible para el cuerpo. Esta glucosa pasa a la sangre, donde la insulina le permite entrar en las células.

En personas con diabetes, una de dos componentes de este sistema falla:

- El páncreas no produce, o produce poca insulina (Tipo I)
- Las células del cuerpo no responden a la insulina que se produce (Tipo II).

Las personas con diabetes presentan hiperglucemia, debido a que el páncreas no produce suficiente insulina o a que músculos, grasa y células hepáticas no

responden de manera normal a la insulina, o ambos. Los niveles altos de glucemia pueden causar diversos problemas incluyendo necesidad de micción frecuente, sed excesiva, hambre, fatiga, pérdida de peso y visión borrosa. Sin embargo, debido a que la diabetes tipo 2 se desarrolla lentamente, algunas personas con niveles altos de glucemia son completamente asintomáticas. (41)

Los criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo II son:

- Glucemia en ayunas: se diagnostica diabetes si el resultado es mayor de 126 mg/dL en dos oportunidades. Los niveles entre 100 y 126 mg/dL se denominan alteración de la glucosa en ayunas o prediabetes. Dichos niveles se consideran factores de riesgo para la diabetes tipo 2 y sus complicaciones.
- Glucemia aleatoria (sin ayunar): se sospecha la existencia de diabetes si los niveles son superiores a 200 mg/dL y están acompañados por los síntomas clásicos de aumento de sed, micción y fatiga, esta prueba se debe confirmar con otra glucemia en ayunas.
- Prueba de tolerancia a la glucosa oral: se diagnostica diabetes si el nivel de glucosa es superior a 200 mg/dL luego de 2 horas. (42)

41. Larsen PR, Kronberg HM, Schlomo M, et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. St. Louis, Mo: WB Saunders; 2003:1427-1468, 1485-1504.

42. Armstrong C. ADA Releases Standards of Medical Care for Patients with Diabetes. *Am Fam Physician*. Sept 2006; 74(5); 871-874.

4.4 EL HÍGADO Y SU PAPEL EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

El hígado juega un papel primordial en la regulación del metabolismo de los carbohidratos. Su funcionamiento normal es esencial en el mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre, este papel fundamental en la homeostasis de los carbohidratos nos ofrece un punto de partida para el entendimiento de la patogénesis de enfermedades hepáticas y su relación con la intolerancia a la glucosa.

Tabla 1. Enfermedades hepáticas y diabetes mellitus

Enfermedades hepáticas que ocurren como consecuencia de diabetes mellitus
Deposito de glucógeno
Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
Fibrosis y cirrosis
Enfermedad biliar, colelitiasis, colecistitis
Colestasis y necroinflamación
Diabetes mellitus como una complicación de enfermedad hepática
Hepatitis
Cirrosis
Carcinoma hepatocelular
Falla hepática fulminante
Enfermedad hepática concomitante con diabetes mellitus
Hemocromatosis
Enfermedades de deposito del glucógeno
Enfermedad biliar autoimmune

Fuente Gavin N. Levinthal, MD, and Anthony S. Tavill, MD, FRCP, FACP. Liver Disease and Diabetes Mellitus

En la tabla anterior encontramos todas las enfermedades hepáticas que han sido relacionadas con diabetes mellitus tipo II, tanto las que han sido asociadas a esta como las que se presentan por consumo de hipoglicemiantes orales.

4.5 PAPEL DEL HÍGADO EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

El entendimiento de rol del hígado en la regulación de la homeostasis de los carbohidratos es importante para entender muchas alteraciones físicas y bioquímicas que ocurren en este órgano en el transcurso de la diabetes mellitus. Este órgano utiliza la glucosa como energía, la almacena como glucógeno y la sintetiza a partir de otros compuestos (gluconeogénesis). Mann y Magath demostraron que de un total de la hepatectomias en perros daba como resultado muerte en pocas horas debido a un choque hipoglicémico esto dándonos a entender la relación importante que juega este órgano en el mantenimiento de la norma glicémica.(43,44)

La glucosa que es adsorbida a través del intestino es transportada por la vena porta al hígado, el destino final de la glucosa es aun controversial, pero es sugerido que la mayoría es depositada en el hígado y el aumento en la concentración postprandial de glucosa solo refleja una mínima parte de la glucosa absorbida.

Muchos tejidos entre ellos el hígado, adiposo y el músculo tienen receptores de membrana específicos de insulina en sus células, los cuales facilitan la entrada y posterior utilización de la glucosa, así el transporte al interior de las células de la glucosa está regulada por la insulina, sin embargo algunas células (neuronas) no son insulino dependientes para la utilización de la glucosa. La glucosa es almacenada en un polímero llamado glucógeno, la formación de este promovida por la insulina, pero su captación por otros tejidos está limitada por su gran tamaño molecular. (45)

-
43. LUYCKX FH, Desai C, Thiry A et al. liver abnormalities in severe subjects: effects of drastic weight loss after gastroplasty. *Int Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:222-226.
 44. MANN FC, MAGATH TB. Studies on the physiology of the liver. II. The effect of the removal of the liver on the blood sugar level. *Arch Intern Med* 30:73-84, 1922.
 45. LUYCKX FH, Desai C, Thiry A et al. liver abnormalities in severe subjects: effects of drastic weight loss after gastroplasty. *Int Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:222-226.

La glucosa que ingresa a las células es oxidada para generar energía, esta es oxidada inicialmente hacia piruvato por medio de la vía de Emden-Meyerhof en el citosol y este a su vez es oxidado a acetil coA en la mitocondria, aquí el acetil coA por medio del ciclo de krebs produce 36 moles de energía por la vía aerobia. La vía anaerobia se desarrolla cuando el piruvato es convertido a lactato por la acción de la enzima lactato deshidrogenasa, pero la producción de energía por esta vía es menos eficiente.

En la diabetes tipo II, la excesiva salida de glucosa del hígado contribuye a la hiperglicemia que se desarrolla rápidamente (34 IBID). El aumento de la gluconeogénesis es el mecanismo responsable del egreso de glucosa que no se hace a expensas de la glucogenolisis.

4.6 ENFERMEDADES HEPÁTICAS QUE OCURREN COMO CONSECUENCIA DE DIABETES MELLITUS

4.6.1 Deposito de glucógeno La excesiva acumulación de este se ha visto en el 80% de los pacientes diabéticos (46), y es debido a un defecto en la activación de la glucógeno sintasa, además de su no utilización por coexistir un aumento en la gluconeogénesis, los mecanismos de la acumulación citoplasmática y nuclear de glucógeno aun son desconocidos.

4.6.2 Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) La acumulación de grasa en el hígado es una reconocida complicación asociada a la diabetes, la cual a sido reportada con una prevaecía creciente afectando del 10 a 24% de la población general en varios países (47), pero este fenómeno solo es visto en pacientes diabéticos tipo II, mas no en tipo I.

46. LUYCKX FH, Desai C, Thiry A et al. liver abnormalities in severe subjects: effects of drastic weight loss after gastroplasy. *Int Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:222-226.

47. MANN FC, MAGATH TB. Studies on the physiology of the liver. II. The effect of the removal of the liver on the blood sugar level. *Arch Intern Med* 30:73-84, 1922.

