

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

**“HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO COMO FACTOR DE RIESGO PARA
RETINOPATIA DIABETICA”**

Área de Investigación:

Cáncer y Enfermedades no transmisibles

Autor (es):

Br. Jara Juárez Alexander Gonzalo

Jurado Evaluador:

Presidente: Pomatanta Plasencia, Jorge

Secretario: Chirinos Saldaña, Magda

Vocal: Alva Guarniz, Nelson

Asesor:

Celiz Alarcon, Edwin

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6297-8608>

Trujillo – Perú

2023

Fecha de sustentación: 2023/01/13

ÍNDICE

CONTENIDO

DEDICATORIA.....	1
AGRADECIMIENTO.....	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCION.....	5
MATERIAL Y METODO.....	12
RESULTADOS.....	20
DISCUSION.....	24
CONCLUSIONES.....	28
RECOMENDACIONES.....	29
LIMITACIONES.....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	31
ANEXOS.....	39

DEDICATORIA

*A mi madre y a mi padre, que son las
dos personas más importantes de mi vida,
que siempre han estado a mi lado
motivándome para mejorar día a día y
nunca darme por vencido.*

*Para mis hermanos Lourdes, Gonzalo,
Juan y Wily por su compañía y apoyo que
me dieron desde el primer día que llegue a
la ciudad de Trujillo y inicie mis estudios
universitarios.*

AGRADECIMIENTOS

*Agradezco a Dios y a la Virgen María,
por su amor infinito, protegerme y
acompañarme en cada paso de mi vida.*

*A mi familia, pilar importante en mi
vida, por su gran apoyo, comprensión,
consejos y soporte durante toda mi etapa
universitaria.*

*A mis amistades cercanas, en
especial a Isabel una persona especial en
mi vida, por la motivación y apoyo
incondicional que me dieron en el
transcurso de esta carrera.*

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el hígado graso no alcohólico es factor de riesgo para retinopatía diabética.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio analítico, de casos y controles en el que se incluyeron a 148 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, según criterios de selección los cuales se dividieron en función de la presencia o no de retinopatía diabética, se calculó el chi cuadrado y el estadígrafo odds ratio.

Resultados: La frecuencia de obesidad, azotemia e hipercolesterolemia fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con retinopatía diabética ($p < 0.05$); la frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con retinopatía diabética fue de $32/74 = 43\%$; la frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes sin retinopatía diabética fue de $13/74 = 18\%$; el hígado Graso no alcohólico es factor de riesgo para Retinopatía diabética con un odds ratio de 3.57 el cual fue significativo ($p < 0.05$); en el análisis multivariado se identifican a las variables: obesidad, azotemia, hipercolesterolemia e hígado graso no alcohólico como factores de riesgo para retinopatía diabética.

Conclusión: El hígado graso no alcohólico es factor de riesgo para retinopatía diabética.

Palabras claves: Hígado graso no alcohólico, factor de riesgo, retinopatía diabética.

ABSTRACT

Objective: To determine if non-alcoholic fatty liver is a risk factor for diabetic retinopathy.

Material and methods: An analytical, cases and controls study was carried out in which 148 patients diagnosed with diabetes mellitus were included, according to selection criteria which were divided according to the presence or absence of diabetic retinopathy, the chi square and the odds ratio statistician.

Results: The frequency of obesity, azotemia and hypercholesterolemia were significantly higher in the group of patients with diabetic retinopathy ($p < 0.05$); the frequency of non-alcoholic fatty liver in patients with diabetic retinopathy was $32/74 = 43\%$; the frequency of non-alcoholic fatty liver in patients without diabetic retinopathy was $13/74 = 18\%$; non-alcoholic fatty liver is a risk factor for diabetic retinopathy with an odds ratio of 3.57 which was significant ($p < 0.05$); In the multivariate analysis, the following variables were identified: obesity, azotemia, hypercholesterolemia and non-alcoholic fatty liver as risk factors for non-diabetic retinopathy.

Conclusion: Non-alcoholic fatty liver is a risk factor for diabetic retinopathy.

Keywords: *Non-alcoholic fatty liver, risk factor, diabetic retinopathy.*

I. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, los adultos con diabetes mellitus (DM) totalizaron 463 millones en 2019. La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones oculares más comunes y graves tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. La prevalencia estimada de RD entre pacientes con DM fue 25.2, 22.2, 40.0 y 43.0% en todo el mundo, en Italia, Estados Unidos y China, respectivamente (1). La presencia de RD refleja la presencia de enfermedades microcirculatorias en órganos vitales y también se relaciona con un mayor riesgo de enfermedades vasculares sistémicas que incluyen accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica (2).

Los pacientes con DM y RD tienen una calidad de vida significativamente menor, esto incluye efectos sobre la salud, la visión y la salud mental. Así mismo, la disminución de la calidad de vida se asoció con la duración de la retinopatía y la gravedad de la retinopatía (3).

La forma más severa la constituye la retinopatía diabética proliferativa (RDP) que implica neovascularización de más de un cuarto a un tercio del disco, cualquier neovascularización del disco prerretinal o hemorragia vítrea o neovascularización en otros lugares de más de la mitad del área del disco con hemorragia prerretiniana o vítrea (4). En la ausencia de tratamiento durante un período de 5 años, hasta la mitad de los pacientes de alto riesgo pueden experimentar pérdida de la visión (5).

