



EDITORIAL

Esteatohepatitis no alcohólica y diabetes



Nonalcoholic steatohepatitis and diabetes

Juan Caballeria^{a,*} y Llorenç Caballeria^b

^a Unidad de Hepatología, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España

^b Unitat de Suport a la Recerca (USR) Metropolitana Nord, Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España

El hígado graso no alcohólico (HGNA), o enfermedad hepática por depósito de grasa, es actualmente la causa más frecuente de enfermedad hepática, de manera que la presenta alrededor del 30% de la población adulta¹. Aunque en muchos casos es benigna, en un porcentaje creciente puede progresar a esteatohepatitis con un mayor o menor grado de fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular, aumentando también el número de pacientes con esta etiología sometidos a trasplante hepático². La prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica es difícil de establecer, porque por un lado la mayoría de los pacientes están asintomáticos y por otro depende del método diagnóstico, alteraciones analíticas, pruebas de imagen o biopsia hepática, aunque se estima que es del 1,5% al 3%. El HGNA está íntimamente relacionado con el síndrome metabólico, especialmente con la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 (DM2), de manera que el 90% de los obesos y el 70% de sujetos con DM2 presentan un grado mayor o menor de esteatosis hepática. Asimismo, algunos estudios muestran que hasta un 20% de pacientes con DM2 y pruebas de función hepática normales presentan lesiones histológicas de esteatohepatitis³ y, entre ellos, el 5-7% presentan fibrosis significativa⁴. El aumento de la obesidad y sobrepeso y de la DM2, que afecta al 30% y al 8% de la población respectivamente, hace previsible que la prevalencia de HGNA también vaya en aumento. La relación entre esteatohepatitis no alcohólica y diabetes ha sido objeto de varias revisiones recientes⁵⁻⁷.

Aunque la patogenia del HGNA y su progresión a esteatohepatitis no es del todo conocida, comparte una serie de mecanismos comunes con la DM2, incluyendo alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, resistencia a la insulina y factores genéticos y ambientales⁸. En ambos procesos existe un aumento de la resistencia a la insulina al nivel del hígado, el músculo y el tejido adiposo que da lugar a la secreción de citocinas proinflamatorias. Factores ambientales como la dieta, la vida sedentaria, la composición de la microbiota y la exposición a algunos componentes químicos se asocian a obesidad, DM2 e HGNA. También se han descrito una serie de genes relacionados con un mayor riesgo de desarrollo de esteatohepatitis, algunos de ellos también asociados al riesgo a desarrollar DM2⁹. Entre estos genes destacan adiponutrina y el *transcription factor 7 like 2*, aunque se ha descrito la influencia de genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina, con el metabolismo lipídico, con el estrés oxidativo, con la inflamación y con la fibrosis⁹.

Aparte del mayor riesgo de los pacientes con DM2 a presentar un HGNA, existen evidencias que demuestran que el HGNA puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de DM2. En este sentido un estudio comparando sujetos con HGNA y controles, ambos sin diabetes, mostró una mayor prevalencia de DM2 y síndrome metabólico en los sujetos con HGNA cuando fueron reevaluados al cabo de 11 años¹⁰. Por otra parte, cuando se manifiesta una diabetes en sujetos con resistencia a la insulina y obesidad, la diabetes es un factor independiente de progresión del HGNA y de desarrollo de cirrosis. Por tanto, cuando se estudia la asociación entre DM2 e HGNA no solo hay que considerar la prevalencia de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: caballer@clinic.ub.es (J. Caballeria).

HGNA, sino también la influencia de la diabetes en la progresión a esteatohepatitis. Podría decirse, como lo han definido Loria et al.¹¹, que existe un círculo vicioso entre hígado graso y diabetes. Inicialmente la resistencia a la insulina daría lugar a hígado graso y DM2 en los sujetos predispuestos, y la diabetes a su vez favorecería la progresión de la fibrosis y eventualmente el desarrollo de cirrosis y de carcinoma hepatocelular. Existen evidencias claras que muestran que el HGNA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en pacientes con DM2 y también con diabetes tipo 1¹². También existen algunos datos que muestran que el HGNA puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones a largo plazo de la diabetes, como la retinopatía y la insuficiencia renal, aunque se precisan más estudios al respecto¹³.