No es normal tener grasa en el hígado, sin embargo, tener grasa en el hígado probablemente no cause mucho daño, ni daño permanente, por si sola. Con un análisis de sangre, un ultrasonido (ecografía) del hígado o una prueba similar se puede observar la presencia de grasa. Si los resultados del análisis de sangre, el ultrasonido u otras pruebas demuestran la posibilidad de que haya grasa en el hígado, la enfermedad se llama "enfermedad del hígado graso no alcohólica" (NAFLD).

Pacientes con elevación crónica de aminotransferasas pueden tener una prevalencia de NAFLD de hasta 21% a 63%, y si son obesos hasta de 95%. La prevalencia de NASH en obesos es de 25% y en diabéticos tipo II es de 63%(48).

La enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), ha cobrado mayor relevancia en los últimos tiempos por su asociación con el alto consumo de carbohidratos y su relación epidemiológica con la obesidad, a esto ultimo se han reportando en la literatura una prevalencia que aumenta de 57.5% a 75% en pacientes obesos (49).

La elevación crónica de las enzimas hepáticas asintomática en pacientes diabéticos, y especialmente si estos son obesos y presentan hiperlipidemia es causada por la esteatohepatitis no alcohólica; en los pacientes diabéticos tipo II sean o no obesos, se presenta en el 30% de los casos inflamación en presencia de hígado graso, 25% tienen una fibrosis asociada y el 1-8% tienen cirrosis.

48. Picardi A, D'Avola D et al. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22: 274-283.

49. *Ibid.*,p.4.

La pérdida gradual de peso asociada a un control adecuado de los niveles sanguíneos de glucosa es el tratamiento de control más efectivo en personas con esteatohepatitis en los cuales esta condición se puede revertir (50). Una pérdida de peso mayor al 10% muestra la normalización de enzimas hepáticas en pacientes con sobrepeso (36) de igual forma la administración de ácido ursodeoxicólico puede resultar benéfica en la reducción de la esteatosis y la normalización de las enzimas pero el impacto en la fibrosis sigue siendo pobre (51).

4.7 DIABETES Y ANORMALIDADES DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA QUE OCURREN COMO COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA.

4.7.1 Cirrosis Individuos con cirrosis tienen unos niveles altos de insulina, quizás esto indique una resistencia a la insulina o una reducción de la degradación de insulina por parte del hígado cirrótico. En la ausencia de resistencia periférica a la insulina probablemente, esto en pacientes cirróticos los podría llevar a ser hipoglicémicos.

La patogénesis de la resistencia a la insulina en estos pacientes todavía no es muy bien conocida, aunque se ha postulado la anomalía de un receptor o postreceptor (52). Un desbalance en la secreción de insulina por parte de las células β de los acinos pancreáticos, e intolerancia a la glucosa en pacientes con cirrosis descompensada se han asociado a la baja secreción de la insulina en estos pacientes. La depleción de potasio, un exceso de glucagón, la hormona del crecimiento, el cortisol, un incremento de los niveles séricos de ácidos grasos libres y los receptores de insulina reducidos pueden propiciar resistencia a la insulina, pero estas son todas hipótesis probables.

50. Yoshida T, Ninomiya K. Glucagon and insulin metabolism in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology*. 1998; 45: 468-471.

51. Anderson T, Gluud C: Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J Obesity* 8:97-106, 1984

52. Palmer M, Schaffner F: The effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 99:1408-13, 1990.

Los pacientes cirróticos pueden desarrollar rápidamente hipoglucemia por la vía del síndrome auto inmune de insulina, asociado con el desarrollo de altos niveles de auto anticuerpos de insulina en la ausencia de carcinoma hepatocelular (53).

Los pacientes cirróticos y los que tienen falla hepática fulminante pueden tener concentraciones bajas de glucosa, claro esta que en estos pacientes esto se previene fisiológicamente por una disminución de glucosa y un incremento de la utilización de fuentes de energía diferentes a la glucosa como las grasas (54).

4.7.2 Carcinoma hepatocelular El hepatocarcinoma celular puede estar asociado al desarrollo de hipoglicemia. Un mecanismo propuesto para el desarrollo de esta hipoglicemia es la producción del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-II) por las células del hepatocarcinoma (55). El IGF-II es una proteína que funciona como un agonista parcial de la insulina. Pacientes diabéticos quienes desarrollan Hepatocarcinoma pueden requerir progresivamente menos insulina, no solo debido a la producción de IGFs, sino también por el incremento de la utilización de glucosa por el tejido sensible a insulina (56). Un estudio de Adami y col. Utilizando una cohortes de aproximadamente 154.000 pacientes sugirieron que los pacientes con diabetes tenían mayor riesgo de desarrollar cáncer de hígado (41), también esto se vio similar en un estudio de caso controlado, en el cual se sugirió que pacientes con diabetes tienen un amplio riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, aunque no se detallo bien la causa. (57).

-
53. Hano T: Pathohistological study on the liver cirrhosis in diabetes mellitus. *Kobe J Med Sci* 14:87-106, 1968
 54. M, Schaffner F: The effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 99:1408-13, 1990.
 55. Yonei Y, Tanaka M, Ozawa Y, Miyazaki K, Tsudada N, Inada S, Inagaki Y, Miyamoto K, Suziki O, Okawa H, Kibyu Y: Primary hepatocellular carcinoma with severe hypoglycemia: involvement of insulin-like growth factors. *Liver* 12:90-93, 1992.
 56. Ishida S, Noda M, Kuzuya N, Kubo F, Yamada S, Yamanaka T, Isozaki O, Hizuka N, Kanazawa Y: Big insulin-like growth factor II-producing hepatocellular carcinoma associated with hypoglycemia. *Intern Med* 34:1201-1206, 1995.
 57. Adami HO, Chow WH, Nyren O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, Wolk A, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr: Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 88:1472-77, 1996.

5. HIPÓTESIS

La diabetes mellitus tipo 2 produce cambios en la función hepática expresados en elevación de las aminotransferasas, relación de la aspartato aminotransferasa y la alanino aminotransferasa > 1 y cambios imagenológicos de la estructura hepática en enfermos con este diagnóstico que acudieron a los servicios de consulta externa y hospitalización en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva desde el mes de febrero de 2005 hasta el mes de noviembre de 2007.

6. VARIABLES

VARIABLE	DEFENICION	SUBVARIABLE	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION
CARACTERISTICA SOCIO-DEMOGRAFICAS	Características de la población	Edad	Número de años	
		Género	Femenino	Nominal
			Masculino	
		Estado civil	Casado	Nominal
			Soltero	
			Viudo	
Unión libre				
Procedencia	Municipio	Nominal		
CARACTERISTICAS DE FUNCION HEPATICA	Características relacionadas con los parametrote las pruebas hepáticas y sanguíneas.	Aminotransferasas	Elevadas	Ordinal
			Normales	
			disminuidas	
			AST/ALT < 1	
		Bilirrubinas	Elevada	Interval
			Disminuida	
			Normal	
		Tiempos coagulación	Prolongados	Ordinal
			NO prolongados	
		Fosfatasa Alcalina	Elevada	Ordinal
Normal				
Glicemia	Elevada	Ordinal		
	Normal			

