

## Diabetes mellitus e hígado graso no alcohólico

Llorenç Caballería Rovira

*Equip d'Atenció Primària de Premià. Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)*

### INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos libres y triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos, preferentemente en forma de grandes vacuolas de grasa, en pacientes sin un consumo tóxico de alcohol ( $\leq 3$  unidades de bebida estándar (UBE)/día en hombres y  $\leq 2$  UBE/día en mujeres) y no asociado a otras enfermedades hepáticas. Abarca un amplio espectro de lesiones hepáticas, que van desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con cambios necroinflamatorios y un grado variable de fibrosis que, finalmente, puede progresar a cirrosis hepática y en algunos casos a hepatocarcinoma<sup>1</sup>.

Esta enfermedad se considera la enfermedad hepática más frecuente en los países occidentales, con una prevalencia del 20-30 % según los criterios utilizados en los diferentes estudios, y va en aumento en relación con el incremento de la obesidad y de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>2</sup>.

Por otro lado, la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) está alcanzando proporciones epidémicas tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, ya que afecta a más de 366 millones de personas en todo el mundo. Además, es probable que este número crezca en los próximos años como consecuencia del envejecimiento de la población mundial, el aumento de la prevalencia de obesidad y la vida sedentaria. La DM afecta a casi todos los sistemas del cuerpo, y su duración y gravedad pueden tener un impacto directo sobre la participación de diversos órganos.

Los factores etiológicos que se asocian a la presencia de HGNA están relacionados con los diferentes componentes que conforman el síndrome metabólico (SM): obesidad, DM2, dislipemia e hipertensión arterial. Además, el HGNA se asocia prácticamente siempre con un síndrome de la resistencia a la insulina (RI), y las afecciones relacionadas con

esta, por lo que se considera el HGNA la manifestación hepática del SM.

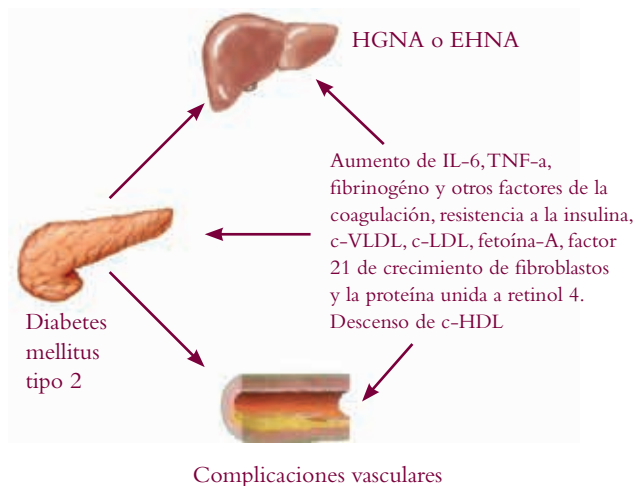
### PATOGENIA

La RI sería la alteración determinante de la esteatosis como consecuencia del incremento de los ácidos grasos en suero debido a una liberación de estos por parte de los tejidos adiposos. Posteriormente, se produce un aporte excesivo de ácidos grasos al tejido hepático que excede las necesidades fisiológicas y que, junto con el concurso de diversos trastornos inflamatorios (interleucina 6, factor de necrosis tumoral, etc.), estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, conduce a la aparición de EHNA y fibrosis. El HGNA, y más especialmente la EHNA, puede desempeñar un papel importante en el desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares (ECV) y renales (ERC) en pacientes con DM2 a través de la liberación sistémica de diversas sustancias proinflamatorias, procoagulantes y prooxidantes o mediante el incremento de la RI (tanto intrahepática como sistémica) y el aumento de la dislipidemia aterogénica. Además, la EHNA puede contribuir a la patogénesis de la DM2 al exacerbar la RI hepática o sistémica, posiblemente a través de la liberación de algunas proteínas secretadas por el hígado con propiedades diabetogénicas, tales como la fetoina-A, el factor 21 de crecimiento de fibroblastos y la proteína unida a retinol 4. Por último, la DM2 es un importante factor de riesgo para la progresión del HGNA a EHNA, cirrosis y, en algunos casos, carcinoma hepatocelular (figura 1)<sup>3</sup>.

