

Interacciones de NAFLD/NASH con DM2 y otras comorbilidades

Ana M.^a Cebrián Cuenca

Médica de familia del Centro de Salud Cartagena Casco, Cartagena (Murcia)

RESUMEN

La prevalencia de enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD/NASH) está aumentando mundialmente y, con ella, la carga sanitaria mundial. La NAFLD/NASH aumenta significativamente la incidencia de múltiples complicaciones extrahepáticas como la DM2, la ECV, la ERC y algunas neoplasias extrahepáticas. Los pacientes con NAFLD/NASH tienen un 64% de riesgo de ECV, y la incidencia de ECV es proporcional a la gravedad de la NAFLD/NASH. Los pacientes con NAFLD/NASH también desarrollan aterosclerosis coronaria, alteraciones miocárdicas y arritmias, que aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca. La NAFLD/NASH también aumenta significativamente el riesgo de cánceres extrahepáticos como los tumores colorrectales, el cáncer gástrico, el cáncer de páncreas, el cáncer de útero y el cáncer de mama, así como la incidencia de depresión. En este artículo se repasa todo lo anterior, haciendo especial hincapié en su relación con la diabetes.

Palabras clave: esteatosis hepática, hígado graso, comorbilidad, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática (hígado graso) es una de las enfermedades hepáticas crónicas más prevalentes en todo el mundo. Afecta a un cuarto de la población mundial, y se prevé que se convierta en la principal causa de trasplante de hígado en 2030, lo que supone una carga importante para la salud mundial. La enfermedad de hígado graso se clasifica en dos formas: enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol y el hígado graso/esteatohepatitis no asociada al alcohol (NAFLD/NASH). Mientras que la enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol se define por la presencia de esteatosis hepática asociada a un consumo significativo de alcohol, NAFLD es un término genérico que incluye una serie de enfermedades hepáticas con diferentes grados de lesión y la consiguiente fibrosis. Se denomina NASH a la esteatosis hepática cuando la composición de grasa ocupa el 5-10 % del peso del hígado. La NASH puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). Alrededor del 20 % de los pacientes con NAFL desarrollan NASH, y más del 40 % de los pacientes con NASH progresan a fibrosis. Sin embargo, el CHC también puede desarrollarse sin cirrosis.¹⁻⁵

FASES DE LA NAFL/NASH

Aunque la NAFLD/NASH se desarrolla a ritmos diferentes según los individuos, suele seguir cuatro fases. La **primera fase**

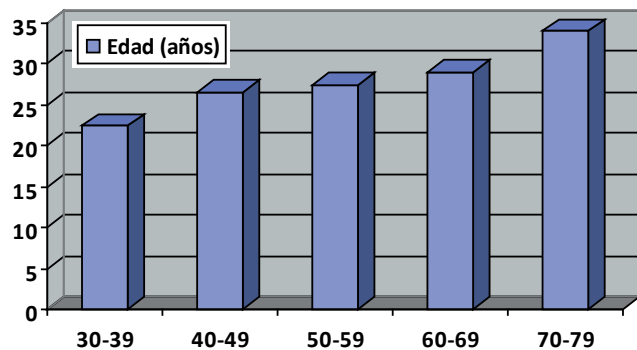
consiste en la acumulación de grasa en el hígado, también conocida como NAFLD. La **segunda fase** se denomina NASH temprana (F0 sin fibrosis y F1 con fibrosis insignificante) y se caracteriza por infiltración grasa e inflamación hepática. El diagnóstico de NASH requiere la presencia de esteatosis, abombamiento e inflamación lobular en la biopsia hepática. Se pueden ver en NASH otros cambios histológicos incluyendo inflamación portal, infiltrados polimorfonucleares, cuerpos de Mallory-Denk, cuerpos apoptóticos, núcleos vacuolados claros, esteatosis microvacuolar y megamitocondrias, aunque no son necesarios para el diagnóstico. La **tercera fase**, conocida como fibrosis (fibrosis avanzada F2 y fibrosis puente F3), está provocada por inflamación y daño hepático, que provocan la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular. La **cuarta fase** es la cirrosis hepática (F4), un estadio grave de la NAFLD/NASH que puede llegar a convertirse en una hepatopatía terminal mortal si no recibe un trasplante.^{5,6}

COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA NAFL/NASH

La prevalencia de NAFLD/NASH es paralela a la edad, al desarrollo de obesidad y a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y varía según el país y el origen étnico. A nivel mundial, se estima que la NAFLD/NASH representa aproximadamente el 25 % de la población general. Para 2030, se espera que este

porcentaje aumente, y la proporción de pacientes con NAFL/NASH en fases terminales será aún mayor.^{7,8} En particular, en los pacientes con DM2, la prevalencia global de NAFL/NASH es dos veces superior a la de la población general, ya que asciende al 55,5 %, y la prevalencia más alta se registró en Europa (68 %). La prevalencia global de NASH entre los pacientes con DM2 es del 37,3 %. Aproximadamente, el 17 % de los pacientes con NAFL/NASH y DM2 han desarrollado fibrosis avanzada. La edad afecta a la incidencia de NAFL/NASH. La edad media de 70-79 años tiene la prevalencia más alta (33,9 %), seguida de la de 60-69 años (28,9 %), 50-59 (27,4 %) y 40-49 (26,5); y 30-39, la prevalencia más baja (22,4 %), como se muestra en la Figura 1.⁷ Un estudio revela que el recambio lipídico, es decir, el equilibrio entre el almacenamiento y la eliminación de lípidos, en el tejido adiposo disminuye con la edad, tanto si se pierde como si se gana peso.⁹ La disminución de la tasa de recambio lipídico se asocia con la resistencia a la insulina, la dislipemia y los trastornos metabólicos que podrían aumentar el riesgo de obesidad, NAFL/NASH y otras enfermedades crónicas.⁹

Figura 1. Porcentaje de distribución de NAFLD/NASH por grupos de edad.