La revista Journal Of Hepatology, define hígado graso no alcohólico (HGNA) a la presencia de esteatosis >5% de los hepatocitos en ausencia de un consumo de alcohol en curso o reciente y/o otras causas de enfermedad hepática (6). En pacientes adultos con DM2 la frecuencia de HGNA, detectada por imágenes o biopsia hepática, varía del 30% al 70% y del 50% al 70%, respectivamente. Estos datos apoyan firmemente la afirmación de que HGNA es mucho más frecuente en pacientes con DM2, en comparación con la población general o otros grupos de pacientes (7). En particular, con respecto a los estudios observacionales usar ultrasonido hepático para el diagnóstico es el método de imagen de primera línea recomendado para la detección de esteatosis hepática en la práctica clínica (8).

La afectación hepática en pacientes con DM2 se reconoce en forma de esteatosis simple, no alcohólica, esteatohepatitis, fibrosis avanzada, cirrosis, carcinoma hepatocelular, hepatopatía glucogénica y arteriosclerosis hepática (9). Algunos análisis histológicos sugieren que la esteatosis simple es una enfermedad benigna, mientras que la aparición de diferentes grados de fibrosis hepática está estrechamente asociada con morbilidad y mortalidad (10).

Los estudios han demostrado claramente que la DM2, junto con la obesidad y grados severos de resistencia a la insulina, son uno de los principales factores de riesgo clínicos implicados en la progresión de HGNA a fibrosis

avanzada o cirrosis (11). Por el contrario, también se informa que la presencia de HGNA también puede influir negativamente el pronóstico de la diabetes (12).

Cuando coexisten enfermedades comunes y comparten factores de riesgo, puede ser difícil separar relaciones y comprender el papel de los factores de confusión potenciales. Sin embargo, existen muchos mecanismos subyacentes potenciales que pueden vincular HGNA con el desarrollo y progresión de las complicaciones vasculares. Como varios estudios han demostrado claramente en la última década, HGNA (principalmente en sus formas histológicas más graves) puede empeorar la resistencia a la insulina hepática y sistémica (13). La resistencia a la insulina está relacionada con una acumulación excesiva de grasa en los tejidos ectópicos, incluidos el hígado, así como con un aumento de los ácidos grasos libres circulante. Todos estos factores pueden promover fuertemente el estrés e inflamación del retículo endoplásmico (14).

HGNA y sus formas histológicas más graves también pueden contribuir a la liberación en el torrente sanguíneo de varios mediadores proinflamatorios, profibrogénicos y vasoactivos (como la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 6, el factor de crecimiento transformante beta, el factor VIII, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno y la endotelina 1 (15).

Existe evidencia de que la HGNA puede aumentar la incidencia de complicaciones de los pacientes con DM2, especialmente complicaciones

vasculares, que se compone de complicaciones macrovasculares y microvasculares. Las complicaciones macrovasculares implican enfermedad cardiovascular (ECV) y enfermedad cerebrovascular, mientras que las complicaciones microvasculares involucran retinopatía y enfermedad renal crónica (ERC) (16). Cada vez más investigaciones han demostrado que HGNA y RD pueden tener mecanismos patogénicos e interacciones comunes. Sin embargo, la evidencia de un vínculo es incierto debido a las pequeñas poblaciones de estudio y las asociaciones limítrofes entre los factores de riesgo tradicionales para RD en la literatura publicada (17).

Los posibles mediadores moleculares que vinculan HGNA con RD podría incluir el aumento de la liberación de algunos mediadores patógenos del hígado, como productos finales de la glicación avanzada, especies reactivas de oxígeno, proteína C reactiva, interleucina (IL)-6 y factor de necrosis tumoral (TNF)- α . Algunas investigaciones han demostrado que estos potenciales mediadores de daño vascular y/o renal son mayores en pacientes obesos y/o diabéticos con HGNA (18).

Song D, et al; realizaron un metaanálisis para explorar el efecto del HGNA sobre la retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Embase, Cochrane y Scopus. Se utilizaron los cocientes de probabilidades agrupados y los intervalos de confianza del 95 % para evaluar la asociación entre HGNA y la incidencia de retinopatía diabética. Se evaluaron 414 artículos y se incluyeron nueve estudios

con 7170 pacientes en el análisis final. Entre los estudios italianos (OR = 1,56, IC del 95 %: 1,30–1,88; P < 0,00001) y estudios indios (OR = 5,89, IC del 95 %: 2,31–15,04; P = 0,0002) los pacientes con HGNA tenían una mayor incidencia de retinopatía diabética en comparación con los pacientes sin HGNA. Hubo una posible heterogeneidad entre los estudios indios ($I^2 = 66\%$) (19).