### DIABETES MELLITUS E HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Estudios recientes sugieren que el HGNA no aumenta tan solo el riesgo de desarrollar DM2, sino que también empeora el control glucémico y contribuye a la patogénesis de las complicaciones crónicas de la DM, tales como las ECV y ERC<sup>3-6</sup>.

**Figura 1.** Mecanismo patogenético entre la diabetes mellitus tipo 2 y el hígado graso no alcohólico y sus complicaciones vasculares



c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; HGNA: hígado graso no alcohólico; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

Ya se ha comentado que es una enfermedad muy prevalente en población general, y es muy superior en los pacientes con DM2, que, según diferentes series, varía aproximadamente entre el 50 y el 75 %. Así, en un estudio realizado en 3000 pacientes diabéticos se encontró una prevalencia de hígado graso del 69,5 % cuando se les practicó una ecografía abdominal. Además, los pacientes con HGNA y DM2 son más propensos a desarrollar formas más avanzadas de la enfermedad. En este sentido, se sabe que los pacientes que sufren DM, junto con la obesidad y la edad avanzada, tienen factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis avanzada y cirrosis. Es de destacar, sin embargo, que la mayoría de pacientes con DM2 y HGNA (aproximadamente el 85 %) presenta un valor normal de las transaminasas, de manera que la prueba mencionada resulta poco sensible y se vuelve necesario, por tanto, el estudio histológico. No obstante, de todos son conocidas las limitaciones de la biopsia hepática (error de muestra, coste elevado o riesgo para el paciente), y para ello se debería realizar el estudio de la probable progresión de la enfermedad hepática a través de los denominados marcadores no invasivos de fibrosis hepática, ya sean elastográficos, serológicos o mediante una combinación de ambos. Los métodos elastográficos permiten cuantificar la rigidez de los tejidos, cuyo componente principal en el hígado es la fibrosis. El más utilizado es la elastografía hepática transitoria (FibroScan<sup>®</sup>), que mide por ultrasonidos la velocidad de propagación de una onda mecánica expresada en kilopascales (kPa). A mayor velocidad de propagación, mayor rigidez del tejido. El rendimiento diagnóstico para diagnosticar fibrosis

significativa (definida como fibrosis al menos perisinusoidal y portal/periportal) es inferior a la comunicada en pacientes con hepatopatía por otras etiologías (Area under Receiver Operating Characteristic [AUROC]: 0,84-0,88). En cambio, el rendimiento es bueno para diagnosticar fibrosis avanzada (AUROC: 0,91-0,93) y óptimo para diagnosticar cirrosis (AUROC: 0,95-0,99)<sup>7</sup>.

Entre los marcadores serológicos, se debe distinguir aquellos que permiten diagnosticar EHNA en pacientes con HGNA de aquellos que permiten conocer, además, el grado de fibrosis hepática. Entre los primeros, cabe destacar la citoqueratina 18 y el OWL Liver Test. La citoqueratina 18 es un marcador de apoptosis que permite identificar EHNA con una AUROC de 0,82 en pacientes con HGNA. El OWL Liver Test es un test desarrollado por un grupo español y basado en la metabolómica mediante el cual los autores estudiaron el perfil metabólico de 467 pacientes con biopsia hepática (90 normal, 246 con HGNA y 131 con EHNA) y observaron que el perfil metabólico dependía del índice de masa corporal. Evidenciaron que el mecanismo patogénico del HGNA podía ser diferente según el nivel individual del grado de obesidad y que permitía diferenciar entre EHNA y HGNA. Entre los marcadores que posibilitan conocer el grado de fibrosis destacan el *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) y el *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score* (NFS). El ELF está constituido por tres proteínas de la matriz extracelular (ácido hialurónico, inhibidor tisular metaloproteinas tipo 1 y péptido N-terminal procolágeno tipo III) y presenta una fiabilidad diagnóstica excelente tanto para la fibrosis moderada como avanzada (AUROC: 0,87 y 0,9, respectivamente). El otro índice (el NFS) incluye seis variables fáciles de obtener (edad, índice de masa corporal, glucemia, recuento de plaquetas, albúmina y la relación alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa) con una AUROC de 0,85 en la predicción de fibrosis avanzada (fibrosis en puentes o cirrosis)<sup>7,8</sup>.

