PREGUNTA 59:

¿EXISTE RELACIÓN ENTRE EL HÍGADO GRASO Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2?

AUTORES

- Pilar Buil Cosiales *Centro de salud Azpilagaña. Pamplona (Navarra).*
- Noelia Fernández Brufal *Centro de salud San Fermín. Elche (Alicante)*

Marzo 2021 (Última revisión)

INTRODUCCIÓN

EL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFLD) INCLUYE DESDE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA SIMPLE (NAFL) A 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.

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 (ECO o RMN) o histológica tras excluir el consumo excesivo de alcohol y otras causas de esteatosis (medicamentos, infecciones, autoinmunes, hemocromatosis, tiroidea, enfermedad celiaca) [1]; con frecuencia es un hallazgo casual.

Se reconoce una relación entre la NAFLD y la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La prevalencia de NAFLD es del 20 % en la población general, dependiendo de los métodos diagnósticos utilizados y la población estudiada, y del 55,5 % (IC del 95 %: 47,3-63,7) en pacientes con DM2, siendo más elevada en Europa (68 %, IC del 95 %: 62,1-73,0)[2]. Por otro lado, la prevalencia de DM2 entre los pacientes con NAFLD oscila entre el 30 y el 80 %, claramente superior a la encontrada en población general[3]. Un estudio prospectivo con ecografías encontró una *odds ratio* (OR) de 4 (IC del 95 %: 2,36-6,08) y de 11,20 (IC del 95 %: 4,85-25,87) de desarrollar esteatosis en aquellos pacientes con síndrome metabólico para las mujeres y para los hombres, respectivamente[3].

Un metaanálisis, con análisis de sesgo, publicado en 2019[1] que incluyó un total de 20 estudios prospectivos con diagnóstico enzimático, por imagen o histológico, halló al comparar el quintil superior con el inferior una OR de DM2 incidente de 2,17 (IC del 95 %: 1,77-2,65). Aumenta este riesgo al aumentar el grado de esteatosis en las pruebas de imagen, las escalas, o por las cifras de transaminasas[4,5]. Parece, por ello, que cronológicamente los depósitos de grasa en el hígado preceden al desarrollo de la DM2 aunque no se conoce claramente el mecanismo. Se sabe también que la resistencia a la insulina es fundamental en la fisiopatología de la NAFLD[6].

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 3.000 pacientes ambulatorios con DM2 la presencia de enfermedad cardiovascular fue superior en los pacientes con NAFLD que en aquellos que no lo tenían ($p < 0,001$)[3], siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa de muerte en estos pacientes, incluso en los

pacientes con NASH[3].

La historia natural de la NAFLD depende del estadio. Mientras la NAFL generalmente es benigna, la NASH puede evolucionar a cirrosis y cáncer hepático. Entre el 25 y el 30 % evolucionan de una a otra. La DM2, de nuevo, se asocia con una mayor progresión de la enfermedad a NASH, cirrosis hepática y cáncer hepático[3]. Un metaanálisis encontró un HR de 2,25 (IC del 95 %: 1,83 a 2,76) de desarrollar enfermedad hepática severa o fatal para los participantes con diabetes[7].

El método diagnóstico de referencia es la biopsia hepática[8], limitada por sus severas complicaciones. Los métodos no invasivos de diagnóstico incluyen, además de pruebas de imagen, índices de esteatosis e índices de fibrosis hepática que, por su bajo coste, son útiles en la evaluación inicial del paciente. Los primeros incluyen cinco índices:*Steatotest, Fatty liver index* (FLI), *NAFLD liver fat score* que contempla la DM2 como variable (estos tres han sido validados externamente en la población general y obesidad; sus puntuaciones se asocian con la resistencia a la insulina), *Lipid accumulation product y Hepatic steatosis index.* Entre los índices de fibrosis se encuentra el *NAFLD fibrosis score* (NFS), el mejor validado para identificar pacientes con enfermedad severa a los que practicar biopsia y, por su alto VPP, seleccionar a los pacientes a los que se les puede hacer un seguimiento en atención primaria (un resultado inferior a –1,455 prácticamente nos descarta la fibrosis y un resultado superior a 0,676 prácticamente nos la confirma sin necesidad de biopsia) [9]; el FIB-4 y el *Enhanced liver fibrosis panel* (ELF). Su uso debe ser individualizado y no se pueden generalizar como herramientas de cribado actualmente[10].

Aumentan las evidencias de la asociación entre la DM2 y la NAFLD varios estudios realizados con medidas dietéticas y con fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes, que mejoran el pronóstico de esta enfermedad.

Un metaanálisis sobre tratamiento de NAFLD encontró ocho ensayos clínicos, de ellos cuatro con histología, 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 RM, pero en el único estudio con biopsia no mejoró la histología [3].

Un meta-análisis de cuatro ensayos clínicos que comparaban pioglitazona con placebo y que incluía 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 2,58 (IC del 95 %: 1,68–3,97), pero no la fibrosis (OR: 1,57 [IC del 95 %: 0,98-2,51])[3]. Un metaanálisis posterior con ocho ensayos clínicos en pacientes con NASH encontró mejoría de la fibrosis avanzada (OR 3,15: 1,25-7,97), la resolución de la NASH (OR 3,22, 2,17-4,79) [12]. La vitamina E y la liraglutida[13] también han demostrado mejorar la histología, pero todavía los estudios son escasos. Por otro lado, otros GLP-1 y SLGT-2 han encontrado mejoría en transaminasas y pruebas de imagen, pero sin pruebas histológicas[14].