En todos los pacientes con DM2, al igual que en los sujetos con otros factores de riesgo, debe descartarse la presencia de esteatosis hepática, intentar establecer el grado de la enfermedad y valorar la derivación del paciente al especialista. Actualmente aún se considera la biopsia hepática como la mejor prueba para el diagnóstico, ya que permite distinguir entre esteatosis simple y esteatohepatitis, establecer el grado de las lesiones y la intensidad de la fibrosis. Sin embargo, la biopsia es una prueba cruenta, no exenta de riesgo, de un coste elevado y con una posibilidad de error de muestra no despreciable. Por todo ello, en los últimos años se han desarrollado una serie de métodos no invasivos, tanto analíticos como pruebas de imagen¹⁴. Entre los métodos analíticos existen diversos índices que combinan parámetros bioquímicos de función hepática con datos clínicos como la edad, el índice de masa corporal, el perímetro abdominal, la presencia de DM2 y/o otros componentes del síndrome metabólico. Entre los métodos radiológicos el más asequible es la ecografía, que permite detectar la presencia de grasa y establecer una gradación semicuantitativa, aunque no permite detectar la presencia de fibrosis, salvo cuando esta es muy avanzada. La resonancia es una técnica más precisa, aunque también más costosa. La elastografía hepática y el *acoustic radiation force impulse* son técnicas que permiten cuantificar la fibrosis. A nivel práctico, y siguiendo las recomendaciones de un grupo de expertos, a todos los pacientes con DM2, especialmente si presentan otros componentes del síndrome metabólico, como obesidad, dislipidemia o hipertensión se les debería efectuar unas pruebas de función hepática y una ecografía abdominal. En el caso de presentar una moderada elevación de transaminasas y/o signos ecográficos de esteatosis, los pacientes deberían ser remitidos al hepatólogo, sobre todo si las alteraciones persisten al cabo de unos meses, después de haberse instaurado cambios en el estilo de vida y un mejor control de la diabetes¹⁵.

Si la patogenia del HGNA y de la DM2 tiene muchos puntos en común, lo mismo sucede con el tratamiento. En ambos procesos los cambios en el estilo de vida, mediante una dieta adecuada y ejercicio físico aeróbico permiten una disminución de peso y una mejoría del hígado graso y un mejor control de la diabetes¹⁶. Por tanto, el cambio en el estilo de vida sería la primera medida terapéutica. El problema es que solo un porcentaje pequeño de pacientes sigue estas recomendaciones, especialmente durante un tiempo prolongado. En la obesidad mórbida la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica consigue una mejoría importante de la esteatosis y de la fibrosis, así como de los niveles de glucemia.

Actualmente aún no existe ningún tratamiento aprobado para la esteatohepatitis no alcohólica. Sin embargo, con el mejor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad se han ido proponiendo nuevos tratamientos, entre los que destacan aquellos que mejoran la resistencia a la insulina, los antioxidantes y los que tienen una acción antifibrogénica^{16,17}. Entre los antidiabéticos la metformina, aunque en algunos estudios mejora el nivel de las enzimas hepáticas y el contenido de grasa en el hígado, no modifica las lesiones histológicas. Los agonistas PPAR-gamma, especialmente la pioglitazona, mejoran la histología hepática, aunque tienen una serie de efectos secundarios como son el aumento de peso, la insuficiencia cardíaca y el riesgo de fracturas, por lo que son fármacos que deben utilizarse con cautela. Más prometedores son los nuevos antidiabéticos, los análogos del péptido 1 semejante al glucagón como liraglutida y exanetida y los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV como la sitagliptina. Los resultados experimentales y los datos clínicos iniciales sugieren que estos fármacos disminuyen la inflamación y la esteatosis hepática^{18,19}. Sin embargo, todavía faltan estudios terapéuticos amplios antes de recomendar estos tratamientos.

