

Diabetes mellitus y esteatosis hepática

Francisco José Tinahones Madueño

Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga

ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y ESTEATOHEPATITIS

La esteatosis hepática no alcohólica o hígado graso (NAFLD) es un trastorno común que se caracteriza por acumulación de grasa dentro del hepatocito en sujetos que no consumen excesiva cantidad de alcohol (< 10 g al día para las mujeres, < 20 g al día para los hombres), y, por definición, al menos el 5 % del peso del hígado se ha de deber a la acumulación de grasa. La simple esteatosis es una enfermedad benigna, pero un porcentaje importante de pacientes desarrolla esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

La NASH se describió por primera vez en 1981 como una enfermedad anecdótica, y ha pasado a ser la causa más común de enfermedad hepática crónica incidente al final de la década actual. Este incremento tan espectacular se relaciona directamente con el aumento de las enfermedades metabólicas en las últimas décadas, ya que tanto la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) han doblado su prevalencia en los últimos 20 años en nuestro entorno. La NASH se caracteriza por inflamación y daño en el hepatocito, y esta situación puede desembocar en fibrosis y cirrosis¹. Varios estudios retrospectivos han mostrado que el 25-30 % de los pacientes con NASH tiene una fibrosis avanzada, incluyendo un 10-15 % con criterios de cirrosis².

La prevalencia de NAFLD y NASH es del 20 y el 3 % en la población general, respectivamente³. En los obesos la prevalencia de NAFLD puede llegar a ser del 75 %⁴, en diabéticos la prevalencia de NAFLD está en un 50-75 % y en obesos mórbidos algunas series han encontrado una prevalencia de NASH cercana al 40 %⁵. La DM2 también incrementa el riesgo de NASH en 2,6 veces⁶. Y al revés, la prevalencia de diabetes en pacientes con NAFLD oscila según las series entre un 30 y un 80 %, la de obesidad entre el 40 y el 90 % y la del hipertrigliceridemia entre el 20 y el 90 %⁷. Aunque las tres condiciones están asociadas con el desarrollo de NAFLD, también es probable que cuando se elevan las enzimas hepáti-

cas en la NAFLD este hecho tenga relación con el desarrollo de la DM2, puesto que la grasa ectópica en las células del hígado puede conducir a la resistencia a la insulina hepática⁸.

Por otro lado, en un gran estudio con 3.000 pacientes ambulatorios con DM2, la prevalencia de enfermedad coronaria, cerebrovascular y enfermedad vascular periférica fue significativamente mayor en los pacientes con NAFLD que en aquellos en los que el hígado graso está ausente en la ecografía⁹.

¿CUÁL ES LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA?

La causa inicial es, como hemos dicho anteriormente, la acumulación de grasa dentro del hepatocito. Hay un gran número de mecanismos que producen este acúmulo. La grasa en el hígado puede proceder de tres fuentes: ingesta, síntesis *de novo* y los ácidos grasos no esterificados procedentes de los depósitos grasos (NEFA).

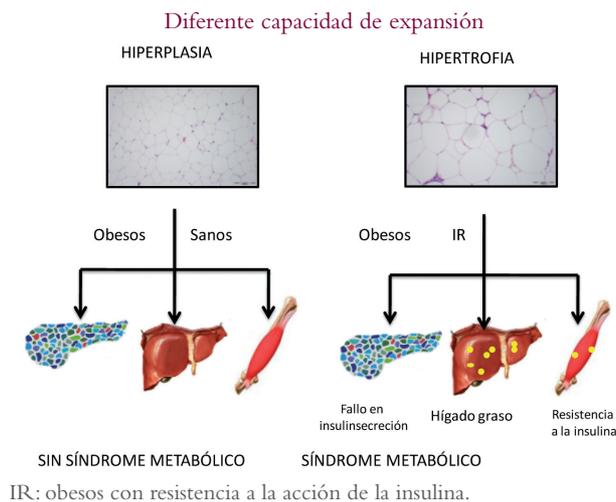
Es conocido que dietas muy ricas en grasas pueden conducir a esteatosis hepática, pero los NEFA son la principal fuente de grasa en el acúmulo de esta en el hígado. Se ha estudiado la procedencia de esa grasa ectópica en el hígado y se ha estimado que el 60 % proviene de los NEFA, el 34 % de incremento de la lipogénesis *de novo* y solo un 14 % de la grasa de la dieta¹⁰.

La resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en este incremento de la llegada de NEFA al hígado. Se ha demostrado que la NAFLD está relacionada con la resistencia a la insulina en los adipocitos y el hígado; además, los sujetos con NAFLD tienen alterada la capacidad de la insulina de suprimir la producción hepática de glucosa y la lipólisis.