Las guías de la asociación americana para el estudio de las enfermedades del hígado no recomiendan el cribado de esta patología aunque se tenga otra enfermedad asociada como la DM2 y la obesidad, debido a la poca fiabilidad del método diagnóstico, a la incertidumbre de los tratamientos y al escaso conocimiento de las ventajas que un diagnóstico precoz puedan proporcionar [15]. Sí que recomiendan el cribado de fibrosis en aquellos con diagnóstico de NAFLD[8, 11, 15].

La ADA recoge esta entidad como una comorbilidad de la diabetes [16].

VOLUMEN DE EVIDENCIAS

Hay un volumen importante de estudios transversales que relacionan la DM2 con la NAFLD. También hay bastantes estudios prospectivos que avalan que la NAFLD es un factor de riesgo de DM2, así como en una

peor evolución de la NAFLD en los pacientes con diabetes.

Pocos ensayos clínicos se han realizado del tratamiento tanto con intervención en cambio de estilos de vida como con fármacos, y muy raramente han realizado biopsia pre y postratamiento, además estos son en su mayoría de tamaño reducidoy de corta duración. No están realizados específicamente en pacientes con diabetes.

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

APLICABILIDAD

Dada la evidencia y las recomendaciones de los expertos, aunque no se debe realizar cribado en pacientes con DM2, sí se debe estar atento a cualquier dato que haga sospechar que un paciente tenga NAFLD, para intensificar el tratamiento tanto en medidas higiénico-dietéticas como en pérdida de peso.

CONSISTENCIA

La relación entre la NAFLD y la DM2 es bastante consistente en todos los estudios, que corresponden a distintas poblaciones, incluida la europea.

RELEVANCIA IMPORTANCIA CLÍNICA

Aunque la mayoría de los pacientes NAFLD no van a evolucionar a enfermedad hepática grave, no se debe olvidar que esto ocurre con más frecuencia en los pacientes con diabetes y en aquellos con mayor grado de esteatosis. Además, la coexistencia de ambas patologías conlleva un mayor riesgo cardiovascular.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Nivel de evidencia	
1+	La pérdida de peso generalmente reduce la esteatosis hepática.
1+	La pioglitazona mejora la evolución de la NASH.
1–	Se necesita una pérdida de alrededor del 5 % para mejorar la esteatosis, pero parece necesitarse un pérdida de alrededor del 10 % para mejorar la necrosis.
2++	Existe una relación bidireccional entre la diabetes y la NAFLD.
2++	La diabetes aumenta el riesgo de evolución de la NAFLD a NASH y fibrosis hepática.
2+	El ejercicio solo puede reducir la esteatosis, pero se desconoce el efecto sobre la histología hepática.
Grado de recomendación	
A	En todos los individuos con enzimas hepáticas persistentemente elevadas se recomienda valorar la presencia de NAFLD, porque NAFLD es la razón principal de las enzimas hepáticas inesperadas elevadas y el aumento del riesgo cardiovascular del paciente.

A	En personas con NAFLD se recomienda el estudio para descartar diabetes.
A	Se recomienda una pérdida de peso de al menos un 5 %.
B	No se recomienda la realización de biopsias hepática de forma sistemática.
C	Se recomienda la solicitud de transaminasas y/o el cálculo de un índice de esteatosis hepática en todos los pacientes con DM2.
C	Se recomienda en el pacientes con DM2 o PREDIABETES con elevación de enzimas hepáticas o ecografía sugestiva de hígado graso que sean evaluados para descartar esteatohepatitis o fibrosis hepática.
C	Se sugiere valorar la biopsia hepática en pacientes con síndrome metabólico y con NFS entre –1,455 y 0,676.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
PubMed	((diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]) OR (diabetes mellitus, type 2[Title/Abstract])) AND (non alcoholic fatty liver[Title/Abstract]) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	Enero 2016-diciembre 2020
PubMed	non alcoholic fatty liver disease[Title]) AND (Guidelines[Title])	Enero 2018-diciembre 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Morrison AE, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ. Causality between non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: A meta-analysis with bias analysis. Liver Int 2019;39(3):557-67.
2. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2019;71(4):793-801.
3. Buil Cosiales, P. Pregunta 57. .Existe relación entre el hígado graso y la diabetes mellitus tipo 2? En: Ezkurra Loiola P, coordinador. Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Badalona. Euromedice, 2017: 232-235. http://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P57.pdf
4. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: A meta-analysis. Diabetes Care 2018;41(2):372-82.
5. Lallukka S, Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2016;30(3):385-95.
6. 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 2020;2020.
7. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based

observational studies. PLoS Med [Internet]. 2020;17(4).

8. NICE. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management. NICE Guidel. 2018 (July 2016).
9. Zhou JH, She ZG, Li HL, Cai JJ. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. World J Gastroenterol. 2019;25(11):1307-26.
10. Aller R, Fernández-Rodríguez C, lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. Gastroenterol Hepatol. 2018;41(5):328-49.
11. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol [Internet]. 2016;64(6):1388-402.
12. Musso G, De Michieli F, Bongiovanni D, Parente R, Framarin L, Leone N, et al. New Pharmacologic Agents That Target Inflammation and Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis–Related Kidney Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(7):972-85.
13. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 2016;387(10019):679-90.
14. Raj H, Durgia H, Palui R, Kamalanathan S, Selvarajan S, Kar SS, et al. SGLT-2 inhibitors in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. World J Diabetes. 2019;10(2):114-32.
15. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57.
16. Care D, Suppl SS. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(January):S40-52.