Debido a que el HGNA se asocia fuertemente con la RI, los pacientes con DM2 y HGNA a menudo tienen un mal control glucémico en comparación con los pacientes diabéticos sin HGNA. Ello se debe, en parte, al elevado contenido intrahepático de triglicéridos, lo que implica una mayor necesidad de insulina para lograr un mejor control glucémico en pacientes con DM2. De hecho, en los pacientes con DM2 tratados con insulina y con un buen control de la glucemia se ha demostrado que el contenido intrahepático de triglicéridos se correlacionó con la dosis diaria de insulina y la capacidad de esta para suprimir la producción de glucosa intrahepática. De esta manera se explica la variabilidad individual en las necesidades de insulina. Además, cuando se estudió la relación entre HGNA y la glucosa periférica en individuos sanos, la asociación entre el contenido intrahepá-

tico de triglicéridos y la RI fue superior que la asociación del contenido de grasa muscular, visceral o subcutánea. En este sentido, algunos autores han comunicado resultados similares en pacientes con obesidad<sup>4</sup>.

El HGNA en pacientes con DM2 parece ser un factor de riesgo importante. Así, diversos estudios han demostrado que dicha asociación presenta un riesgo 2,2 veces superior de mortalidad, por ECV y enfermedad hepática, en relación con los pacientes con DM2 sin HGNA. Algunos estudios, aunque no todos, han evidenciado que el HGNA se asocia a un aumento del grosor de la capa íntima-media de la carótida, presencia de calcificaciones en la arterias coronarias, disfunción del ventrículo izquierdo y disminución de la perfusión miocárdica en los pacientes con DM2. Prueba de ello es un interesante estudio en donde se observó una mayor prevalencia de ECV en los pacientes con DM2 y HGNA que en los pacientes sin HGNA independientemente de los factores de riesgo de ECV conocidos. En el Valpolicella Heart Diabetes Study, que incluyó a 2103 pacientes diabéticos, se observó que los pacientes que presentaban HGNA por ecografía se asociaban en aproximadamente un 90 % a un mayor riesgo de padecer ECV después de ajustar por varios factores de riesgo, incluidos los del SM<sup>9</sup>.

Recientes estudios también han demostrado que el HGNA se asocia a un aumento de la prevalencia e incidencia de ERC en los pacientes con DM2. Así, en el estudio citado anteriormente (Valpolicella Heart Diabetes Study), la presencia de ERC fue casi el doble en los pacientes con HGNA y DM2, y el HGNA se asocia a la ERC con independencia de los factores de riesgo. Otros estudios han constatado que el HGNA se asocia de forma independiente con una mayor prevalencia de albuminuria en pacientes con DM2 o prediabetes.

### **DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Ante un paciente diabético con alteración moderada de las pruebas hepáticas y tras la confirmación de esteatosis por ecografía, deberíamos descartar otras causas de esteatosis hepática, tales como consumo excesivo de alcohol, fármacos (corticoides, estrógenos y amiodarona, entre otros), virus de la hepatitis B y C, hemocromatosis, autoinmunes o enfermedad de Wilson; en el caso de la exclusión de estas, iniciaríamos el tratamiento del HGNA, que también se utiliza habitualmente para el tratamiento de la DM2. En caso de persistencia o aumento de la alteración de las pruebas hepáticas, habría que confirmar el grado de inflamación o de fibrosis y, a partir

de aquí, se deberían tomar decisiones terapéuticas o de seguimiento. Para ello efectuaremos una elastografía hepática o determinaremos los marcadores serológicos, y, en caso de anormalidad o que sean altamente sugestivos de fibrosis avanzada o cirrosis, practicaríamos una biopsia hepática.

Actualmente, no existe un tratamiento específico y eficaz para el HGNA. La mayoría de las intervenciones evaluadas para el tratamiento del HGNA son las utilizadas habitualmente para el tratamiento de la DM2 y se basan en la mejoría tanto de la RI como de la glucemia<sup>8,10</sup>.

### **Cambios de estilo de vida**

El tratamiento de la obesidad se ha mostrado eficaz en el HGNA tanto en adultos como en adolescentes. Es importante perder peso, ya que se ha comprobado que esta medida mejora la RI y reduce la cifra de transaminasas. Consiste en una pérdida progresiva mediante una dieta equilibrada con el objetivo de perder un 10 % del peso corporal en los primeros seis meses a un ritmo de 0,5-1 kg por semana. Una pérdida de peso excesivamente rápida mediante una dieta muy estricta es contraproducente, ya que se produce una movilización de los ácidos grasos libres del tejido adiposo al hígado, el cual también se ve privado de proteínas y otros nutrientes esenciales, lo que provoca un aumento de la esteatosis y empeoramiento de las lesiones.