Las guías clínicas actuales no recomiendan descartar de manera sistemática la existencia de HGNA en los pacientes diabéticos, a no ser que presenten una elevación de transaminasas o algún otro signo sugestivo de enfermedad hepática. Ello es debido, al menos en parte, a que los métodos de diagnóstico no invasivo no están bien establecidos y a que no existe un tratamiento eficaz. Dado que en muchos casos los pacientes con HGNA están estables y no evolucionan a esteatohepatitis, algunos autores también cuestionan el coste-beneficio de descartar el HGNA de manera rutinaria. Sin embargo, como se ha comentado en los apartados anteriores, la prevalencia de HGNA es muy elevada en los pacientes con DM2, y además ambos procesos se potencian mutuamente, de manera que los pacientes con HGNA, especialmente los obesos, están más predispuestos a desarrollar una DM2, y la DM2 favorece la progresión de las lesiones en el hígado graso. Por otra parte, tanto el HGNA como la DM2 predisponen al desarrollo de complicaciones cardiovasculares. Por todo ello es deseable fomentar la colaboración entre endocrinólogos y hepatólogos en el control de los pacientes con DM2 e hígado graso. Fruto de esta colaboración ha sido la reciente publicación de una guía clínica para el control y tratamiento del hígado graso no alcohólico, que ha sido elaborada conjuntamente por las sociedades europeas para el estudio del hígado (EASL), la diabetes (EASD) y la obesidad (EASO)²⁰.

Bibliografía

1. Caballeria L, Pera G, Auladell MA, Toran P, Muñoz L, Miranda D, 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.
2. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Sem Liver Dis*. 2015;35:221–35.
3. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2231–8.

4. Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Parker R, Koushiappi E, Mann J, Khan S, et al. Severe asymptomatic non-alcoholic fatty liver disease in routine diabetes care: A multidisciplinary team approach. *QJM*. 2014;107:33–41.
5. Pappachan JM, Antonio FA, Edavalath M, Mukherjee A. Non-alcoholic fatty liver disease: A diabetologist's perspective. *Endocrine*. 2014;45:344–53.
6. Bhatt HB, Smith RJ. Fatty liver disease in diabetes mellitus. *Hepato Biliary Surg Nutr*. 2015;4:101–8.
7. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016;65:1096–108, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.2016.001>
8. Saponaro C, Gaggini M, Gastaldelli A. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: Common pathophysiologic mechanisms. *Curr Diab Rep*. 2015;15:607.
9. Anstee QM, Day CP. The genetics of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:645–55.
10. Adams LA, Waters OR, Knuiaman MW, Elliot RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: An eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:861–7.
11. Loria P, Lonardo A, Anania F. Liver and diabetes a vicious circle. *Hepatol Res*. 2013;43:51–64.
12. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, 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.
13. Targher G, Bertolini L, Chonchol M, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*. 2010;53:1341–8.
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehk AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practical guide-line by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55:2005–23.
15. Caballeria L, Saló J, Berzigotti A, Planas R, Vila C, Huertas C, et al. Hígado graso no alcohólico. Documento de posicionamiento de la Sociedad Catalana de Digestología. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37:372–83.
16. Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: A stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:196–205.
17. Gawrieh S, Chalasani N. Pharmacotherapy for nonalcoholic fatty liver disease. *Sem Liver Dis*. 2015;35:338–48.
18. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen VH, Elbrond B, Gough SC, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: Individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:234–42.
19. Arase Y, Kawamura Y, Seko Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Efficacy and safety of sitagliptin therapy for diabetes complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2013;43:1163–8.
20. EASL-EASD-EASO. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016;59:1121–40.