Existe en el momento actual una teoría que centra la causa del acúmulo de grasa ectópica en la insuficiencia del tejido adiposo para seguir almacenando grasa. El tejido adiposo pierde la capacidad de hiperplasiarse a partir de células mul-

tipotentes del estroma y, por tanto, para responder al exceso de grasa de la ingesta no queda otro mecanismo que hipertrofiarse, pero este mecanismo se vuelve pronto insuficiente. Esta incapacidad hace que se acumule en otros tejidos, y este acúmulo en tejidos no grasos se acompañaría de resistencia a la insulina en ellos. Tanto la obesidad extrema como la lipodistrofia son dos caras de la misma moneda: algunos sujetos obesos agotan su capacidad de almacenar grasa en su tejido adiposo y pasan a almacenarla en tejidos ectópicos, y en la lipodistrofia hay una atrofia del tejido adiposo que lo imposibilita y que obliga a depositar la grasa también en tejidos no grasos (fundamentalmente en el hígado). Esta teoría explicaría por qué existen obesos extremos que no tienen ni resistencia a la insulina ni hígado graso, y es porque el tejido adiposo de estos sujetos no ha agotado su capacidad para almacenar energía (figura 1).

Figura 1. Muestra de la diferente capacidad de expansión del tejido adiposo. Mientras el tejido graso pueda hiperplasiarse no aparecen alteraciones metabólicas. Cuando se hipertrofia es porque se ha agotado su capacidad, y la grasa se deposita en tejidos no grasos



¿CÓMO Y POR QUÉ LOS SUJETOS CON ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA PASAN A TENER ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA?

No está claro por qué entre el 25 y el 30 % de los pacientes con NAFLD pueden desarrollar NASH.

Hay dos teorías para explicar el proceso que conduce a inflamación y necrosis en la NASH. Una primera teoría es que la acumulación de grasa en el hígado provoca directamente inflamación y la segunda es que la inflamación se genera por el estrés oxidativo causado por agentes tóxicos endógenos.

Inflamación y acúmulo de grasa en el hígado

Hay una gran evidencia que soporta la idea de que el acúmulo de grasa en el hígado causa inflamación crónica directamente. Un factor crucial es el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células B activadas (NF- κ B). En modelos animales se ha demostrado que una dieta alta en grasas provoca un incremento en la NAFLD, y esta se acompaña de un incremento de la expresión de NF- κ B en el hígado¹¹. Este factor de transcripción también conduce a la activación de células de Kupffer y macrófagos dentro del tejido, los cuales podrían iniciar el proceso inflamatorio. El NF- κ B activa la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF α), y este último podría ser un importante catalizador del efecto de NF- κ B. Además, se ha visto un incremento de la expresión del receptor TNF α en pacientes con NASH comparados con pacientes con NAFLD. Un dato importante es que para desarrollar modelos experimentales de NASH hace falta que el receptor de TNF α esté íntegro, y además, en modelos animales de NASH, los anticuerpos que neutralizan TNF α mejoran la NASH. Otro factor que podría estar involucrado en el proceso es la adiponectina, molécula que incrementa la sensibilidad a la insulina. Se ha descrito un descenso de adiponectina en pacientes con NAFLD y NASH ajustados por índice de masa corporal (IMC) con respecto a controles sin patología hepática. Asimismo, se ha encontrado que los niveles de adiponectina se correlacionan negativamente con la grasa del hígado, y, por último, otra evidencia más es que, cuando se interviene con estrategias terapéuticas que incrementan la adiponectina (como la pérdida de peso, la cirugía bariátrica o la pioglitazona), mejora la NAFLD¹².

Esteatohepatitis no alcohólica y estrés oxidativo

Otra segunda teoría defiende el estrés oxidativo como factor principal para este paso. Los pacientes con NASH tienen incrementados los niveles de estrés oxidativo cuando los comparamos con aquellos que tienen solo esteatosis¹³. Se han propuesto tres mecanismos como contribución a la generación de toxinas endógenas: el incremento de insulina, la peroxidación lipídica y el contenido de hierro:

- La insulina puede dañar el hígado directa o indirectamente. La acción directa es por la capacidad de la insulina de generar estrés oxidativo y conducir a la muerte celular o apoptosis, y la acción indirecta estaría relacionada con que la resistencia a la insulina contribuye a incrementar la acumulación de grasa en el hígado. Estos hechos pueden explicar la observación de que los pacientes diabéticos con NAFLD presentan peor pronóstico¹⁴.