Habitualmente, los pacientes con sobrepeso y obesidad suelen consumir productos aditivos tales como azúcar, fructosa y bebidas *light*, que provocan un incremento de los triglicéridos, pueden inducir RI y un aumento de la permeabilidad intestinal favoreciendo la endotoxemia, lo que puede ocasionar inflamación y empeoramiento de la esteatosis. Por tanto, una buena medida sería desaconsejar su consumo.

En general, se recomienda abstinencia de alcohol; no obstante, algunos estudios sugieren que un consumo muy moderado de vino podría tener un efecto protector, ya que parece mejorar la RI y los factores relacionados con el SM.

La reducción del peso corporal es, hasta la actualidad, la única medida eficaz para mejorar el HGNA, pero presenta una importante limitación, ya que el 50 % de los pacientes es incapaz de conseguir el objetivo ponderal deseado. Para ello, es importante remarcar al paciente la importancia de los efectos beneficiosos de un descenso ponderal, aunque este sea discreto, y de la incorporación de una dieta saludable independientemente de la pérdida de peso. No existe una dieta óptima para todos los pacientes, más bien debería adaptarse a las características particulares de cada paciente. Lo más importante

es conseguir la adherencia del paciente a esta. Una dieta baja en grasas e hidratos de carbono de absorción rápida y con aumento del contenido de fibra y control del consumo de proteínas, especialmente las procedentes de la carne, parecería una primera aproximación adecuada.

La actividad física tiene un efecto beneficioso sobre la grasa hepática, puesto que mejora la RI incluso en ausencia de pérdida de peso o con un descenso mínimo. La intensidad y la duración de la actividad física requeridas para disminuir la grasa hepática no están establecidas. Parecería razonable recomendar la práctica de un ejercicio aeróbico, es decir, caminar o correr durante un período de tiempo entre 30–45 minutos al menos cuatro días por semana. Para ello debemos insistir, sobre todo, en el abandono del sedentarismo y convencer al paciente de los beneficios sobre la salud de aumentar la actividad física aunque sea discreta.

### **Obesidad**

---

Hay pocos estudios con orlistat y sus resultados no demuestran un beneficio evidente. En cambio, en los enfermos con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica se ha observado una mejora de los parámetros tanto analíticos como histológicos que se mantiene si no recupera el peso. La colocación de un balón intragástrico también provoca una mejoría, si bien suele ser transitoria en la mayoría de los casos.

### **Dislipemia**

---

Las estatinas son medicamentos seguros para pacientes con enfermedades hepáticas, incluyendo el hígado graso, ya sea con esteatosis o esteatohepatitis. Aunque las estatinas pueden provocar elevaciones en las enzimas hepáticas, en muy pocas ocasiones son causa de toxicidad hepática. En cambio, son muy eficaces en el tratamiento de la dislipemia y, por tanto, su uso está indicado en pacientes dislipémicos con hígado graso. No hay estudios que demuestren su eficacia en el HGNA sin dislipemia asociada. Las mismas consideraciones se pueden aplicar a los fibratos para pacientes con hipertrigliceridemia aislada.

### **Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina**

---

#### **Metformina**

La metformina puede mejorar la alteración de las enzimas hepáticas, pero no tiene eficacia sobre las lesiones histo-

lógicas, por lo que debería restringirse a pacientes con DM2 y por esta indicación.

#### **Glitazonas**

Las glitazonas son antidiabéticos que actúan incrementando la sensibilidad a la insulina y en pacientes con hígado graso sin DM2 mejoran los niveles de transaminasas, la esteatosis y la esteatohepatitis, pero no tienen efecto sobre la fibrosis. La pioglitazona ha sido recomendada por la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) para pacientes con EHNA sin DM2 ni ninguna otra enfermedad hepática concomitante. Sin embargo, esta recomendación se debería matizar, ya que no tiene en cuenta la duración del tratamiento, que debería ser indefinida, ni que la evidencia no se basa en estudios con un gran número de pacientes. Por otra parte, hay que considerar que, en la mayoría de estudios en pacientes con hígado graso sin DM2, la pioglitazona se asocia a un incremento de peso considerable en los pacientes tratados.