VARIABLE	DEFINICION	SUBVARIABLE	CATEGORIA	NIVEL DE MEDICION
PATOLOGIA HEPATICA	Conjunto de Enfermedades asociadas a Diabetes Mellitus II	Diagnostico confirmado - asociado	Esteatosis Hepática	Nominal
			Esteatohepatitis	
			Enfermedad Vías Biliares	
			Cirrosis	
			C.a hepático	
			Falla Hepática Aguda	
			Otras	
ESTRUCTURA HEPATICA	Examen de imagen Diagnóstica para la detección de Enfermedad Hepática relacionada al paciente diabético	Ecografía hepatobiliar	Hallazgos Diagnósticos	Nominal
			Sin hallazgos específicos	
		TAC abdominal	Hallazgos Diagnósticos	
			Sin hallazgos específicos	
FACTORES METABOLICOS ASOCIADO	Condiciones Clínicas predisponentes asociadas a la diabetes.	IMC	Obeso	Nominal
			Sobrepeso	
			Normal	
		HTA	SI	Nominal
			NO	

7. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio observacional descriptivo de serie de casos retrospectivo, porque se revisaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo II para encontrar la relación entre esta enfermedad en el deterioro progresivo de la estructura y de la función hepática, es descriptivo y retrospectivo por que miramos las historias clínicas de pacientes que ya han sido diagnosticados con diabetes y que ya han presentado un daño en la función hepática, y es un estudio de serie de casos porque simplemente identificamos y describimos un grupo de historias clínicas de pacientes con diabetes mellitus tipo II que se hallan presentado desde el mes de febrero de 2002 hasta el mes de noviembre de 2007, II en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva

7.2 LUGAR DE ESTUDIO

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, especialmente investigando en las áreas de archivo. Los pacientes provinieron del servicio de consulta externa y hospitalización de la especialidad de medicina interna.

7.3 POBLACION

La población de estudio fueron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II que asistieron a control con medicina interna en el servicio de consulta externa o que fueron hospitalizados en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva desde el mes de febrero de

2005 hasta el mes de noviembre de 2007; dando un total de 280 pacientes en este periodo de tiempo.

7.4 MUESTRA

La muestra para nuestra población se calculo mediante la formula:

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$

En donde N: es el tamaño de la población o universo (número total de posibles encuestados).

K: es una constante que depende del nivel de confianza que asignemos.

E: es el error muestral deseado.

p: es la proporción de individuos que poseen en la población la característica de estudio. Este dato es generalmente desconocido y se suele suponer que $p=q=0.5$ que es la opción más segura.

q: es la proporción de individuos que no poseen esa característica, es decir, es $1-p$.

N: es el tamaño de la muestra (número de encuestas que vamos a hacer).

Dando como resultado un número 140 historias clínicas que se seleccionaron de forma aleatoria simple mediante el uso de un listado en orden cronológico de estos pacientes y el uso de la opción numero aleatorio en una calculadora científica, hasta completar el número de la muestra

7.5 TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Como técnica de recolección de datos la revisión documental de las historias clínicas de los pacientes del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo, a las cuales se les estudiaron los reportes de los exámenes diagnósticos de laboratorio de las variables citadas anteriormente. El instrumento es un formulario, donde se registraron los datos obtenidos en los exámenes diagnósticos de laboratorio. El formulario consta de 13 variables abiertas y 5 variables cerradas, relacionadas con las ayudas diagnósticas realizadas el cual se anexa al final del trabajo.

7.6 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Primero se revisó la base de datos del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo, con el fin de determinar el número de pacientes que a ingresado al hospital, ya sea en el servicio de urgencias o en el de consulta externa y que hallan sido diagnosticados con diabetes mellitus tipo II. Posteriormente se hizo la solicitud de autorización al hospital Hernando Moncaleano para la revisión de las historias clínicas de los pacientes en el archivo de la institución. Una vez obtenida la autorización, los investigadores, procedieron a revisar las historias clínicas de los pacientes y los datos encontrados en estas se ingresaron en una base de datos realizada en el programa epi info 3.5.1 para su posterior análisis.

7.7 PRUEBA PILOTO

Con el fin de identificar falencias en el procedimiento de recolección de datos, se realizó, durante la segunda semana de enero una prueba piloto, con 15 historias clínicas de pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo II seleccionados de forma aleatoria simple del HUHMPN.

En la tercera semana de enero se evaluaron los resultados y se hicieron las correcciones pertinentes, para reproducir el formato final de encuesta y empezar el estudio.

7.8 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

Los datos se sistematizaron en la base de datos “diabetes mellitus II”, en el programa Epi Info 3.5.1. El análisis se presenta mediante gráficos y tablas.

El análisis estadístico sólo es univariado, donde se obtuvieron promedios e intervalos de las variables cuantitativas, y porcentajes de las variables cualitativas.

El análisis determinará si existe o no relación entre el padecimiento de diabetes mellitus tipo II y el desarrollo de enfermedad hepática en este tipo de pacientes.

7.9 CONSIDERACIONES ETICAS

Durante la planeación y realización se respetó la confidencialidad de la historia clínica. Los principios éticos básicos de no maleficencia, beneficencia, justicia y respeto a la autonomía no se tuvieron en cuenta, ya que el estudio es de tipo descriptivo.

Cada aporte que realizaron los docentes y artículos a la investigación, se tomaron como aportes valiosos y se consignaron en el estudio, referenciando la fuente de donde provienen; de esta manera protegiendo la propiedad intelectual.

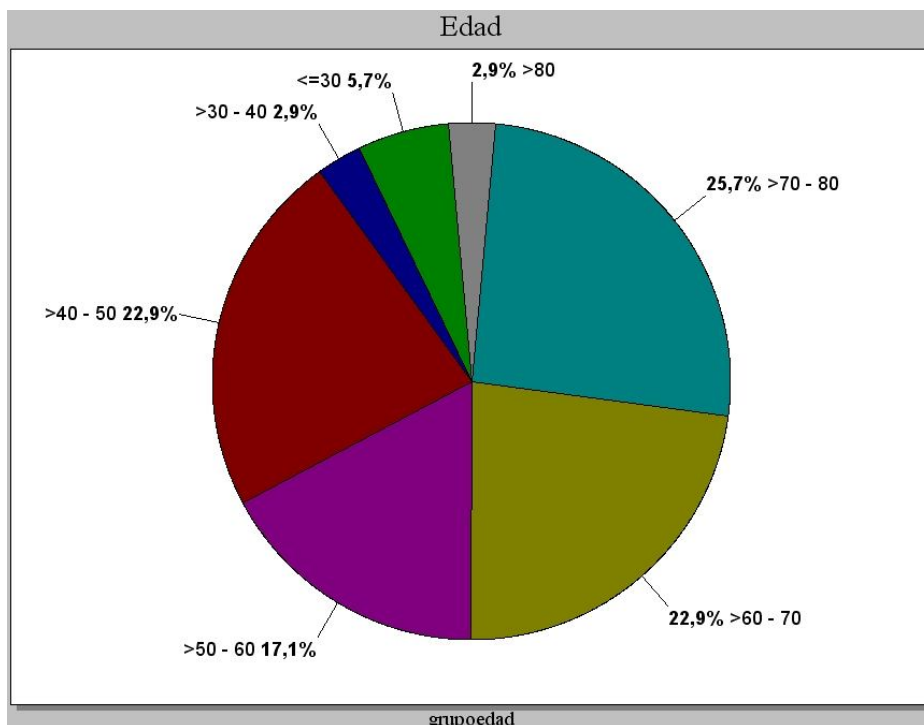
Finalizada la investigación los resultados se presentaron con absoluta transparencia e imparcialidad.

