



## Artículo de revisión

## Utilidad del índice glucosa-triglicéridos en la valoración de resistencia a la insulina en el hígado graso no alcohólico.

### Utility of the index glucose-triglycerides in the insulin resistance valuation in Non-alcoholic fatty liver disease.

### Utilidade do índice glicose-triglicérideos na avaliação da resistência à insulina na doença hepática gordurosa não alcoólica

Damaris Herrera Arrebato<sup>I</sup>, Yunier Angarica Aguilar<sup>II</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** La resistencia a la insulina tiene un papel importante en la patogénesis del hígado graso no alcohólico. Su estrecha asociación con otros factores metabólicos ha permitido la generalización del término enfermedad del hígado graso asociado a disfunción metabólica. Existen varios métodos para detectar resistencia a la insulina y el índice glucosa-triglicéridos se ha identificado como estimador de esta condición.

**Objetivo:** Exponer los resultados de los estudios más recientes sobre la utilidad del índice glucosa-triglicéridos como predictor de insuino-resistencia en los pacientes portadores de hígado graso no alcohólico.

**Método:** Se realiza una revisión bibliográfica a partir de la búsqueda electrónica en las bases de datos de PubMed, ScienceDirect, Scopus, y el buscador Google Scholar.

**Resultados:** Se revisaron 30 artículos originales y de revisión en el período entre 2018 y 2022, en idiomas inglés y español. El índice mostró una fuerte correlación con el método de referencia para detectar resistencia a la insulina, también evidencio mejor sensibilidad y especificidad al combinar el índice glucosa-triglicéridos con el índice de masa corporal. La elevada incidencia de síndrome metabólico presente en esta población se expone en otras investigaciones que muestra una fuerte asociación con el índice glucosa-triglicéridos. Estudios en población asiática revelan al índice como un test de pesquisa para hígado graso no alcohólico.

**Conclusiones:** El índice glucosa-triglicéridos puede ser un marca-

<sup>I</sup> Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba. Orcid: 0000-0003-1592-1016

<sup>II</sup> Hospital Universitario «General Calixto García», La Habana, Cuba. Orcid: 0000-0002-71 88-15766

**Recibido:** 28 de abril de 2023

**Aceptado:** 1 de agosto de 2023

#### Correspondencia:

Damaris Herrera Arrebato  
damaherrera72@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Herrera-Arrebato, D. & Angarica-Aguilar, Y. Utilidad del índice glucosa-triglicéridos en la valoración de resistencia a la insulina en el hígado graso no alcohólico. UO Medical Affairs. 2023; 2(2): 14-19.

dor alternativo de resistencia a la insulina en pacientes con hígado graso no alcohólico.

**Palabras clave:** resistencia a la Insulina, índice triglicéridos-glucosa, hígado graso no alcohólico.

## ABSTRACT

**Introduction:** The insulin resistance is an important factor in the pathogenesis of Non-alcoholic fatty liver disease. Its narrow association with other metabolic factors has allowed the generalization of the term Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Several methods exist to detect resistance to the insulin and the index glucose-triglicéridos it has been identified as estimator of this condition.

**Objective:** This revision seeks to expose the results of the studies more recent envelope the utility of the index glucose-triglycerides as insulin resistance predictor in Non-alcoholic fatty liver disease patient.

**Method:** The databases of PubMed, ScienceDirect, Scopus, Medline and the searching Google Scholar were consulted.

**Results:** Thirty original articles were revised and of revision in the period between January 2018 and December 2022, in English and Spanish languages. The index showed a strong correlation with the reference method to detect resistance to the insulin, I also evidence better sensibility and specificity when combining the index glucose-triglycerides with the index of corporal mass. The high incidence of syndrome metabolic present in this population is exposed in other investigations that it shows a strong association with the index glucose-triglycerides. Studies in Asian population not reveal to the product like an investigation test for Non-alcoholic fatty liver disease

**Conclusions:** The index glucose-triglycerides it can be an alternative marker of resistance to the insulin in Non-alcoholic fatty liver disease patient.