### **Ácidos grasos omega 3**

---

Altas dosis de ácidos grasos omega 3 (ácidos grasos poliinsaturados [PUFA]) son eficaces en el tratamiento de la hipertrigliceridemia que a menudo acontece tanto en el HGNA como en la DM2. Los PUFA, tipo n3PUFA, y los ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva, pescado azul, frutos secos y verduras, entre otros) desempeñan un papel protector importante para la prevención y tratamiento de la EHNA; por tanto, los suplementos de n3PUFA en la dieta tienen un efecto protector en el HGNA, aunque su dosis óptima no se conoce. Por el contrario, los n6PUFA (aceite de girasol, algunas semillas y algunos frutos secos [especialmente las nueces]) se asocian con HGNA, de manera que una relación n6PUFA/n3PUFA aumentada podría estar implicada en promover la necroinflamación en estos pacientes.

### **Estrés oxidativo, inflamación y fibrosis**

---

#### **Pentoxifilina**

La pentoxifilina es un fármaco con efecto antifactor de necrosis tumoral y uno de los pocos tratamientos específicos para la hepatitis alcohólica grave. Por este motivo se ha ensayado en pacientes con HGNA. La administración de pentoxifilina se asocia a una mejoría de los niveles de las enzimas hepáticas y también de las alteraciones histológicas

inflamatorias. Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio en fase dos en donde se demuestra que la pentoxifilina mejora la esteatosis y la degeneración hidrópica celular; sin embargo, los cambios globales en cuanto a los parámetros bioquímicos y hallazgos histológicos no fueron significativos en relación con el grupo control. Tampoco se conoce cuál es el mecanismo de acción en estos pacientes, ya que su administración no se asocia a una disminución de los niveles de interleucina 6 ni de factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Se necesitan estudios con un número amplio de pacientes para determinar su verdadera utilidad.

### Vitamina E

La vitamina E, administrada en dosis de 800 mg/día durante 96 semanas, se asocia a mejora de las enzimas hepáticas, de la esteatosis e inflamación en pacientes con HGNA con EHNA, pero no mejora la fibrosis. Estos resultados están en consonancia con los hallazgos de otros estudios previos, aunque no tan extensos. La AASLD recomienda este tratamiento en pacientes con EHNA, sin DM y ausencia de enfermedad hepática avanzada. No debe administrarse en personas que tomen anticoagulantes, estrógenos o con algún riesgo de trombosis. Tampoco se conocen bien los riesgos y beneficios de la administración prolongada de vitamina E. Por tanto, su

indicación debería ser en pacientes con EHNA confirmada por biopsia, con control estricto por la posibilidad de efectos adversos y teniéndola que retirar si aparece cualquier otra enfermedad. Por otro lado, no se debe prolongar su administración si en una biopsia de seguimiento (12-18 meses) no hay mejoría clara de los parámetros histológicos.

### CONCLUSIONES

La percepción de que el HGNA es una patología benigna está cambiando rápidamente. Los médicos que manejan a pacientes con HGNA tienen que ser conscientes de que se asocia a un mayor riesgo de desarrollar DM2, a un mal control glucémico y un mayor riesgo de ECV y ERC. Debido a la relación entre el HGNA, la DM2 y las complicaciones vasculares, se necesita una vigilancia muy cuidadosa de estos pacientes a través de las pruebas de función hepática, pruebas de imagen y elastográficas y marcadores serológicos de fibrosis hepática. El estudio del HGNA se debe incluir en la evaluación rutinaria de los pacientes con DM2 de la misma manera que la búsqueda de las complicaciones microvasculares y la ECV. Para ello, es necesario tratar cuidadosamente los factores de riesgo cardiometabólico y, a la vez, monitorizar las posibles complicaciones tanto hepáticas como cardiovasculares y renales.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
2. Caballería L, Pera G, Auladell MA, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:24-32.
3. Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, et al. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocrine Reviews* 2013;34:84-129.
4. Targher G, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:483-95.
5. Krishnan B, Babu S, Walker J, et al. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2013;4:51-63.
6. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59:1174-97.
7. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
8. Caballería L, Saló J, Berzigotti A, et al. Hígado graso no alcohólico. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol* 2014;37:372-83.
9. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2119-21.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-23.