8. ANALISIS DE RESULTADOS

Para la realización de este trabajo se revisaron 200 historias de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II. Estas fueron suministradas por el archivo del HUHMPN, en el período comprendido entre febrero de 2005 a noviembre de 2008. Los criterios de inclusión fueron estar diagnosticado con diabetes mellitus tipo II y encontrarse en tratamiento en el HUHMP y tener registro en la historia clínica de los exámenes diagnósticos que se incluyeron en el estudio.

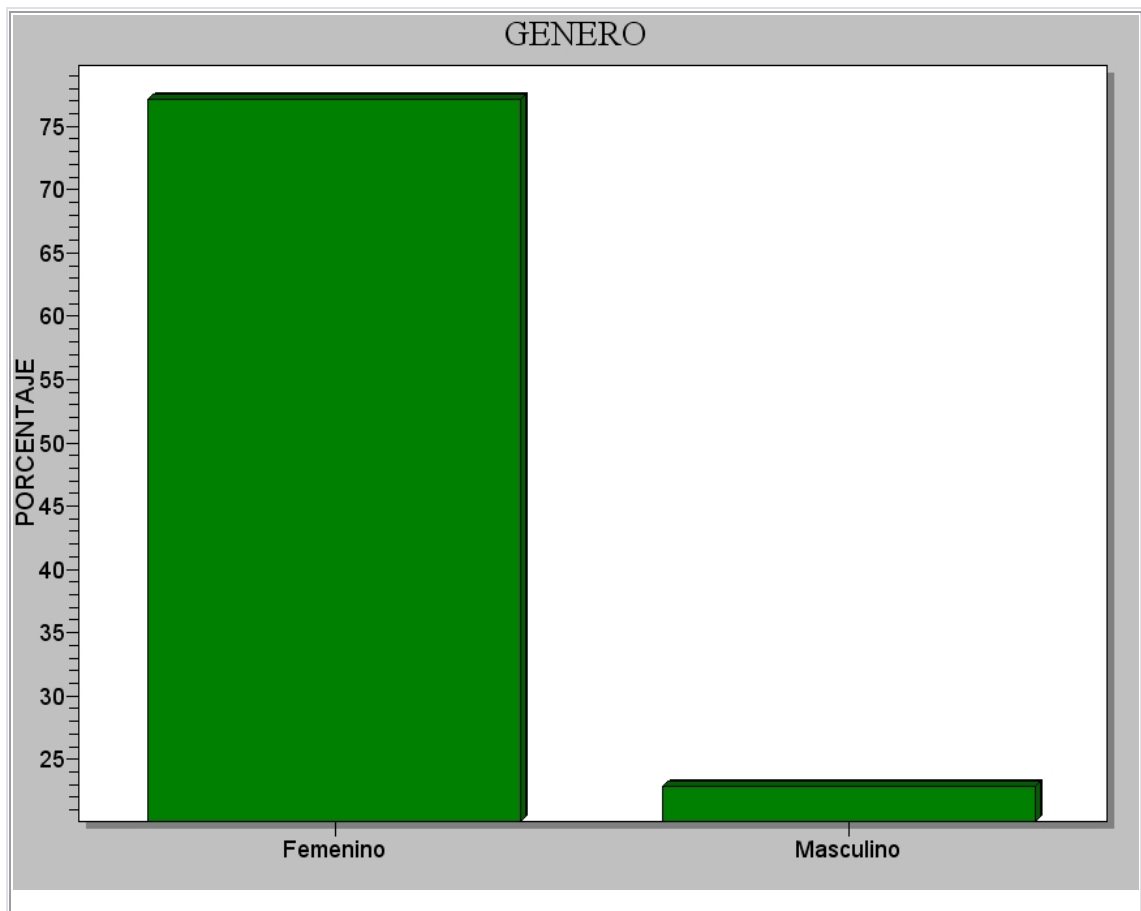
De la totalidad de las historias clínicas se seleccionaron 140 por cumplir con los criterios de inclusión. La información recolectada a través del cuestionario se analizó, obteniéndose los siguientes resultados.

Gráfica 1. Distribución por grupo etario de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.



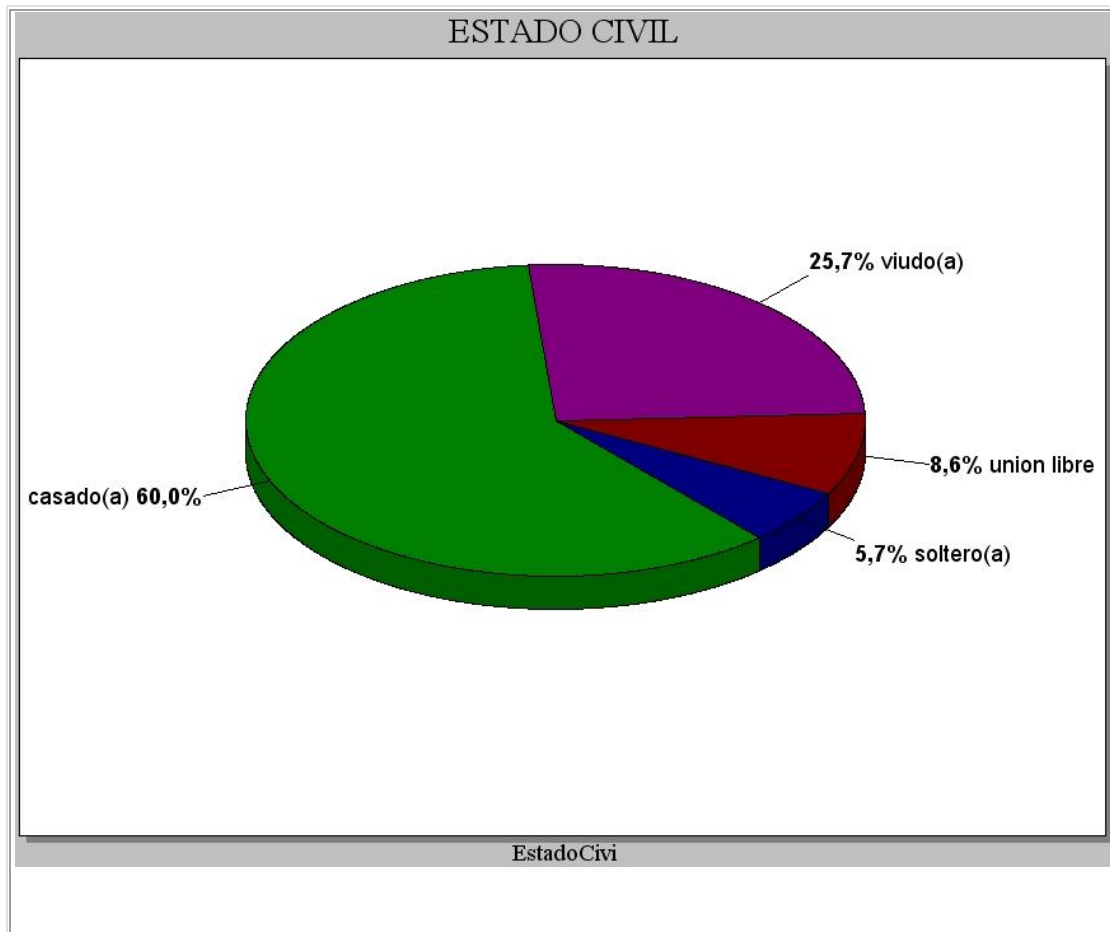
Se puede apreciar en la gráfica que el intervalo etario en donde se encuentra la mayoría de la población es entre 70-80 años con un 25,7%, seguido del intervalo de 60-70 años con un 22,9 y de 50-60 años con un 17,1%.

