

## PREGUNTA 57

# ¿Existe relación entre el hígado graso y la diabetes mellitus tipo 2?

Pilar Buil Cosiales

Médico de familia. Centro de Salud Azpilagaña. Pamplona (Navarra)

### INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) incluye desde la esteatosis hepática simple (NAFL) hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Esta última puede evolucionar a cirrosis o cáncer hepático.

Se caracteriza por la acumulación de grasa dentro del hepatocito (más de un 5 % del peso del hígado) en varones que consumen menos de 20 gramos o mujeres que consumen menos de 10 gramos de alcohol al día.

Habitualmente, es un hallazgo casual de transaminasas elevadas en un paciente con síndrome metabólico, o en una prueba de imagen solicitada por otro motivo. La normalidad de cualquiera de ellas no descarta el diagnóstico.

El diagnóstico es anatomopatológico, pero se admite el diagnóstico clínico con los siguientes criterios: evidencia de infiltración grasa en el hígado con una técnica de imagen (ecografía o resonancia magnética) o histológica tras excluir el consumo excesivo de alcohol y otras causas de esteatosis (medicamentosas, infecciosas, autoinmunes, hemocromatosis, tiroidea, enfermedad celíaca, etc.).

Se reconoce una relación entre el NAFLD y la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Por una parte, la prevalencia de NAFLD es del 20 % en la población general dependiendo de los métodos diagnósticos utilizados y la población estudiada, y del 50 al 75 % en diabéticos<sup>1,2</sup>. Por otro lado, la prevalencia de DM2 entre los pacientes con NAFLD oscila entre el 30 y el 80 %, claramente superior a la de la población general<sup>3</sup>.

Un metaanálisis publicado en 2011 que incluyó un total de 15 estudios prospectivos con diagnóstico enzimático, ecográfico o histológico encontró al comparar el quintil superior con el inferior una

odds ratio (OR) de DM2 incidente de 1,95 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,63-2,33) para GOT y de 2,71 (IC del 95 %: 2,30-3,20) para GGTo de 3,51 (IC del 95 %: 2,28 a 5,41) con el diagnóstico ecográfico o histológico tras ajustar por múltiples factores de riesgo<sup>4</sup>. Por ello parece que, cronológicamente, los depósitos de grasa en el hígado preceden al desarrollo de la DM2, aunque no se conoce claramente el mecanismo<sup>5</sup>. El acúmulo de grasa en el hígado por una disminución de la capacidad del tejido subcutáneo de almacenar grasa o por haber saturado su capacidad de almacenar podría explicar este exceso de grasa en el hígado, y la grasa ectópica interfiere con el metabolismo de la insulina, con lo que provoca hiperglucemia<sup>6</sup>. En el otro sentido, la resistencia a la insulina parece desempeñar también un importante papel en el desarrollo de la esteatosis hepática: la hiperinsulinemia eleva los niveles de ácidos grasos y estos aumentan la producción de triglicéridos; además, la hiperinsulinemia crónica incrementa la lipogénesis hepática y ambos factores promueven los depósitos grasos en el hígado<sup>7</sup>. Un estudio prospectivo con ecografías encontró una OR de 4 para las mujeres (IC del 95 %: 2,36-6,08) y de 11,20 para los hombres (IC del 95 %: 4,85-25,87) de desarrollar esteatosis en aquellos pacientes con síndrome metabólico<sup>8</sup>.

Por otro lado, los pacientes con DM2 y NAFLD tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que los que no tienen NAFLD. En un estudio con casi 3000 pacientes ambulatorios con DM2, la presencia de enfermedad cardiovascular fue superior en los pacientes con NAFLD que en aquellos que no lo tenían ( $p < 0,001$ )<sup>9</sup>, y la enfermedad cardiovascular fue la principal causa de muerte en estos pacientes (incluso en los pacientes con NASH)<sup>4</sup>.

Dada la baja sensibilidad de la analítica y el alto coste del diagnóstico por imagen, se han propuesto varios índices para que nos ayuden a sospechar un NAFLD en pacientes con DM2 con un AUROC

de 0,85 tanto para el *Fatty Liver Index* como para el *Liver Fat Score*. Este último incluye en su cálculo la presencia de síndrome metabólico o DM2.

La historia natural del NAFLD depende del estadio. Mientras que la NAFL generalmente es benigna, la NASH puede evolucionar a cirrosis y cáncer hepático. Un 25-30 % evoluciona de una a otra. La DM2, de nuevo, se asocia con una mayor progresión de la enfermedad a NASH, cirrosis hepática y cáncer hepático. Un análisis multivariante encontró que la DM2 está independientemente asociada a la cirrosis criptogenética y el cáncer hepático con una OR de 3,67 (IC del 95 %: 1,2-11,3)<sup>11</sup>. La única forma de conocer si existe fibrosis es la biopsia hepática, pero es un procedimiento caro y cruento con importante morbilidad y mortalidad. Se intenta encontrar criterios que identifiquen a aquellos individuos con mayor riesgo. El síndrome metabólico, presente en muchos pacientes con DM2, es el mayor predictor de evolución a cirrosis, y la mayoría de los autores<sup>11,12</sup> lo valoran como una indicación de biopsia cuando las transaminasas altas son persistentes. Se han estudiado otros métodos, como el *NAFLD Fibrosis Score* basado en la edad, BMI, hiperglucemia, recuento de plaquetas, albúmina, razón GOT/GPT. Un metaanálisis de 13 estudios con 3064 pacientes encontró un AUROC de 0,854. Un estudio reciente<sup>13</sup> comparó este índice con uno nuevo en pacientes con diabetes mellitus (DM) y halló mejores resultados (AUROC de 0,80 frente a 0,76;  $p < 0,05$ ).