Somalwar A, et al; evaluaron la prevalencia de HGNA entre pacientes con DM2 y para evaluar si existe una asociación entre esta patología y complicaciones diabéticas micro y macrovasculares, por medio de un estudio de diseño transversal, 120 pacientes diabéticos tipo 2 fueron sometidos a una evaluación clínica y de laboratorio completa y a una ecografía abdominal para la detección y clasificación de HGNA. Se dividieron en grupo de hígado graso y grupo de hígado no graso y se compararon diversas variables clínicas y de laboratorio en estos dos grupos. De 120 pacientes diabéticos tipo 2, 68 (56,66%) tenían hígado graso en la ecografía. El grupo con HGNA tuvo mayor prevalencia de retinopatía (67,67 % frente a 17,30 %, P <0,001) y neuropatía (52,94 % frente a 19,23 %, P = 0,0002) (20).

Zhang M, et al; dividieron a sus pacientes en grupos de HGNA y controles, la cual fue diagnosticada por ultrasonido. La retinopatía fue diagnosticada por fotografía de fondo de ojo. La prevalencia de HGNA y RD en pacientes con DM2 fue del 60,8 % y el 40,9 %, respectivamente. La prevalencia de RD fue menor en pacientes con HGNA que en aquellos sin HGNA (37,2 % frente a 46,6 %, p =

0,065), y significativamente menor en pacientes con HGNA moderada y grave (30,2 % frente a 46,6 %, $p = 0,012$; 14,3 % vs 46,6%, $p = 0,024$) (21).

Viswanathan V, et al; evaluaron si existe una asociación entre HGNA y complicaciones diabéticas micro y macrovasculares entre diabéticos. Los 2161 sujetos fueron seleccionados (M: F; 1187:974) eran pacientes diabéticos que se habían sometido a una ecografía del abdomen para la evaluación del hígado graso. Un total de 156 pacientes con evidencia de HGNA (grupo 1) se compararon con 142 (grupo 2) pacientes con la ecografía hepática normal y la presencia de complicaciones micro y macrovasculares. Los pacientes con HGNA tuvieron una mayor prevalencia de retinopatía (29,4% vs. 9,8%, $p < 0,001$) y neuropatía (27,5 % frente a 10,5 %, $P < 0,001$) (22).

La diabetes mellitus tipo 2 es la patología endocrinológica observada con mayor frecuencia en la población adulta, con una historia natural que le permite evolucionar ocasionando un importante daño sistémico crónico evidenciado por la aparición de un gran número de complicaciones macro y microvasculares; en este sentido la retinopatía diabética es una complicación oftálmica responsable del deterioro en la calidad de vida del paciente además de pérdida de años productivos, en este sentido resulta relevante identificar los factores de riesgo relacionados con su aparición; al respecto el hígado graso no alcohólico es una comorbilidad observada frecuentemente en la población diabética y habiéndose evidenciado su influencia adversa en el pronóstico y evolución consideramos

pertinente verificar el impacto adverso de esta patología hepática en el riesgo de retinopatía en este grupo de pacientes.

1.1 Objetivos

General:

Determinar si el hígado graso no alcohólico es factor de riesgo para retinopatía diabética

Específicos:

- Determinar la frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con retinopatía diabética

- Determinar la frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes sin retinopatía diabética

- Comparar la frecuencia de hígado graso no alcohólico entre pacientes con o sin retinopatía diabética

- Comparar las variables intervinientes entre pacientes con o sin retinopatía diabética

1.2 Hipótesis

Nula:

El hígado graso no alcohólico no es factor de riesgo para retinopatía diabética en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo

Alternativa:

El hígado graso no alcohólico es factor de riesgo para retinopatía diabética en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo

II. METODOLOGÍA:

2.1 Diseño del estudio

El trabajo fue analítico, observacional, de casos y controles

G1	X1
G2	X1

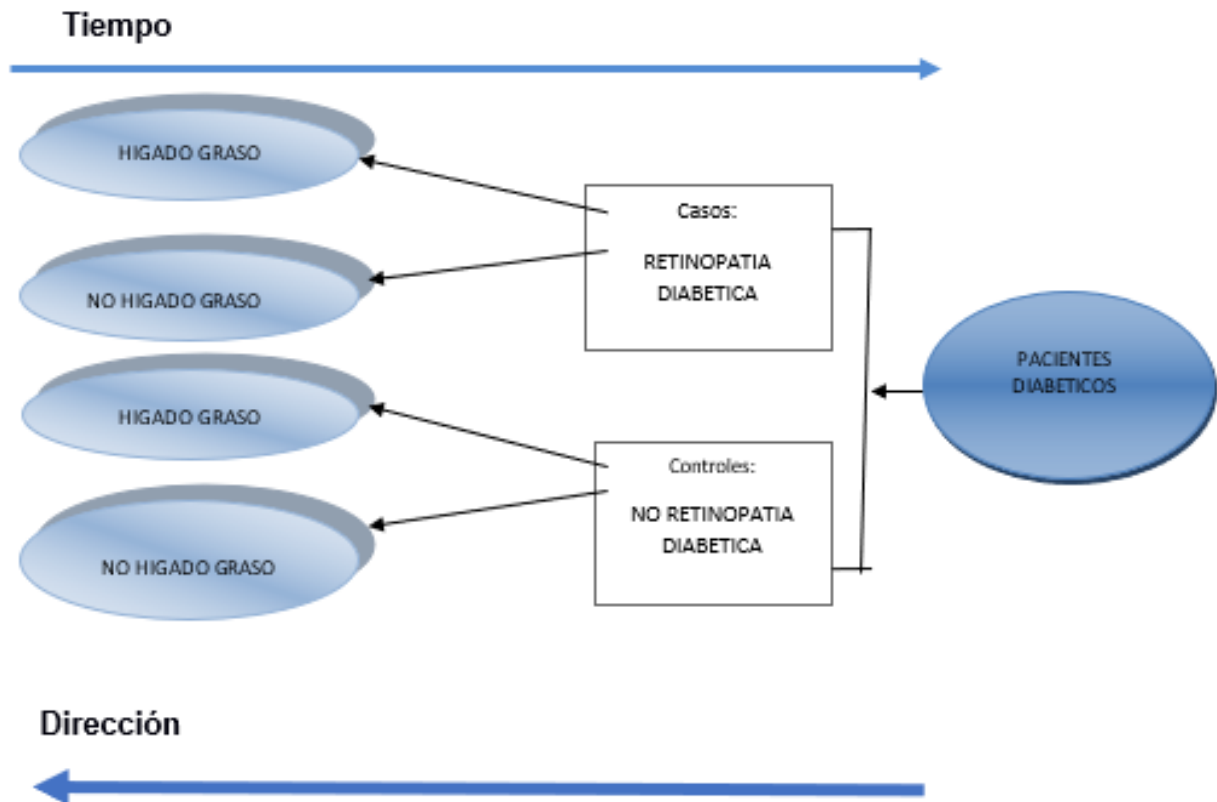
P : Población:

G1 : Retinopatía diabética

G2: : No retinopatía diabética

X1 : Hígado graso no alcohólico

ESQUEMA DEL DISEÑO



2.2 Población Diana o Universo:

Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Servicio de Oftalmología.

Población de Estudio:

Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Servicio de Oftalmología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo 2017 – 2021.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión (Casos):

- Pacientes con retinopatía diabética.
- Pacientes con edad mayor a 18 años (Población que evalúa la especialidad de medicina interna)
- Pacientes de ambos sexos

Criterios de inclusión (Controles):

- Pacientes sin retinopatía diabética.
- Pacientes con edad mayor a 18 años (Población que evalúa la especialidad de medicina interna)
- Pacientes de ambos sexos

Criterios de exclusión:

- Pacientes con hipertensión arterial, con retinitis pigmentaria, con catarata, con glaucoma, con tumoración ocular.
- Pacientes que consumen alcohol, que consumieron fármacos hepatotóxicos, que presentan hepatitis virales como hepatitis A, B y C, que presentan cáncer hepático.

Muestra:

Unidad de Análisis:

Las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Servicio de Oftalmología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo 2017 – 2021.

Unidad de Muestreo:

Es igual a la unidad de análisis.

Tamaño muestral: Según referencia (22) (23)

. power mcc .098, oratio (3.46)

Performing iteration ...

Estimated sample size for a matched case–control study

Asymptotic z test, 1:1 matched design

H0: OR = 1 versus Ha: OR = 1

Study parameters:

alpha = 0.0500

power = 0.8000

delta = 3.4600

p0 = 0.0980

oratio = 3.4600

corr = 0.0000

M = 1

Estimated sample size:

CASOS = 74 pacientes

CONTROLES= 74 pacientes

Métodos de selección:

Se utilizará el muestreo aleatorio simple

Descripción de variables y escalas de medición:

VARIABLES DEPENDIENTE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	REGISTRO
Retinopatía diabética	Cualitativa	Nominal	Fondo de ojo	Si - No
INDEPENDIENTE Hígado graso no alcohólico	Cualitativa	Nominal	Ecografía abdominal	Si - No
INTERVINIENTES Edad	Cuantitativa	Discreta	Fecha de nacimiento	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Fenotipo	Masculino - femenino
Anemia	Cualitativa	Nominal	Hemograma	Si - No
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Peso y talla	Si – No
Azotemia	Cualitativa	Nominal	BUN y Creatinina	Si - No
Hipercolesterolemia	Cualitativa	Nominal	Perfil lipídico	Si – No
Insulinoterapia	Cualitativa	Nominal	Indicación medica	Si – No

2.3 Definiciones operacionales:

Edad: Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo, registrado en su historia clínica.

Sexo: Característica que depende del fenotipo del paciente y que este registrado en su historia clínica.

Hígado graso no alcohólico (HGNA): La evaluación y diagnóstico del HGNA se hará mediante ecografía abdominal, donde se debe de visualizar un hígado hiperecoico o hígado brillante en ausencia de alcoholismo. (24).

Retinopatía diabética: enfermedad crónica progresiva de la microvasculatura de la retina asociada con la hiperglucemia prolongada; se clasifica en:

o Retinopatía Diabética No Proliferativa: ausencia de vasos anormales en la retina.

o Retinopatía Diabética Proliferativa: presencia de cualquier nuevo vaso en el disco óptico o en otro sitio de la retina. Se caracteriza por signos de neovascularización y /o hemorragia vítrea/preretiniana (20).

Anemia: Corresponde a valores de hemoglobina por debajo de 12 g/dl en varones y 11 g/dl en mujeres (25).

Obesidad: Corresponde a valores del índice de masa corporal por encima del punto de corte de 30 kg/ metro cuadrado (26).