Gráfica 2. Distribución por género de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.



En la gráfica se observa la distribución con respecto a géneros en la población de la muestra tomada dando como resultado que el 71,1 % es de género femenino, mientras que el 22,9 % es masculino.

Gráfica 3. Distribución por estado civil de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.



En la muestra tomada de pacientes con diabetes mellitus tipo II el estado civil predominante es casado con un 60%, seguido de viudo con un 25,7 %, unión libre con un 8,6% y soltero con un 5,7 %.

Tabla 1. Distribución por procedencia de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
AIPE	16	11,4%
ALGECIRAS	8	5,7%
COLOMBIA	4	2,9%
CUCUTA	4	2,9%
EL GUAMO	4	2,9%
FORTALECILLAS	4	2,9%
LA PLATA	4	2,9%
NEIVA	72	51,4%
PALERMO	8	5,7%
TARQUI	4	2,9%
TELLO	4	2,9%
TERUEL	4	2,9%
VILLAVIEJA	4	2,9%
Total	140	100,0%

La procedencia de los pacientes se presento en mayor proporción en el municipio de Neiva con un 51.4%, seguido de Aipe con un 11,4 %, Algeciras y Palermo con un 5,7% y el resto de municipios con un 2,9 %.

Tabla 2. Niveles séricos de TGO de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

TGO	Frecuencia	Porcentaje
<=31	48	34,3%
>31	92	65,7%
Total	140	100,0%

Se observa en el 65,7 % de los pacientes elevación de la TGO superior a 31 unidades, significando esto el inicio de un probable daño hepático.

Tabla 3. Niveles séricos de TGP de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

TGP	Frecuencia	Porcentaje
<=31	56	40,0%
>31	84	60,0%
Total	140	100,0%

Se muestra la elevación por encima de 31 unidades de la TGP en 60 % de los pacientes, con lo cual se evidencia el deterioro inicial de la función hepática en estos pacientes.

Tabla 4. Relación TGO/TGP de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

Relación TGO/TGP	Frecuencia	Porcentaje
<1	44	31,4%
>1	72	51,4%
1	24	17,1%
Total	140	100,0%

Se muestra un índice de relación TGO/TGP mayor a 1 en un 51,4% de los pacientes, seguido de un índice menor a 1 en un 31,4 % y un índice igual a 1 en

un 17,1%, mostrando así la mayor probabilidad de inicio de daño hepático en los pacientes con un índice mayor a 1.

Tabla 5. Niveles séricos de bilirrubinas de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

Bilirrubinas	Frecuencia	Porcentaje
<=1	107	76,4%
>1	33	23,6%
Total	140	100,0%

En la anterior tabla se observa en el 76,4% de la población el nivel sérico de las bilirrubinas era menor o igual a uno, al contrario en el 23,6% este valor ascendía a niveles superiores a uno.

Tabla 6. Tiempo de protrombina de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

Tiempo de protrombina	Frecuencia	Porcentaje
>17	140	100,0%
Total	140	100,0%

En la población incluida en el estudio se encontró que el 100% de la población tenía un tiempo de protrombina superior a 17 segundos.

Tabla 7. Tiempo parcial de trombolastina de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

Tiempo parcial de trombolastina	Frecuencia	Porcentaje
<=35	140	100,0%
Total	140	100,0%

Se observa en el 100% de la población que el valor del tiempo parcial de trombolastina se encuentra menor o igual a 35 segundos.

Tabla 8. Valor del INR en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

INR	Frecuencia	Porcentaje
<=2	136	97,1%
2-3	0	0%
>3	4	2,9%
Total	140	100,0%

Se encuentra el valor del INR en el 97,1% de la población en 2 o menor a este, por el contrario en el 2,9% este valor esta por encima de 3.

Tabla 9. Niveles séricos de fosfatasa alcalina de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

Fosfatasa alcalina	Frecuencia	Porcentaje
<=147	84	80,8%
>147	20	19,2%
Total	104	100,0%

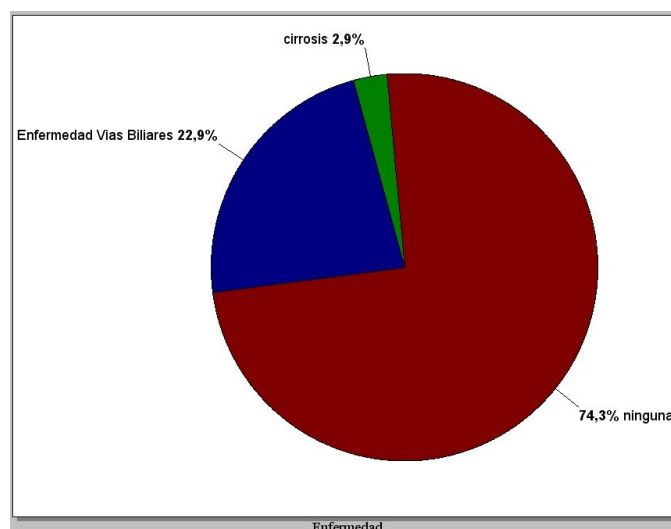
En el 80.8% de los pacientes los valores de la fosfatasa alcalina se encontraron por debajo de 147 unidades, estando estos en los rangos de normalidad para la población general, por el contrario en el 19,2% de estos pacientes se encontró una elevación por encima de 147 unidades.

Tabla 10. Niveles de glicemia de la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

Glicemias	Frecuencia	Porcentaje
<=126	48	34,3%
>126	92	65,7%
Total	140	100,0%

En esta tabla se observa que las cifras de glicemia en los controles de los pacientes diabéticos eran elevadas (>126 mg/dl) en un 65,7%, mostrando así el bajo control o la falla terapéutica de estos pacientes.

Gráfica 4. Distribución por enfermedades hepáticas en la población del HUHMPN diagnosticados con DM tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.



Se observa asociado a diabetes mellitus la aparición de enfermedades relacionadas al hígado en un 25,7 % siendo de estas la enfermedad de vías biliares la mas prevalente con un 22.9 % y la cirrosis hepática en un 2.9 %.