**Keywords:** Insulin resistance, triglyceride and glucose product, Nonalcoholic fatty liver disease.

## RESUMO

**Introdução:** A resistência à insulina desempenha um papel importante na patogênese da doença he-

pática gordurosa não alcoólica. Sua estreita associação com outros fatores metabólicos permitiu a generalização do termo doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica. Existem vários métodos para detectar a resistência à insulina e a relação glicose-triglicéridos tem sido apontada como um estimador dessa condição.

**Objetivo:** Esta revisão visa apresentar os resultados dos estudos mais recentes sobre a utilidade do índice glicose-triglicéridos como preditor de resistência à insulina em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.

**Método:** Foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scopus e no buscador Google Acadêmico.

**Resultados:** Foram revisados 30 artigos originais e de revisão no período de 2018 a 2022, nos idiomas inglês e espanhol. O índice apresentou forte correlação com o método de referência para detecção de resistência à insulina, além de apresentar melhor sensibilidade e especificidade ao combinar o índice de glicose-triglicéridos com o índice de massa corporal. A alta incidência de síndrome metabólica presente nessa população é exposta em outras investigações que mostram forte associação com o índice glicose-triglicéridos. Estudos na população asiática revelam o índice como um teste de triagem para doença hepática gordurosa não alcoólica.

**Conclusões:** A relação glicose-triglicéridos pode ser um marcador alternativo de resistência à insulina em pacientes com DHGNA.

**Palavras chave:** resistência à insulina, índice triglicéridos-glicose, fígado gorduroso não alcoólico.

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina (RI) es un hecho frecuente y no solo está presente en el paciente diabético, sino también en el paciente con enfermedad cardiovascular, en el obeso, en los pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA), en la enfermedad renal crónica, entre otras. Se ha considerado a la RI el eje central de un complejo mecanismo fisiopatológico donde se interrelacionan estos factores.

Desde la década del 30 del siglo pasado Hinsworth demostró por primera vez la RI **cuando**

se refirió a 2 tipos de diabéticos los sensibles a la insulina y los insensibles<sup>(1)</sup>.

Reaven<sup>(2)</sup> en su clásico artículo de 1988 describió un conjunto de estados patológicos interrelacionado con la RI y la hiperinsulinemia compensadora y al que denominó síndrome X. Síndrome de insulinoresistencia, cuarteto mortífero, síndrome plurimetabólico y muchas otras denominaciones se han ido conformando a medida que transcurren los años. A la descripción inicial se han incorporado otros elementos como la hiperuricemia, el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno, la hiperfibrinogenemia, microalbuminuria, esteatosis hepática<sup>(3)</sup>.

La RI se define como un trastorno metabólico caracterizado por una respuesta disminuida en los tejidos periféricos (adiposo, muscular y hepático) a la acción o efecto biológico de la insulina<sup>(4)</sup>. Se caracteriza por una disminución de la captación de glucosa al tejido muscular y adiposo y menor producción de glucógeno hepático.

Esta resistencia a la hormona puede serlo por defecto del prerreceptor, del receptor o del posreceptor; la primera sería debida a hormonas anómalas o anticuerpos contra estas hormonas. La segunda, como consecuencia de mutaciones localizadas en diferentes exones del gen del mismo receptor y también de la influencia de otros determinantes genéticos y la tercera por trastornos en el metabolismo de la hormona dentro de la célula y otras alteraciones que impedirían la acción hormonal.

La falta de utilización de la glucosa por los tejidos constituye un estímulo para aumentar la secreción pancreática de insulina produciendo un hiperinsulinismo para tratar de equilibrar los niveles séricos de glucosa circulante que se encuentran elevados. Se produce entonces un círculo vicioso donde la hiperglucemia es consecuencia y causa de un mayor deterioro de tolerancia a la glucosa porque reduce la sensibilidad a la insulina, lo que constituye la característica bioquímica principal de la RI.

## MÉTODO

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos de PubMed, ScienceDirect, Scopus, Medline y el buscador Google Scholar, se revisaron 46

artículos originales y de revisión en el período entre 2018 y 2022, en idiomas inglés y español de los cuales se seleccionaron 30 que exponían el rol de la resistencia a la insulina en la fisiopatología del hígado graso no alcohólico y del índice glucosa-triglicéridos como marcador de resistencia a la insulina frente al método de referencia y al modelo homeostático de regulación de la glucosa.

## DESARROLLO

Resistencia a la insulina y Enfermedad por hígado graso no alcohólico o Enfermedad por hígado graso asociado a disfunción metabólica.