- El incremento de los NEFA es capaz de generar estrés oxidativo y peroxidación lipídica. Además, los NEFA en el hepatocito estimulan la catepsina B, que activa la ruta de NF- κ B incrementando la secreción de TNF α , y, por otro lado, la catepsina B activa la vía de las caspasas poniendo en marcha mecanismos apoptóticos.
- El papel del hierro como un prooxidante en la NASH no está claro. Los pacientes con NAFLD tienen un incremento en los niveles de ferritina y la relación entre hierro en hígado y resistencia a la insulina se ha constatado¹⁵. Sin embargo, no hay evidencia actual que relacione la sobrecarga de hierro con NAFLD.

Al final estamos hablando de mecanismos parecidos a la génesis de otras enfermedades metabólicas. Inflamación e incremento del estrés oxidativo se han postulado como los mecanismos que conducen a la resistencia a la insulina. El TNF α y la interleucina 6, como representantes del estado inflamatorio, se ligan a resistencia a la insulina, y se conocen los mecanismos últimos a través de los cuales la activación del receptor celular de estas dos moléculas provoca una alteración de la funcionalidad del receptor de insulina.

¿QUÉ PERSPECTIVAS DE FUTURO EXISTEN EN EL TRATAMIENTO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA?

Tal y como se ha comentado previamente, la fisiopatología fundamental relacionada con la NASH es la resistencia insulínica y la acumulación de grasa en el hepatocito; por ello, la búsqueda farmacológica debe incidir en medidas que actúen sobre estos dos mecanismos causales. Múltiples tratamientos se han probado para el manejo de la NASH, pero en el momento actual se considera que el mejor tratamiento es, fundamentalmente, la pérdida de peso.

La pérdida de peso es la medida más eficaz en el tratamiento de la NASH, ya que disminuye la resistencia insulínica y mejora la esteatosis hepática. Múltiples evidencias demuestran la eficacia de esta pérdida de peso (un 10 % de pérdida de peso está asociada a una reducción importante de los niveles de transaminasas); la implementación de modificaciones en los estilos de vida en pacientes con sobrepeso y NASH produce una importante mejora en el tejido hepático (un descenso de tres puntos en el IMC provoca una normalización de las enzimas hepáticas). Pero también la actividad física sola o en combinación con un descenso ligero de peso (3 %) es efectiva en mejorar la sensibilidad insulínica y en mejorar clínicamente la NASH¹⁶.

La cirugía bariátrica, además de mejorar las comorbilidades asociadas a la obesidad mórbida (DM2, hipertensión arterial, dislipemia, apnea obstructiva del sueño, etc.), parece tener un efecto muy positivo sobre la NASH, según los datos recientemente publicados de pacientes con un seguimiento de hasta 18–24 meses. Estos estudios han demostrado tras la cirugía bariátrica una resolución de la esteatosis en un 91,6 % de los pacientes, mejorando la esteatohepatitis y la fibrosis en el 81,3 y el 65,5 %, respectivamente, y produciendo la resolución de la NASH en un 69,5 %. Los efectos de la cirugía bariátrica y la posterior pérdida de peso (pérdida media de 50 kg) evaluada mediante biopsia hepática han llevado a una considerable mejoría en la prevalencia de esteatosis (del 90 % preoperatoriamente al 2,9 % posoperatoriamente), balonización hepatocelular (del 58,9 % preoperatoriamente al 0 % posoperatoriamente) y fibrosis (del 50 % preoperatoriamente al 25 % posoperatoriamente)¹⁶.

El uso de orlistat (un fármaco empleado para la pérdida de peso, que reduce la absorción de grasa) se ha asociado a una mejora en los niveles de transaminasas, mejoría ecográfica y mejoría histológica en el tejido hepático.

Otros fármacos que se han utilizado para la NASH han sido estatinas, pentoxifilina, vitamina E, fibratos, losartán, telmisartán y L-carnitina, pero hasta el momento no se puede recomendar la administración de ninguno de ellos¹⁷.

Un fármaco en el que se depositaron inicialmente muchas esperanzas fue la metformina. La metformina pertenece a un grupo de fármacos insulinsensibilizadores denominados biguanidas. Las biguanidas elevan la sensibilidad insulínica mediante activación de la vía de la AMP-K y disminuyen la gluconeogénesis. Asimismo, reducen la absorción intestinal de glucosa y aumentan la captación muscular de glucosa mediada por insulina. Se han realizado múltiples estudios que evalúan la eficacia de la metformina en la NASH, y, aunque varios estudios encontraron inicialmente mejoría en las transaminasas y en la histología hepática, un reciente metaanálisis ha concluido que 6–12 meses de tratamiento con metformina, junto con estilos de vida, no mejora la histología hepática o las transaminasas en comparación con los estilos de vida solo, independientemente de la dosis, la duración del tratamiento o la existencia de DM2, por lo cual la metformina no se considera actualmente un tratamiento útil para la NASH¹⁷.