Azotemia: Corresponde a la elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN) mayor a 20 mg/dl y creatinina sérica según sexo: mujeres > 1,1 mg/dl y varones: >1,2 mg/dl (27).

Hipercolesterolemia: Corresponde a valores de colesterol sérico por encima de 200 mg/dl (28).

Insulinoterapia: Corresponde a la indicación de administración de insulina por el médico tratante (20).

2.4 Procedimientos

Ingresaron al estudio los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Servicio de Oftalmología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo 2017 – 2021 se acudió al archivo de historias clínicas desde donde se procedió a.

Seleccionar por muestreo aleatorio simple a los pacientes que ingresaron al estudio; para luego revisar los expedientes clínicos correspondientes para verificar al cumplimiento de los criterios de selección.

Verificar dentro de la historia clínica la evolución para identificar la presencia o ausencia de hígado graso no alcohólico según el informe de la ecografía abdominal.

Se recogieron los datos pertinentes del informe oftalmológico para verificar la presencia o ausencia de la retinopatía diabética, así como otros datos para identificar

a las variables intervinientes y registrarlas en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

Procesamiento y Análisis de la información:

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas.

Estadística analítica:

En la parte analítica usamos la prueba Chi cuadrado; la significancia estadística fue positiva si la probabilidad de equivocarse menor del 5% es decir que el valor de $p < 0.05$.

Estadígrafo de estudio:

Se calculó el valor OR (Odds Ratio) para hígado graso no alcohólico en relación a retinopatía diabética. Se calculó el intervalo de confianza correspondiente al 95%. Se realizó el análisis multivariado por medio de regresión logística de las variables intervinientes.

Consideraciones Éticas:

Se contó con la autorización del comité de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego y se tomaran en cuenta la declaración de Helsinki II (29)(30).

III.- RESULTADOS:

Tabla N° 01: Características de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo periodo 2017 – 2021:

Variables intervinientes	Retinopatía (n=74)	No retinopatía (n=74)	OR (IC 95%)	Valor p
Edad:	51.8 +/- 7.20	51.1 +/- 7.33	NA	0.78
Sexo:				
Masculino	42 (57%)	39 (53%)	OR : 1.17	0.62
Femenino	32 (43%)	35 (48%)	(IC 95% 0.7 – 3.6)	
Anemia:				
Si	9 (12%)	6 (8%)	OR 1.57	0.41
No	65 (88%)	68 (92%)	(IC 95% 0.5 – 4.6)	
Obesidad:				
Si	21 (28%)	8 (11%)	OR 3.27	0.007
No	53 (72%)	66 (89%)	(IC 95% 1.3 – 7.9)	
Azotemia:				
Si	14 (19%)	5 (7%)	OR: 3.22	0.027
No	60 (81%)	69 (93%)	(IC 95% 1.09 – 9.4)	
Hipercolesterolemia:				
Si	46 (62%)	30 (40%)	OR 2.41	0.009
No	28 (38%)	44 (60%)	(IC 95% 1.2 – 4.6)	
Insulinoterapia:				
Si	13 (18%)	9 (12%)	OR 1.54	0.355
No	61 (82%)	65 (88%)	(IC 95% 0.6 – 3.9)	

FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo- Fichas de recolección: 2017 - 2021.

Tabla N° 02: Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con retinopatía diabética atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo periodo 2017 – 2021:

Retinopatía diabética	Hígado graso no alcohólico		Total
	Si	No	
Si	32 (43%)	42 (57%)	74 (100%)

FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo- Fichas de recolección: 2017 - 2021.

La frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con retinopatía diabética fue de $32/74 = 43\%$

Tabla N° 03: Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes sin retinopatía diabética atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo periodo 2017 – 2021:

Retinopatía diabética	Hígado graso no alcohólico		Total
	Si	No	
No	13 (18%)	61 (82%)	74 (100%)

FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo- Fichas de recolección: 2017 - 2021.

La frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes sin retinopatía diabética fue de $13/74 = 18\%$

Tabla N° 04: Hígado Graso no alcohólico como factor de riesgo para Retinopatía diabética en pacientes del Hospital Regional Docente de Trujillo periodo 2017 – 2021:

Hígado graso no alcohólico	Retinopatía diabética		Total
	Si	No	
Si	32 (43%)	13 (18%)	45
No	42 (57%)	61 (82 %)	103
Total	74 (100%)	74 (100%)	148

FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo- Fichas de recolección: 2017 - 2021.

- Chi cuadrado: 11.52
- $p < 0.05$.
- Odds ratio: 3.57
- Intervalo de confianza al 95%: (1.6 – 7.6)

Respecto a la influencia del hígado graso no alcohólico y el riesgo de retinopatía diabética se documenta asociación a nivel muestral con un odds ratio >1 ; expresa esta misma asociación a nivel poblacional con un intervalo de

confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de esta tendencia al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 5%.