El hígado es un órgano esencialmente metabólico, en el ocurren vías metabólicas estrechamente interrelacionadas y que permiten la homeostasis de la glucosa y los lípidos. La enfermedad por hígado graso no alcohólico se definía como un espectro de estados que transita desde la esteatosis simple hasta esteatohepatitis, la cual puede evolucionar a fibrosis y cirrosis en ausencia de consumo excesivo de alcohol, hepatitis virales, fármacos hepatotóxicos patologías genéticas u otras relacionadas con esteatosis secundaria aunque en la actualidad por su asociación con el síndrome metabólico en su fisiopatología, se ha generalizado<sup>(5)</sup> el término Enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD). Los dos conceptos tienen en común la esteatosis, independientemente del consumo excesivo de alcohol y de otras categorías que excluían la enfermedad y que en la actual definición quedan incluidas.

El diagnóstico de MAFLD sería:

- La presencia de esteatosis hepática y sobrepeso u obesidad o
- La presencia de esteatosis hepática y diabetes mellitus y/o al menos dos anomalías metabólicas las cuales se corresponden con los criterios síndrome metabólico como:
  - Circunferencia de la cintura  $\geq 102$  cm en hombres y  $\geq 88$  cm en mujeres
  - Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg, o tratamiento farmacológico específico
  - Triglicéridos plasmáticos  $\geq 1,70$  mmol/L o tratamiento farmacológico específico

- Lipoproteína de alta densidad (HDL-c) <1,0 mmol/L para hombres; <1.3 mmol/L para mujeres o tratamiento farmacológico específico.
- Prediabetes: Niveles de glucosa en ayunas entre 5.6 a 6.9 mmol/L y niveles de glucosa a las 2 horas después de sobrecarga oral entre 7.8 a 11.0 mmol/L o HbA1C: 5.7 % a 6.6 %
- Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR)  $\geq 2.5$
- Nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad en plasma  $> 2$  mg/L

Estos aspectos refuerzan el criterio que el HGNA constituye la manifestación hepática del síndrome metabólico<sup>(6)</sup>.

La hiperinsulinemia compensadora secundaria a la RI es la clave en el mecanismo fisiopatológico en la disfunción metabólica.

El estímulo de la lipogénesis de *ново* por la RI y por la activación dos moléculas, la proteína de unión del elemento sensible a hidratos de carbono y la proteína de unión del elemento esteroide-regulador-1c<sup>(7)</sup> que promueven la formación hepática de triglicéridos, reduce la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad exportadora de triglicéridos y la beta-oxidación lipídica. Por otra parte, provoca un aumento del lipólisis en el tejido adiposo todo lo cual conduce a la acumulación hepática de triglicéridos y el desarrollo de esteatosis. Si se mantiene este desbalance en la homeostasis de los triglicéridos se desarrolla un estrés metabólico-oxidativo con producción de citoquinas pro-inflamatorias y adipocinas, estas últimas favorecidas por la disfunción del tejido adiposo, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, por lo que se hace presente la esteatohepatitis<sup>(8)</sup>.

### Del HOMA-IR al Índice triglicéridos-glucosa (TyG)

Dentro de las alteraciones metabólicas necesarias en el diagnóstico de la disfunción metabólica se incluye la RI obtenida a partir del modelo homeostático de regulación de la glucosa (HOMA). Este modelo en la actualidad es el método más utilizado en la práctica asistencial, al ser mínimamente invasivo y poco complejo. No obstante, se requiere

de una tecnología especializada para determinar la insulinemia, que no está disponible en todos los laboratorios. Este método estudia la interacción entre la función celular beta del páncreas y la sensibilidad a la insulina, llevando a cabo una ecuación matemática que utiliza los valores de la concentración de insulina y la glucosa plasmática en ayuno<sup>(9)</sup>.

Recientemente, se ha empleado como marcador de resistencia a la insulina el índice TyG, el cual utiliza los valores de triglicéridos y glucosa, calculado mediante la ecuación [triglicéridos en ayunas TGs (mg/dL)  $\times$  glucosa en ayunas (mg/dL) / 2]<sup>(10)</sup>.