Las glitazonas han sido los fármacos mejor estudiados hasta la fecha para el tratamiento de la NASH. Las glitazonas son fármacos con actividad PPAR γ que actúan mejorando la utilización de la glucosa circulante en sangre y redistribuyendo la grasa desde las fuentes ectópicas (particularmente

en el hígado) al tejido subcutáneo. Múltiples estudios se han llevado a cabo con pioglitazona en sujetos con NASH. Así, en un estudio con pacientes con NASH sin diabetes, la pioglitazona normalizó las transaminasas y mejoró la histología hepática en la mayoría de los pacientes. En conjunto, la mayoría de los estudios con pioglitazona demuestra mejoría de los niveles de transaminasas, mejoría de la sensibilidad insulínica, mejoría ecográfica y mejoría histológica. El estudio más importante que se ha realizado para evaluar el papel de la pioglitazona en los pacientes con NASH comprobada por biopsia es el estudio PIVENS. En este estudio se aleatorizaron 247 pacientes para recibir 30 mg de pioglitazona al día, 800 UI de vitamina E o placebo durante 96 semanas. La pioglitazona produjo importantes reducciones en esteatosis, inflamación y balonización intracelular, así como mejoría en resistencia insulínica y enzimas hepáticas. Además, una mayor proporción de pacientes que recibía pioglitazona (47 %) frente a placebo (21 %) tuvo una completa resolución de la esteatohepatitis en la biopsia final¹⁸.

Las evidencias recopiladas en estudios no controlados y en modelos animales sugieren que los fármacos con acción incretina podrían ser de utilidad para el tratamiento de la NASH. Con el fin de responder a esta área de incertidumbre, se han puesto en marcha diversos ensayos clínicos para evaluar los análogos de péptido similar al glucagón tipo 1 (liraglutida y exenatida) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (sitagliptina) como tratamiento de la NASH¹⁹⁻²³. En general, estos estudios son de una duración mínima de

24 semanas y sus objetivos fundamentales son la evaluación de cambios histológicos (fibrosis, inflamación, esteatosis, etc.) y cambios analíticos (transaminasas, citocinas, HOMA-IR, etc.)²⁴. Solamente cuando estén publicados estos resultados tendremos evidencias suficientes para la recomendación de los fármacos incretínicos como tratamiento de la NASH.

PUNTOS CLAVE

- La esteatosis hepática no alcohólica o hígado graso (NALFD) es un desorden común que se caracteriza por la acumulación de grasa dentro del hepatocito en sujetos que no consumen excesiva cantidad de alcohol, en obesos y diabéticos. La prevalencia puede llegar a más del 75 %.
- No se conoce con certeza por qué entre el 25-30 % de los pacientes con NAFLD pueden desarrollar NASH, una enfermedad que puede llevar a cirrosis y fallo hepático.
- La pérdida de peso es la medida más eficaz en el tratamiento de la NASH, ya que disminuye la resistencia insulínica y mejora la esteatosis hepática. Se ha descrito que con cirugía bariátrica se resuelve la esteatosis en la mayoría de los pacientes y mejora la NASH.
- El fármaco que más evidencias aporta en la mejoría de NALFD y NASH es la pioglitazona. Hay estudios prometedores con inhibidores de DDP4 y análogos de GLP-1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-8.
2. Fassio E, Álvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40:820-6.
3. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a «normal» population—examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:593-7.
4. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.
5. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
6. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
7. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255-62.
8. Sattar N, McConnachie A, Ford I, Gaw A, Cleland SJ, Forouhi NG, et al. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the west of Scotland coronary prevention study: specific elevations in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as a potential contributing factor. *Diabetes* 2007;56:984-91.
9. 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;30:1212-8.
10. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1343-51.
11. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Meléndez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from

- hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nature Med* 2005;11:183-90.
12. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:365-83.
 13. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernández V, Tapia G, Quinones L, et al. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci* 2004;106:261-8.
 14. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:262-5.
 15. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(Suppl 1):S17-29.
 16. Shyangdan D, Clar C, Ghouri N, Henderson R, Gurung T, Preiss D, et al. Insulin sensitizers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2011;15(38):1-110.
 17. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:79-104.
 18. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
 19. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011;31(9):1285-97.
 20. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006;43:173-81.
 21. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008;24:275-86.
 22. Kenny PR, Brady DE, Torres DM, Ragozzino L, Chalasani N, Harrison SA. Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2707-9.
 23. Maiztegui B, Borelli MI, Madrid VG, Del Zotto H, Raschia MA, Francini F, et al. Sitagliptin prevents the development of metabolic and hormonal disturbances, increased beta-cell apoptosis and liver steatosis induced by a fructose-rich diet in normal rats. *Clin Sci (Lond)* 2011;120:73-80.
 24. <http://clinicaltrials.gov/> (último acceso 25/11/2011).