Tabla N° 05: Análisis multivariado de los factores de riesgo para retinopatía diabética:

Variable	Estadísticos				Valor de p
	OR	IC 95%	Wald	Coefficiente B	
Obesidad	3.2	(1.7– 4.9)	7.7	0.83	p= 0.024
Azotemia	2.9	(1.5 – 3.8)	7.4	0.83	p= 0.036
Hipercolesterolemia	3.1	(1.4 – 4.1)	7.3	0.81	p= 0.027
Hígado graso no alcohólico	3.6	(1.6 –5.3)	7.6	0.84	p= 0.024

FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo- Fichas de recolección: 2017 - 2021.

En el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para las variables: obesidad, azotemia, hipercolesterolemia e hígado graso no alcohólico como factores de riesgo para retinopatía diabética.

V.- DISCUSIÓN:

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA) y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) son las enfermedades metabólicas con una prevalencia e incidencia de rápido ascenso. Los estudios epidemiológicos señalan que los pacientes con DMT2 tienen un aumento del 50% para desarrollar HGNA y viceversa (31). En la actualidad los estudios revelan que existe relación entre el HGNA y las complicaciones macrovasculares y microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2. La retinopatía diabética (RD) es considerada la principal complicación crónica microvascular de la diabetes y es actualmente la principal causa de discapacidad visual y ceguera en la población mundial (32).

En la **Tabla 2** se describe la frecuencia de HGNA en el grupo de pacientes con retinopatía diabética, observando que el 43% de diabéticos presentaron este trastorno hepático. Por otro lado, en la **Tabla 3** se describe la frecuencia de HGNA en el grupo de pacientes sin retinopatía diabética, observando que solo el 18% de diabéticos presentaron este trastorno hepático.

Somalwar A, et al. (2014), en un estudio transversal analítico realizado en India evaluaron la prevalencia de HGNA entre pacientes con DM2 y si existe una asociación entre esta patología y complicaciones diabéticas microvasculares y macrovasculares. Se incluyeron 120 pacientes con DMT, los cuales fueron sometidos a una evaluación clínica, de laboratorio e imagenológica con ecografía

abdominal para la detección y clasificación de HGNA. Se dividieron en grupo de HGNA y grupo de hígado no graso, se compararon diversas variables clínicas y de laboratorio en estos dos grupos. De 120 pacientes con DMT2, 68 (56,66%) tenían hígado graso en la ecografía. El grupo con HGNA tuvo mayor prevalencia de retinopatía (67,67 % frente a 17,30 %, $P < 0,001$) y neuropatía (52,94 % frente a 19,23 %, $P = 0,0002$) (20).

En la **Tabla 4** se realiza el análisis bivariado entre HGNA se asocia a retinopatía diabética; verificando a través de la prueba chi cuadrado un efecto protector significativo con un odds ratio de 3.57, con un intervalo de confianza significativo, lo que permite afirmar que la HGNA se asocia a retinopatía diabética.

Observamos hallazgos similares a los descritos en el estudio de **Zahra H, et al; Irán (2022)** en un estudio transversal evaluaron si existe una asociación entre HGNA y complicaciones diabéticas micro y macrovasculares entre diabéticos en donde un total de 1294 participantes, se encontró que la prevalencia de HGNA en los grupos de retinopatía y no retinopatía fue de 88,79 y 62,66%, respectivamente. La tasa de incidencia de retinopatía diabética en pacientes con hígado graso no alcohólico fue 1,8 veces mayor en comparación con los pacientes con hígado graso alcohólico ($p < 0,05$) (33).

Reforzamos nuestros resultados con un estudio realizado por **Zhang Y. et al. en China 2016**, en un estudio de cribado investigó la asociación entre HGNA y Retinopatía diabética (RD) en 517 pacientes. Los resultados de su estudio revelaron

que de los pacientes con DMT2 el 65% (349/517) presentó HGNA. Así mismo se encontró que HGNA fue factor de riesgo para retinopatía diabética, OR: 1,76; IC 95% [1.35-3.19] y un valor $P < 0.05$ (34).

En contraste un estudio realizado por **Zhang, et al. (2019)** de casos y controles evaluó la asociación de HGNA y retinopatía diabética. El resultado para RD fue menor en pacientes con HGNA 37% frente a 46.6%, con valor de $p = 0.06$ y significativamente menor en pacientes con HGNA moderada 30,2 % frente a 46,6 %, $p < 0.05$ y HGNA grave 14,3 % frente a 46,6 %, $p < 0.05$). La presencia de RD en pacientes con HGNA se asoció con la duración de la diabetes $P < 0.05$ en el análisis de chi-cuadrado. Este resultado se debe a la duración más corta de la diabetes en pacientes con HGNA puede ser el factor más importante para la tasa de incidencia más baja de RD (35).

Mohanraj, K. et al (2014) en India, realizó un estudio transversal analítico en 100 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El estudio demostró que la prevalencia de retinopatía diabética fue mayor en el grupo de pacientes con HGNA 17 (71%) en comparación con el grupo sin HGNA 7 (29%), con un valor de $p < 0.01$ (35).

En la **Tabla N° 1** se comparan a las variables intervinientes como edad, sexo, anemia, obesidad, azotemia, hipercolesterolemia e insulino terapia sin verificar diferencias significativas respecto a estas características; excepto para obesidad, azotemia e hipercolesterolemia. En la **Tabla 5** se realizó el análisis multivariado a

través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para las variables obesidad, azotemia, hipercolesterolemia e hígado graso no alcohólico como factores de riesgo para retinopatía diabética.