Guerrero y colaboradores<sup>(11)</sup> han reportado resultados alentadores en cuanto a la buena correlación de este índice con el clamp hiperinsulinémico-euglucémico, que constituye la prueba estándar para detectar la RI. Esta técnica descrita por DeFronzo se basa en la infusión por vía venosa previamente estipulada de insulina y una cantidad variable de glucosa que permita mantener al sujeto en un estado de euglucemia, el promedio de la glucosa infundida una vez alcanzado el estado estacionario constituye el valor M que representa la sensibilidad a la insulina. En este estudio mostraron que el TyG tenía un coeficiente de correlación de Pearson de 0.681 con el clamp, una sensibilidad del 96.5 % y una especificidad del 85 %, área bajo la curva de 0.858. Estos autores concluyeron que el TyG era un buen biomarcador para identificar individuos con sensibilidad a la insulina disminuida.

En otro estudio<sup>(12)</sup> se empleó este índice combinados con otros parámetros como la medida de la circunferencia de la cintura y el índice de masa corporal, cuyos resultados mostraron ser mejores estimadores de IR que el HOMA-IR.

### El índice TyG en pacientes con hígado graso no alcohólico

De las teorías fisiopatológicas planteadas en la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica se podrían explicar la efectividad de este marcador<sup>(13)</sup>.

En una cohorte estudiada en China en el periodo del 2011 al 2018<sup>(14)</sup>, donde se incluyeron 46 693 personas mayores de 60 años que participaban

en un programa de control de salud en la provincia de Henan y a los cuales se le diagnosticó HGNA ultrasonográficamente, se exploró la relación entre el TyG y la incidencia de HGNA. Al distribuir los valores del TyG en cuartiles, el riesgo de HGNA se incrementó significativamente a medida que aumentaban los cuartiles. Aun ajustando posibles factores confusores, se mantenía el incremento, concluyendo que los niveles altos de TyG aumentaban el riesgo de HGNA. Resultados similares obtuvieron *kitae* y colaboradores<sup>(15)</sup>.

El índice TyG también se ha estudiado en las formas más avanzadas de esteatosis hepática y fibrosis hepática. En una investigación con 4784 participantes atendidos en el Hospital Universitario de Naijin, China diagnosticados ultrasonográficamente, se demostró que el índice constituía un factor de riesgo para esteatosis hepática severa y la presencia de fibrosis hepática en pacientes con HGNA<sup>(16)</sup>.

Recientemente, Sang Bae y colaboradores<sup>(17)</sup>, en un estudio realizado en Corea con 4986 participantes con HGNA diagnosticada por ultrasonido, encontraron que el índice TyG fue superior al HOMA-IR en la identificación de sujetos con HGNA.

En Cuba se evaluó el índice TyG en pacientes con hipertensión arterial esencial, en un estudio que incluyó a 232 pacientes<sup>(18)</sup>. A todos se les calculó el índice TyG y el resultado se comparó con el índice HOMA. Se demostró una sensibilidad de 98.6 % con una especificidad de 41.4 % para un punto de corte de 8.1. Estos autores concluyeron que el índice glucemia-triglicéridos puede ser útil en pacientes con hipertensión arterial como marcador de resistencia a la insulina.

## CONCLUSIONES:

Cada día se presentan evidencias que identifican el papel de la RI en la progresión del HGNA. El índice TyG puede ser un biomarcador novedoso de bajo costo, accesible por la disponibilidad de equipamiento médico y de diagnosticadores en cualquier laboratorio médico para realizar la prueba. Por tanto, es posible generalizar su empleo en grandes grupos poblacionales desde la atención primaria de salud. Ello resulta favorable en una enfermedad que suele cursar de forma asintomática o con sín-