Aumentan las evidencias de la relación entre el NAFLD y la resistencia a la insulina en varios estudios realizados con medidas dietéticas y con fármacos sensibilizadores a la insulina.

Un metaanálisis sobre el tratamiento del NAFLD encontró ocho ensayos clínicos; de ellos, cuatro con histología. Se concluyó que una pérdida de peso del 5 % disminuye el riesgo de esteatosis y un 7 % el grado de actividad, pero sin cambios en la fibrosis. El ejercicio físico solo mejoró la esteatosis en la resonancia magnética, pero en el único estudio con biopsia no mejoró la histología<sup>14</sup>.

Un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos que comparaban pioglitazonas con placebo y que incluía a casi 350 pacientes concluyó que esta disminuye la esteatosis con una OR de 3,39 (IC del 95 %: 2,19-5,25) y la inflamación con una OR de 2,58 (IC del 95 %: 1,68-3,97), pero no la fibrosis (OR: 1,57 [IC del 95 %: 0,98-2,51]). Solo uno de estos estudios incluía a pacientes con DM2 o intolerancia a la insulina<sup>15</sup>.

La metformina no parece alterar el curso del NAFLD.

Las guías de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) no recomiendan el criba-

do de esta patología aunque tengamos otra enfermedad asociada como la DM2 y la obesidad, debido a la poca fiabilidad del método diagnóstico y a la incertidumbre de los tratamientos, así como al escaso conocimiento de las ventajas que un diagnóstico precoz pueda proporcionar<sup>12</sup>.

## VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

Hay un volumen importante de estudios transversales que relacionan la DM2 con el NAFLD.

También hay bastantes estudios prospectivos que avalan que el NAFLD es un factor de riesgo de DM2: una revisión narrativa<sup>16</sup> y un metaanálisis recogen la mayoría de ellos<sup>4</sup> y su relación en su evolución, tanto con mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con DM y NAFLD<sup>9</sup> como en una peor evolución del NAFLD en los pacientes diabéticos<sup>11</sup>.

La American Diabetes Association (ADA) recoge esta entidad como una comorbilidad de la DM<sup>17</sup>.

Se han realizado pocos ensayos clínicos de tratamiento, tanto con intervención en cambio de estilos de vida como con fármacos, y muy raramente se han efectuado biopsias antes y después del tratamiento; además, los estudios que hay son en su mayoría de pequeño tamaño y de corta duración. No están realizados específicamente en pacientes diabéticos.

No hay estudios que evalúen las ventajas de un diagnóstico precoz.

## APLICABILIDAD

De acuerdo con la evidencia y las recomendaciones de los expertos, aunque no debemos realizar el cribado en pacientes con DM2, sí debemos estar atentos a cualquier dato que nos haga sospechar que el paciente tenga NAFLD a fin de intensificar nuestro tratamiento, ya que conocemos que la DM2 es un factor predictor de mala evolución tanto de NAFLD a NASH como de esta a cirrosis o cáncer hepático.

## CONSISTENCIA

La relación entre el NAFLD y la DM2 es bastante consistente en todos los estudios.

Los estudios de tratamiento son de pequeño tamaño y de corto seguimiento.

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	La pérdida de peso generalmente reduce la esteatosis hepática
1-	Se precisa una pérdida de alrededor del 5 % para mejorar la esteatosis, pero parece necesitarse un pérdida de alrededor del 10 % para mejorar la necrosis
2+	El ejercicio solo puede reducir la esteatosis, pero desconocemos el efecto sobre la histología hepática
2++	Existe una relación bidireccional entre la DM y el NAFLD
2+	La DM aumenta el riesgo de evolución de NAFLD a NASH, cirrosis o cáncer hepático
1+	La pioglitazona mejora la evolución de la NASH
Grado de recomendación	Recomendación
B	No se recomienda el cribado para esta patología, aunque tengamos otra enfermedad asociada como la DM tipo 2 y la obesidad <sup>12</sup>
B	No se aconseja la realización de biopsias hepáticas de forma sistemática
C	Se sugiere valorar la biopsia hepática en pacientes con síndrome metabólico y con DM con <i>Fibrosis Score</i> entre el 0,023 y el 0,85 % <sup>13</sup>
A	Se recomienda una pérdida de peso de al menos un 5 % <sup>12</sup>
C	Se puede recomendar la pioglitazona en aquellos pacientes que no presenten contraindicaciones para esta

DM: diabetes mellitus; NAFLD: hígado graso no alcohólico; NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Vernon G, Baranova A, Younossi M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-85.
- Leite N, Villela-Nogueira A, Cardoso CR, Sales GF. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20:8377-92.
- Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(3):262-5.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive test for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
- Byrne C, Targher G. Ectopic fat, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. Implications for cardiovascular disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2014;34:1155-61.
- Sattar N, Gill J. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC Med* 2014;12:123.
- Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005;172(7):899-905.
- Hamaguchi K, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722-8.
- Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini B, Brunello F, Carucci, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-40.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30(5):1212-8.
- Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World J Gastroenterol* 2014;10:12956-80.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine J E, Diehl A M, Brunt E, Cusi K, 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. *AASLD Practice Guideline. Hepatology* 2012;55:2005-23.
- Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care* 2015;38:1347-55.
- Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatment on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD):

a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabetologia* 2012;55:885-904.

15. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:66-75.
16. Targher G, Byrne C. Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:483-95.
17. American Diabetes Association. Initial evaluation and diabetes management planning. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S17-9.