Tabla 11. Hallazgos ecográficos hepatobiliares en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

Ecografía Hepatobiliar	Frecuencia	Porcentaje
Sin hallazgos específicos	140	100,0%
Total	140	100,0%

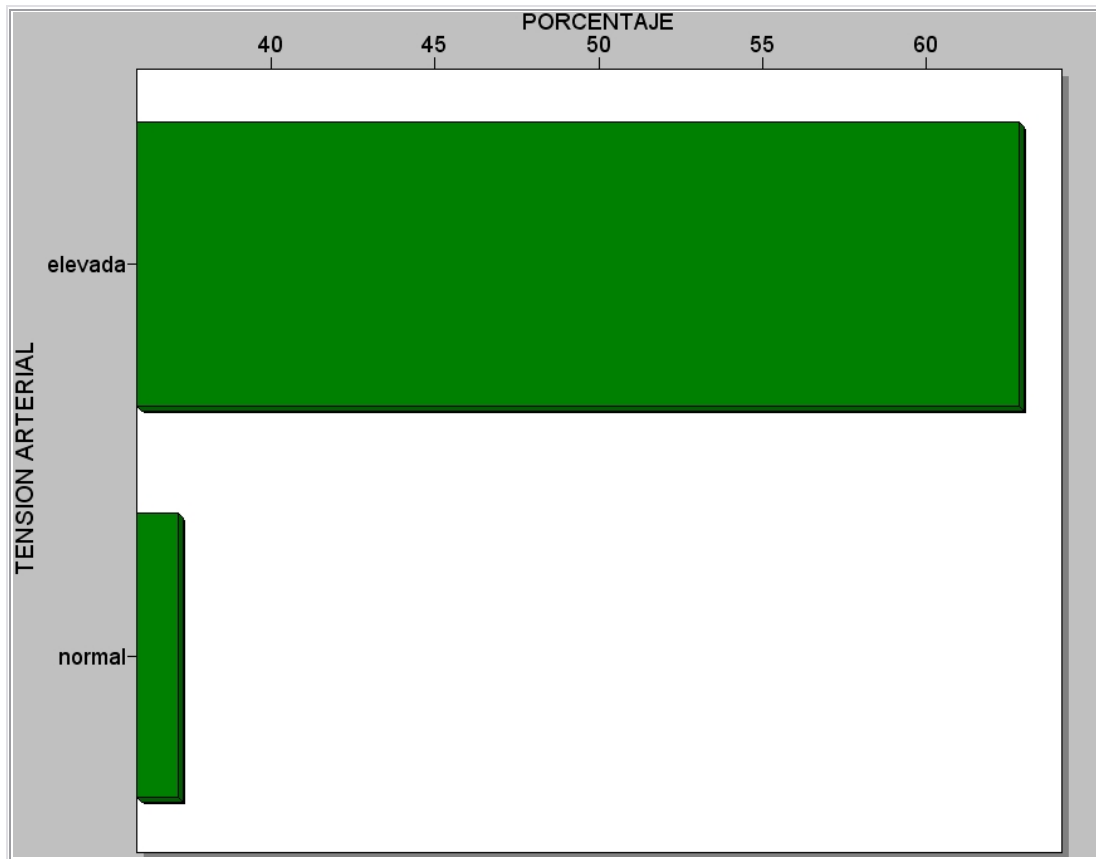
No se encontraron hallazgos significativos en el resultado de la ecografía hepatobiliar de alguna de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 12. Hallazgos en TAC abdominal en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

TAC Abdominal	Frecuencia	Porcentaje
Sin hallazgos específicos	140	100,0%
Total	140	100,0%

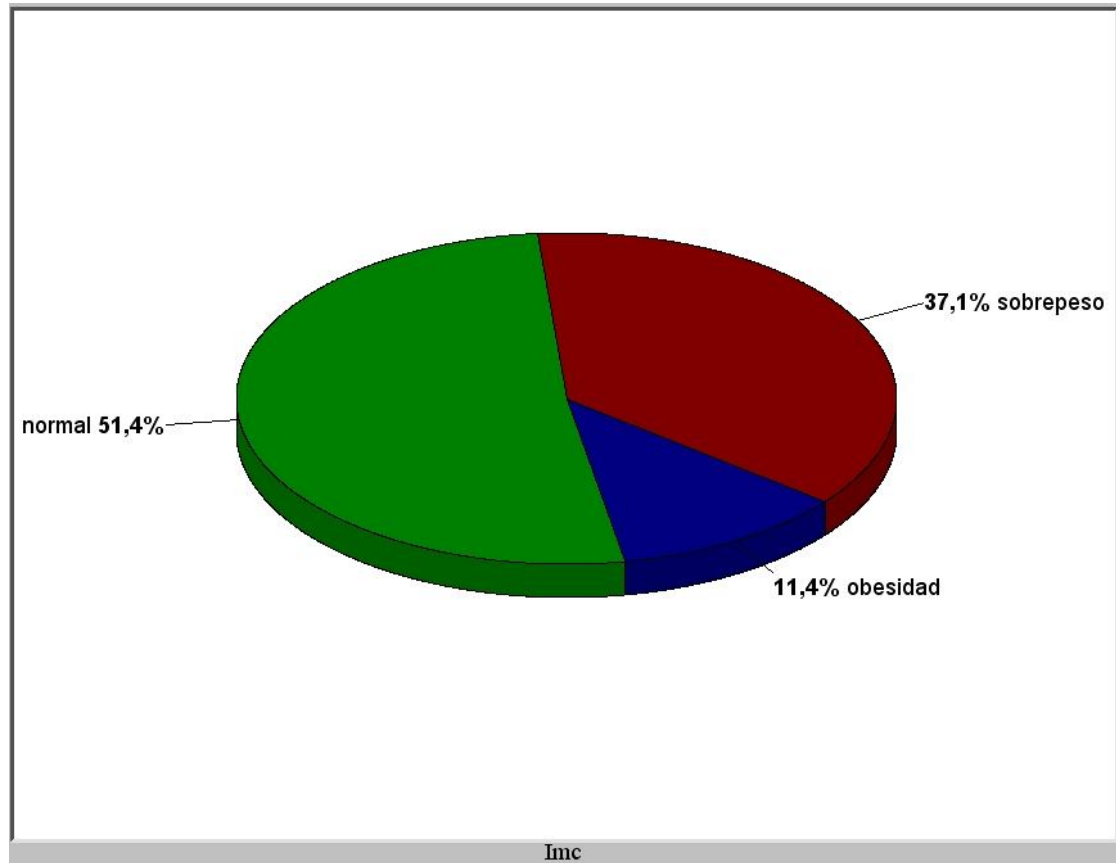
No se encontraron hallazgos significativos en el resultado de la tomografía axial computarizada realizada de alguna de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Gráfica 5. Presencia de HTA en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.



Se puede observar en un 62,9% de los pacientes con diabetes mellitus tipo II presentaba cifras tensionales elevadas mientras un 37,1 % presentaban normalidad de estas cifras.

Gráfica 6. Distribución del IMC en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.



Dentro de los hallazgos con respecto al IMC se encontró que el 51,4% de los pacientes estaban en el rango de la normalidad, seguido de un 37,1% de los pacientes que presentaban sobrepeso y un 11,4 % de estos eran obesos.

Tabla 13. Relación glicemia-TGO en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

GLICEMIA			
TGO	<=126	>126	TOTAL
<=31	32	16	48
% Fila	66,7	33,3	100,0
% Columna	66,7	17,4	34,3
>31	16	76	92
% Fila	17,4	82,6	100,0
% Columna	33,3	82,6	65,7
TOTAL	48	92	140
% Fila	34,3	65,7	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

Se observa una relación entre la glicemia mayor a 126 mg/dl y las cifras de TGO mayores a 31 unidades en un 82,6 % mientras que la disminución de la glicemia a niveles inferiores de 126 mg/dl se relaciona con niveles de TGO por debajo de las 31 unidades (66,7%).

Tabla 14. Relación glicemia-TGP en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

GLICEMIA			
TGP	<=126	>126	TOTAL
<=31	32	24	56
% Fila	57,1	42,9	100,0
% Columna	66,7	26,1	40,0
>31	16	68	84
% Fila	19,0	81,0	100,0
% Columna	33,3	73,9	60,0
TOTAL	48	92	140
% Fila	34,3	65,7	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

Se observa una relación directa entre la glicemia mayor a 126 mg/dl y las cifras de TGP mayores a 31 unidades en un 81 % mientras que la disminución de la

glicemia a niveles inferiores de 126 mg/dl se relaciona con niveles de TGP por debajo de las 31 unidades (57,1%).