tomias leves y muchas veces se diagnóstica a partir de un hallazgo de laboratorio o ultrasonográfico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 **Himsworth H.** Diabetes Mellitus a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936; 1:127-130.
- 2 **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1.595-1.607.
- 3 **Concepción-Quero F, Calderin Bouza RO, Tamargo Barbeito TO, Yanes Quesada MA, Yanes Quesada M.** Utilidad de las clasificaciones diagnósticas del síndrome metabólico para detectar daño vascular e insulinoresistencia. *Acta Médica [revista en Internet]*. 2021 [citado 25 Feb 2022]; 22 (4):e210. Disponible en: <http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/210>
- 4 **Hae Lee S, Young Park S, Soo Choi Ch.** Insulin resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J [Internet]*. 2021 Dic [citado 2022 Dic 10]; 46(1):15-37. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/articles/1160546>
- 5 **Saavedra MF, Perez S, Gonzalo Guevara L.** Enfermedad del hígado graso asociada con la disfunción metabólica. Una nueva propuesta para una dolencia en auge. *Iatria. [Internet]*. 2021 Ago [citado 21 feb 2022]; 34(3): 241-252. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-07932021000300241#B3](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932021000300241#B3).
- 6 **Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al.** A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. [Manuscript]. *J Hepatol. [Internet]*. 2020 Jul [citado 21 feb 2022]; 73(1): 202-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/am/pii/S0168827820302014>
- 7 **Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al.** The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res. [Internet]*. 2020 Aug

- [Citado 2021 Jul 29]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7424491>
- 8 **White P J, Abdelmalek MF.** Insights into metabolic mechanisms and their application in the treatment of NASH. *Clinical Liver Disease*. [Internet]. 2020 Oct [citado 21 feb 2022]; 17(1): 29-32. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/cld.1062>
- 9 **Shanh JN.** Insulin resistance and homeostatic model Assessment in critically ill: Where do we stand?. *Indian J Crit Care Med*. [Internet]. 2021 [citado 2022 Jul 29]; 25(12):1335-1336. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8693107>
- 10 **Guerrero Romero F, Villalobos Molina R, Jimenez Flores JR, Simental Mendia LE, Mendez Cruz R, Murguía Romero M, et al.** Fasting triglycerides and glucose index as a diagnostic test for insulin resistance in young adults. *Arch Med Res*. 2016; 47:382-7.
- 11 **Guerrero Romero F, Simental Mendia LE, Gonzalez Ortiz M, Martinez Abundis E, Ramos Zavala MG, Hernandez Gonzalez SO, et al.** The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:3347-51.
- 12 **Coniglio RI, Vásquez LA, Ferraris R, Salgueiro AM, Otero JC, Malaspina MM, et al.** Índices triglicéridos-glucosa como estimadores de insulinoresistencia en personas con riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. [Internet]. 2020 Sep [citado 29 Jul 2021]; 54(3): 257-66. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572020000300002&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572020000300002&lng=es)
- 13 **Yen-Ying Chen, Matthew M. Yeh.** Non-alcoholic fatty liver disease: A review with clinical and pathological correlation. *JFMA*. [Internet]. Enero 2021, [Citado. 2021 Jul 29] [aprox. 9 p]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664620302953>
- 14 **Huanan C, Sangsang L, Amoah AN.** Relationship between triglyceride glucose index and the incidence of non- alcoholic fatty liver disease in the elderly: a retrospective cohort study in China. *BMJ Open*. 2020;10:e039804. Disponible en: <https://doi:10.1136/bmjopen-2020-039804>
- 15 **Kitae A, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Obora A, Kojima T, Fukui M.** The Triglyceride and Glucose Index Is a Predictor of Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. [Internet]. 2019 Oct [citado 21 feb 2022]; [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/512157>.
- 16 **Guo W, Lu J, Qin P, Li X, Zhu W, Wu J, et al.** The triglyceride-glucose index is associated with the severity of hepatic steatosis and the presence of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in Chinese adults. *Lipids Health Dis*. [Internet]. 2020 [Citado 2021 Feb 19]; 19:218. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01393-6>
- 17 **Bae Lee S, Kyung Kim M, Kang S, Park K, Hye Kim J, Jung Baik S, et al.** Triglyceride Glucose Index Is Superior to the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance for Predicting Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Korean Adults. *Endocrinol Metab*. [Internet]. 2019 abril [citado 2021 Jul 29]; 34:179-86. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/articles/1128431>.
- 18 **Yanes Quesada M, Cruz Hernández J, Cabrera Rode E, González Hernández O, Calderin Bouza R, Yanes Quesada MA.** Índice glucosa-triglicéridos como marcador de resistencia a la insulina en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial. *Rev cubana med* [Internet]. 2020 Mar [citado 29 jul 2021]; 59(1):[aprox.11 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rev-cubmed/cm-2020/cm201c.pdf>.