En este caso podemos registrar coincidencia con lo reportado por **Liu, Z, et al**; en un estudio de caso y controles en China, año 2022. Se evaluaron 309 pacientes con RD, 186 pacientes con diabetes mellitus y 172 controles. El resultado fue que el colesterol, los triglicéridos, HDL-C y LDL-C fueron significativamente más altos en el grupo RD, $P < 0.05$. El análisis de regresión logística multivariable indicó que el colesterol OR: 1,32; IC al 95% [1,112-1,56], triglicéridos OR: 1,269, IC del 95 % [1,030-1,563] y LDL OR: 14.719, IC 95% [8.304-26.08], fueron factores de riesgo para RD, $P < 0.05$ (36).

Yang, R. et al. (2021) en Estados Unidos, realizó un estudio transversal en el cual evaluó a 21 647 encuestados con diabetes, de los cuales la prevalencia de retinopatía diabética fue del 22,5%. Los resultados arrojaron que la proporción de obesos en el grupo con retinopatía diabética fue mayor 85% en comparación con el grupo sin retinopatía diabética 54%, $p < 0.01$. El análisis multivariado de regresión logística demostró que la obesidad se asoció a RD (OR ajustado = 1,051, IC del 95 % 1,048-1. 055) (37).

VI. CONCLUSIONES

1.- El hígado Graso no alcohólico es factor de riesgo para Retinopatía diabética con un odds ratio de 3.6 el cual fue significativo ($p < 0.05$).

2.- En el análisis multivariado se identifican a las variables: obesidad, azotemia, hipercolesterolemia e hígado graso no alcohólico como factores de riesgo para retinopatía diabética.

VII. SUGERENCIAS

1.-Es necesario considerar los hallazgos observados en nuestro análisis con miras a elaborar y aplicar estrategias de vigilancia para la identificación oportuna de retinopatía diabética en la población de pacientes con diabetes mellitus de nuestro medio.

2.-Es pertinente desarrollar nuevos estudios prospectivos con la finalidad de corroborar si las apreciaciones identificadas en nuestra muestra pueden extrapolarse a toda la población de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de nuestra jurisdicción.

3.-Es conveniente valor el impacto de otras condiciones tales como factores clínicos, epidemiológicos, y características sociodemográficas e integrar esta información con la finalidad de anticipar el reconocimiento de la aparición de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos.

VIII. Limitaciones

Algunas fuentes de información de historias clínicas incompletas, también existió la posibilidad de recurrir al sesgo de información porque solo se realizó la revisión de historias clínicas, teniendo la posibilidad de un sub-registro o mal registro de la información contenida en la historia clínica, las cuales no pudieron ser controladas al ser este un estudio retrospectivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.-Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 157:107843.

2.-Pereira DM, Shah A, D'Souza M, Simon P, George T, D'Souza N, et al. Quality of Life in People with Diabetic Retinopathy: Indian Study. *J Clin Diagn Res.* 2017 Apr; 11(4):NC01–6.

3.-Kaewput W, Thongprayoon C, Rangsin R, Ruangkanchanasetr P, Mao MA, Cheungpasitporn W. Associations of renal function with diabetic retinopathy and visual impairment in type 2 diabetes: A multicenter nationwide cross-sectional study. *World J Nephrol.* 2019; 8(2):33–43.

4.-Liu Y, Song Y, Tao L, Qiu W, Lv H, Jiang X, et al. Prevalence of diabetic retinopathy among 13473 patients with diabetes mellitus in China: a cross-sectional epidemiological survey in six provinces. *BMJ Open.* 2017; 7(1):e013199.

5.-Zhou Y, Wang C, Shi K, Yin X. Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(36):e12283.

6.- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J. F., Schattenberg, J. M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J. G., Grønbaek, H., Yilmaz, Y., Cortez-Pinto, H., ... George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology*, 73(1), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.

7.-Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:99-114.

8.-Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol* 2018;68:335-52

9.-Li Y, Wang J, Tang Y, et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes in Chinese population: Evidence from the Dongfeng-Tongji cohort study. *PLoS One* 2017;12:e0174291.

10.-Liu M, Wang J, Zeng J, Cao X, He Y. Association of NAFLD with diabetes and the impact of BMI changes: a 5-year cohort study based on 18,507 elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1309-16.

11.-Cho HJ, Hwang S, Park JI, et al. Improvement of nonalcoholic fatty liver disease reduces the risk of type 2 diabetes mellitus. *Gut Liver* 2019;13:440-9. 111.
Heo NY. Nonalcoh

12.-Meyersohn NM, Mayrhofer T, Corey KE, et al. Association of hepatic steatosis with major adverse cardiovascular events, independent of coronary artery disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020:S1542-3565(20)30992-7.

13.-Nampoothiri RV, Duseja A, Rathi M, et al. Renal dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease is related to the presence of diabetes mellitus and severity of liver disease. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:22-8.

14.-Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017;66:1138-53

15.-Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2018;79:64-76.

16.-Önnerhag K, Dreja K, Nilsson PM, Lindgren S. Increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease is explained by metabolic comorbidities. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:542-50.