Tabla 15. Relación glicemia-índice TGO/TGP en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

GLICEMIA			
Índice TGO/TGP	<=126	>126	TOTAL
<1	20	24	44
% Fila	45,5	54,5	100,0
% Columna	41,7	26,1	31,4
>1	12	60	72
% Fila	16,7	83,3	100,0
% Columna	25,0	65,2	51,4
1	16	8	24
% Fila	66,7	33,3	100,0
% Columna	33,3	8,7	17,1
TOTAL	48	92	140
% Fila	34,3	65,7	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

En esta tabla se puede observar la relación entre la glicemia y el índice TGO/TGP, apreciándose que el índice mayor a uno se encuentra en mayor porcentaje en los pacientes con glicemias mayores a 126 mg/dl (65,2%), mientras que el índice menor a 1 en pacientes con glicemias menores a 126 mg/dl se encuentra en el 41.7 % de los pacientes.

Tabla 16. Relación glicemia-enfermedades hepáticas concomitantes en la población del HUHMPN diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre Febrero de 2005 y noviembre de 2008.

GLICEMIA			
Enfermedad hepática	<=126	>126	TOTAL
no	36	68	104
% Fila	34,6	65,4	100,0
% Columna	75,0	73,9	74,3
si	12	24	36
% Fila	33,3	66,7	100,0
% Columna	25,0	26,1	25,7
TOTAL	48	92	140
% Fila	34,3	65,7	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

En relación a la presencia de enfermedades hepáticas asociadas a glicemias mayores de 126 mg/dl se puede ver que en el 66,7% estuvo presente mientras que solo el 33,3% presentaban glicemias menores a este valor.

9. DISCUSIÓN

El diagnóstico de las distintas patologías hepáticas en los pacientes diabéticos genera aún numerosos debates. Con la inclusión de exámenes paraclínicos en el control del paciente diabético se podría ofrecer una herramienta para la prevención de enfermedades hepáticas que pueden complicar y deteriorar la calidad de vida de los pacientes diabéticos⁵⁸.

Basados en los resultados de nuestro estudio, sugerimos que la utilización en el control de los pacientes diabéticos la medición de transaminasas (TGO y TGP) podría tener validez no solo diagnóstica sino también pronóstica; ya que el análisis de los resultados de este trabajo son comparables con los que se reportan en estudios internacionales^{59, 60, 61}.

En la mayoría de los pacientes de nuestro estudio a los cuales les fueron tomados los niveles séricos de transaminasas tanto la TGO como la TGP, los niveles por encima de las 31 unidades internacionales fueron de 65,7% y 60% respectivamente, lo que es interpretado como el inicio del deterioro de la función hepática en estos pacientes. Además se observó que en la relación TGO/TGP cuando este índice era mayor que uno (51,4%) se incrementaba el número de pacientes que padecían concomitantemente enfermedades hepáticas y diabetes mellitus tipo II.

58. Baig N.A et al. Liver disease and Diabetes Mellitus. Clin Lab Medicine. 2001; 21: 193-207.

59. Tolman K.G et al. Narrative Review: Hepatobiliary Disease in type 2 Diabetes Mellitus. Ann Intern Med. 2004; 141: 946-956.

60. Ikeda Y, Shimada M et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma with diabetes mellitus after hepatic resection. Hepatology. 1998; 27: 1567-1571.

61. de Marco R et al. Cause-specific mortality in type 2 Diabetes. The Verona Diabetes Study. Diabetes Care. 1999; 22: 756-761.

Es importante señalar que con la inclusión regular en el control mensual de los pacientes diabéticos de los paraclínicos mencionados anteriormente se podrían anticipar complicaciones hepáticas como la enfermedad de vías biliares en este tipo de pacientes.

Según nuestros resultados la elevación por encima de 31 unidades tanto en la TGO como en la TGP sería un factor predictor a tener en cuenta en un paciente con sospecha de inicio de deterioro en la función hepática, pero es de realzar que aunque las manifestaciones iniciales sean imperceptibles clínicamente, los efectos se verán al cabo de 10 a 15 años de padecimiento de diabetes mal controlada con cifras glicémicas por encima de 126 mg/dl.⁶².

Por el contrario a lo que se ha encontrado en la literatura⁶³ en nuestros pacientes no se encontraron alteraciones a nivel de las pruebas imagenológicas que se realizaron, tanto ecografía hepatobiliar como en tomografía axial computarizada abdominal, lo que nos lleva a pensar sobre el poco valor predictivo de dichas pruebas, puesto que las alteraciones solo se ven en etapas ya muy avanzadas de las enfermedades hepáticas, y nuestros pacientes solo presentaron alteraciones hepáticas en etapas tempranas

62. Picardi A, D'Avola D et al. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22: 274-283.

63. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnóstico por ecografía*. Madrid: Ed. Marban; 1999.

CONCLUSIONES

- ❖ En el estudio realizado con las historias de los pacientes con diabetes mellitus tipo II del HUHMPN, se encontró la existencia de una relación entre las cifras de glicemia y la alteración de alguna de las pruebas de función hepática.
- ❖ Este estudio se muestra que las tasas de enfermedad hepática es más alta en pacientes diabéticos que en el resto de la población.
- ❖ El principal diagnóstico de enfermedad hepática en los pacientes estudiados fue el de Enfermedad de Vías Biliares.
- ❖ La principal alteración de las pruebas hepáticas fue la relación TGO/TGP que es un indicador temprano de enfermedad hepática.
- ❖ No se encontraron hallazgos imagenológicos en los pacientes estudiados por lo que se recomienda hacer un seguimiento con pruebas de laboratorio a estos pacientes.
- ❖ La mayoría de los pacientes (65.7%) se encontraban con cifras de glicemia elevadas lo que nos indica que la enfermedad hepática puede relacionarse en mayor proporción con diabetes descompensada.
- ❖ La diabetes se encuentra correlacionada con la Hipertensión Arterial en un 63.9% lo que puede aumentar el riesgo de sufrir otras comorbilidades.
- ❖ Se observó una relación directa entre la diabetes mellitus tipo II y la enfermedad hepática pero esta no fue significativa según el análisis estadístico, se deben hacer estudios con mayor número de pacientes y prospectivos para esclarecer esta relación.

RECOMENDACIONES

📖 Considerar siempre que la diabetes puede presentar alteraciones en otros órganos claves del cuerpo, y que el deterioro de estos órganos disminuye significativamente la calidad de vida de estos pacientes, es de importancia la detección precoz de estas alteraciones para evitar complicaciones a largo plazo.

📖 La utilización de exámenes complementarios en el control del paciente diabético para el adecuado seguimiento y la detección temprana de alteraciones hepáticas, mejoran la comprensión de la patología y hace más efectiva la conducta de tratamiento. Se recomienda una mayor utilización de estudios que descarten u orienten al médico hacia el mejor tratamiento.

📖 Se recomienda la realización de estudios prospectivos en nuestro medio con una muestra más significativa, con el fin de evaluar los resultados obtenidos en nuestro estudio.

REFERENCIAS

1. Adami HO, Chow WH, Nyren O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, Wolk A, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr: Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 88:1472-77, 1996.
2. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979; 67:811-6.
3. Anderson T, Gluud C: Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J Obesity* 8:97-106, 1984
4. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
5. Armstrong C. ADA Releases Standards of Medical Care for Patients with Diabetes. *Am Fam Physician*. Sept 2006; 74(5); 871-874.
6. Baig N.A et al. Liver disease and Diabetes Mellitus. *Clin Lab Medicine*. 2001; 21: 193-207.
7. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24(1):3-20.
8. Bugianesi E. et al. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*. 2005; 42: 987-1000.
9. Farrell G.C, Larter C.Z et al. Non-alcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006; 43: S99-S112.

10. Hano T: Pathohistological study on the liver cirrhosis in diabetes mellitus. Kobe J Med Sci 14:87-106, 1968
11. Harrison S.A. Liver disease in patients with Diabetes Mellitus. J Clin Gastroenterol. 2006; 40: 68-76.
12. Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millenium. Am J Gastroenterol 2002;97(11):2714-24.
13. Hassan M.M, Hwang L-Y et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and Diabetes Mellitus. Hepatology. 2002; 36: 1206-1213.
14. Ikeda Y, Shimada M et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma with diabetes mellitus alter hepatic resection. Hepatology. 1998; 27: 1567-1571.
15. Ishida S, Noda M, Kuzuya N, Kubo F, Yamada S, Yamanaka T, Isozaki O, Hizuka N, Kanazawa Y: Big insulin-like growth factor II-producing hepatocellular carcinoma associated with hypoglycemia. Intern Med 34:1201-1206, 1995.
16. Jensen J. liver function test. J Clin Invest 90:1958-62, 1998
17. JOHNSTON D. Special Considerations in Interpreting Liver Function Tests. Am Fam Physician. 1999 Apr 15;59(8):2223-30.
18. Knobler H. et al. TNF-a, chronic hepatitis C and Diabetes: a novel triad. Q J Med. 2005; 98: 1-6.

19. KUUSISTO AN, OTTO H. [Disorders in liver function in decompensated diabetes mellitus.]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1960 Jun 11;90:654–657
20. Larsen PR, Kronberg HM, Schlomo M, et al. *Williams Textbook of Endocrinology.* 10th ed. St. Louis, Mo: WB Saunders; 2003:1427-1468, 1485-1504.
21. Leevy CM: Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy-proven fatty liver and a review of the literature. *Med Balt* 41:249-76, 1962.
22. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55: 434–
23. LUYCKX FH, Desai C, Thiry A et al. liver abnormalities in severe subjects: effects of drastic weight loss after gastroplasy. *Int Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:222-226.
24. MANN FC, MAGATH TB. Studies on the physiology of the liver. II. The effect of the removal of the liver on the blood sugar level. *Arch Intern Med* 30:73-84, 1922.
25. Marco R et al. Cause-specific mortality in type 2 Diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999; 22: 756-761
26. Mason A. L. et al. Association of Diabetes Mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1999; 29: 328-333.

27. MEAD, R.: Cited by Shields Warren, Treatment of Diabetes Mellitus, Lea & Febiger, Philadelphia.
28. Mehta S. H. et al. Prevalence of type 2 Diabetes Mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 592-599.
29. Mittlestaedt CA. *Ecografía general.* Madrid: Ed. Marban; 1998.
30. Mulhall B.P, Ong J.P et al. Non alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol and Hepatology.* 2002; 17: 1136-1143.
31. Neuschwander-Tetri B.A. Non alcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci.* 2005; 330 (6): 326-335.
32. O'Connor B.J.F, Katbamna B, Tavill AS: onalcoholic fatty liver (NASH syndrome). *Gastroenterologist* 5:316-29, 1997.
33. Palmer M, Schaffner F: The effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 99:1408-13, 1990.
34. Picardi A, D'Avola D et al. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22: 274-283.
35. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-79.

36. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnóstico por ecografía. Madrid: Ed. Marban; 1999.
37. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The History of echographic. Radiology 133:775, 1995.
38. Scatarige JC, Scott WW, Donovan PJ, Siegelman SS, Sanders RC: Fatty infiltration of the liver: ultrasonographic and computerized tomographic correlation. J Ultrasound Med 3:9-14, 1984.
39. Tolman K.G et al. Narrative Review: Hepatobiliary Disease in type 2 Diabetes Mellitus. Ann Intern Med. 2004; 141: 946-956.
40. Yonei Y, Tanaka M, Ozawa Y, Miyazaki K, Tsudada N, Inada S, Inagaki Y, Miyamoto K, Suzuki O, Okawa H, Kibyu Y: Primary hepatocellular carcinoma with severe hypoglycemia: involvement of insulin-like growth factors. Liver 12:90-93, 1992.
41. Yoshida T, Ninomiya K. Glucagon and insulin metabolism in cirrhotic patients. Hepatogastroenterology. 1998; 45: 468-471.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento de recolección de datos.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA

PREDICTORES DE ENFERMEDAD HEPATICA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO II DESDE EL PERIODO COMPRENDIDO
DESDE EL MES DE FEBRERO DE 2005 HASTA EL MES DE NOVIEMBRE
DE 2007 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO
PERDOMO DE NEIVA.

- 1) Edad: _____
- 2) Genero: masculino____
Femenino_____
- 3) Estado civil: casado_____ viudo____
Soltero _____ unión libre_____
- 4) Procedencia:_____
- 5) Peso:_____
- 6) Talla:_____
- 7) Niveles de aminotransferasas: TGO_____ TGP_____
- 8) Relación TGO/TGP: <1____ 1____ >1_____
- 9) Bilirrubina: total_____
- 10) Tiempos de coagulación: TP_____ TPT_____
- 11) Fosfatasa alcalina: _____
- 12) Glicemia: _____

- 13) Enfermedades concomitantes: Esteatosis Hepática____
Esteatohepatitis____ Enfermedad Vías Biliares____ Cirrosis____
Ca. Hepático____ Falla Hepática Aguda____
- 14) Ecografía hepatobiliar: Hallazgos Diagnósticos____
Sin hallazgos específicos____
- 15) TAC abdominal: Hallazgos Diagnósticos____
Sin hallazgos específicos____
- 16) IMC: obesidad____ sobrepeso____ normal____
- 17) HTA: elevada____ normal____

Anexo B. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Tiempo	Año 2008				Enero (2009)				Febrero (2009)				Marzo (2009)				Abril (2009)				Mayo (2009)			
		3m	4m	5m	10m	1s	2s	3s	4s	1s	2s	3s	4s	1s	2s	3s	4s	1s	2s	3s	4s	1s	2s	3s	4s
Anteproyecto		X																							
Revisión bibliográfica			X																						
Formulación marco teórico				X																					
Diseño de formulario					X																				
Prueba Piloto					X	X	X																		
Revisión de historias clínicas								X	X	X	X	X	X												
Análisis de datos														X	X	X	X	X	X	X	X				
Entrega de informe																							X		

M= mes

S= semana

Anexo C. PRESUPUESTO GLOBAL DE LA PROPUESTA POR FUENTES DE FINANCIACIÓN (\$)

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	3.500.000
SOFTWARE	50.000
COMPUTADORES	2.000.000
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	250.000
TOTAL	5.800.000