17.-Afarideh M, Aryan Z, Ghajar A, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with microvascular complications of type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*, 2019, 13(6): 505-514.

18.-Yan L H, Mu B, Guan Y, et al. Assessment of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and diabetic complications. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(6): 889-894.

19.-Song D. Association of non-alcoholic fatty liver disease with diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: A meta-analysis of observational studies. *J Diabetes Investig*. 2021; 12(8): 1471–1479.

20.-Somalwar A, Raut A. Study of association of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with micro and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Int J Res Med Sci* 2015; 2: 493–497.

21.-Zhang M, Li L, Chen J, et al. Presence of diabetic retinopathy is lower in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15362.

22.-Viswanathan V, Kadiri M, Medimpudi S, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with diabetic microvascular and macrovascular complications in South Indian diabetic subjects. *Int J Diabetes Dev Countries* 2010; 30: 208–212.

23.-García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2013; 2(8): 217-224.

24. Sahuquillo Martínez, Alicia, Ramírez Manent, José Ignacio, Torres Moreno, M^a Pilar, Solera Alberó, Juan, & Tárraga López, Pedro J. (2020). La ecografía, técnica diagnóstica en esteatosis hepática no alcohólica. *Journal of Negative and No Positive Results*, 5(4), 392-427. Epub 13 de octubre de 2020. <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.3261>

25. Guzmán Llanos María José, Guzmán Zamudio José L., Llanos de los Reyes-García M.J.. Significado de la anemia en las diferentes etapas de la vida. *Enferm. glob.* 2016 Jul; 15 (43): 407-418. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412016000300015&lng=es.

26. Aguilera Constanza, Labbé Tomás, Busquets Javiera, Venegas Pía, Neira Carolina, Valenzuela Alex. Obesidad: ¿Factor de riesgo o enfermedad? *Rev. méd. Chile.* 2019 Abr; 147(4): 470-474. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000400470&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000400470>.

27. Moro O Salifu, Onyekachi Ifudu, Vecihi Batuman, George R Aronoff (2021). Azotemia. *American Society of Nephrology, Medscape*, Epub 23 de diciembre de 2021. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/238545-overview>

28. Urtaran-Laresgoiti M, Nuño-Solinís R, Urizar E, Pérez de Isla L, Mata P, Leguina I. Abordaje de hipercolesterolemia en planes y estrategias de salud en España: estado actual y propuestas de futuro. *Anales Sis San Navarra*. 2021 Dic; 44 (3):339-350. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113766272021000300339&lng=es.Epub30-Mayo-2022.https://dx.doi.org/10.23938/assn.0958.

29.-Di M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana de Bioética* 2015; 6(1): 125-145.

30.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú : 2012.

31.- Tanase, D. M., Gosav, E. M., Costea, C. F., Ciocoiu, M., Lacatusu, C. M., Maranduca, M. A., Ouatu, A., & Floria, M. (2020). The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of diabetes research*, 2020, 3920196. <https://doi.org/10.1155/2020/3920196>

32.- Zhang, GH, Yuan, TH, Yue, ZS, Wang, L. y Dou, GR (2022). La presencia de retinopatía diabética estrechamente asociada con la progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: un metanálisis de estudios

observacionales. *Fronteras en biociencias moleculares*, 9, 1019899.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1019899>.

33. Heidari Z, Sharafi Z. Asociación de enfermedad del hígado graso no alcohólico y retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un estudio transversal. *Irán Sur Med J* 2022; 25 (1) :30-41 URL: <http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-1545-en.html>

34. Zhang, Y., Yang, J., AO, N., LI, F. y DU, J. (2016). Asociación entre con o sin hígado graso no alcohólico con retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2. *Medicina Clínica de China*, 687-690.

35. Zhang, M., Li, L., Chen, J., Li, B., Zhan, Y., & Zhang, C. (2019). Presence of diabetic retinopathy is lower in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine*, 98(18), e15362. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015362>

36. Mohanraj, K (2014) Hígado graso no alcohólico en Diabetes Mellitus Tipo 2: Un predictor independiente de Macroangiopatía y Microangiopatía. Tesis de maestría, Kilpauk Medical College, Chennai. P. 149 (87). Disponible en: <http://repository-tnmgrmu.ac.in/2402/>

37. Liu, Z., Shao, M., Ren, J., Qiu, Y., Li, S., & Cao, W. (2022). Association Between Increased Lipid Profiles and Risk of Diabetic Retinopathy in a Population-Based Case-Control Study. *Journal of inflammation research*, 15, 3433–3446. <https://doi.org/10.2147/JIR.S361613>.

38. Yang, G. R., Li, D., & Xie, Z. (2021). Association of obesity with diabetic retinopathy in US adults with diabetes in a national survey. *Endocrine connections*, 10(7), 725–730. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0172>

ANEXOS

ANEXO N° 01

Hígado graso no alcohólico como factor de riesgo para retinopatía diabética en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

Edad: _____

Sexo: _____

Anemia: _____

Obesidad: _____

Azotemia: _____

Hipercolesterolemia: _____

Insulinoterapia: _____

II. DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE:

Hígado graso no alcohólico: Si () No ()

III. DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE:

Retinopatía diabética: Si () No ()