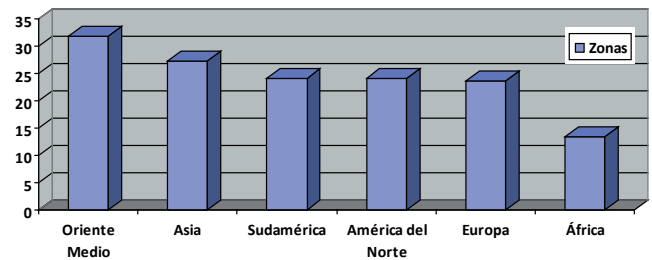
Fuente: Tomada de Younossi *et al.*⁷

La frecuencia y gravedad de la NAFL/NASH varían según la región geográfica y la etnia. En concreto, Oriente Medio es la región con mayor frecuencia de NAFL/NASH (31,8 %), seguida de Asia (27,4 %), Sudamérica (24,1 %), América del Norte (24,1 %) y Europa (23,7 %), mientras que África tenía la prevalencia más baja (13,5 %) (Figura 2). La prevalencia en diferentes regiones está estrechamente relacionada con sus antecedentes genéticos, estilo de vida y situación económica.^{5,7}

La NAFLD/NASH aumenta significativamente la incidencia de múltiples complicaciones extrahepáticas como la DM2, la ECV, la ERC y algunas neoplasias. Los pacientes con NAFLD/NASH tienen un 64 % de riesgo de ECV, y la incidencia de ECV es proporcional a la gravedad de la NAFLD/NASH. Los pacientes con NAFLD/NASH también desarrollan aterosclerosis

coronaria, alteraciones miocárdicas y arritmias, que aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca. La NAFLD/NASH también aumenta significativamente el riesgo de cánceres extrahepáticos como los tumores colorrectales, el cáncer gástrico, el cáncer de páncreas, el cáncer de útero y el cáncer de mama. Por otra parte, también aumenta la incidencia de depresión.¹⁰⁻²⁰

Figura 2. Porcentaje de distribución de NAFLD/NASH por regiones geográficas.



Fuente: Tomada de Younossi *et al.*⁷

En particular, el desarrollo y la progresión de la NAFLD están estrechamente relacionados con la diabetes en relación con la resistencia a la insulina y las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. Un metaanálisis reciente estimó que hasta la mitad de los individuos con NAFLD tienen diabetes y el impacto acumulativo de ambas enfermedades aumenta de forma sinérgica el riesgo de eventos hepáticos y extrahepáticos.⁷ También se ha observado un aumento de 2,2 del riesgo de desarrollar diabetes en pacientes con NAFLD, lo que apoya una relación bidireccional entre ambas enfermedades.²¹ El consenso actual de la American Diabetes Association recomienda que los pacientes con DM2 con elevación de las enzimas hepáticas o hígado graso en la ecografía deben someterse a pruebas de detección de NASH o fibrosis.²²

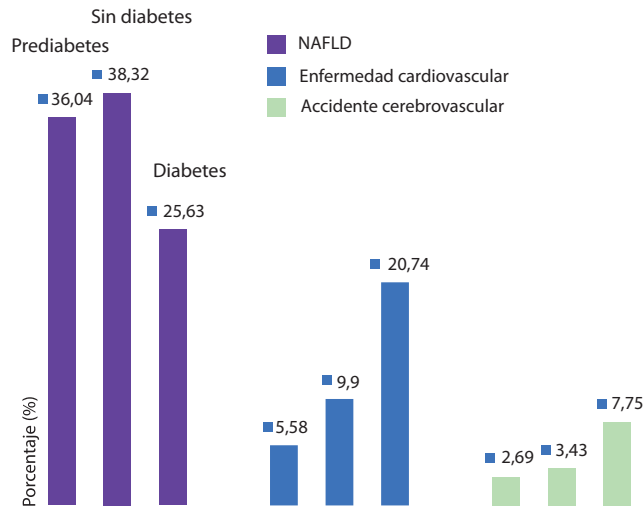
Varios estudios observacionales también han descubierto que la que la presencia de diabetes en la NAFLD aumenta el riesgo de mortalidad cardiovascular en comparación con los pacientes diabéticos sin NAFLD.^{23,24}

Aunque el conocimiento de la diabetes y la NAFLD está bien establecido, la prediabetes es una entidad menos conocida en la NAFLD. La prediabetes, un estado de disfunción, aunque en menor grado, de sensibilidad a la insulina, se asocia con la NAFLD y las complicaciones metabólicas que la acompañan.²⁵

Un estudio examina la prevalencia y el impacto de la prediabetes y la diabetes en pacientes con NAFLD, respecto a sujetos sin diabetes con pacientes reclutados de forma retrospectiva entre 1999-2018 en la NHANES. Se incluyó en el análisis a un total de 32.234 pacientes, de los cuales 13.112 (28,92 %) tenían NAFLD. Un total de 20.139 personas no padecían

NAFLD ni diabetes. De las 13.112 personas con NAFLD, 12.932 tenían medidas de glucemia cuantificadas y, de ellas, 4.661 (36,04 %; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 35,2-36,8) no tenían diabetes, mientras que 4.956 (38,3 %; IC del 95 %, 37,5-39,2) y 3.315 (25,63 %; IC del 95 %, 24,9-26,4) eran pacientes con NAFLD con prediabetes y diabetes, respectivamente (Figura 3).

Figura 3. Porcentaje de NAFLD, enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular.

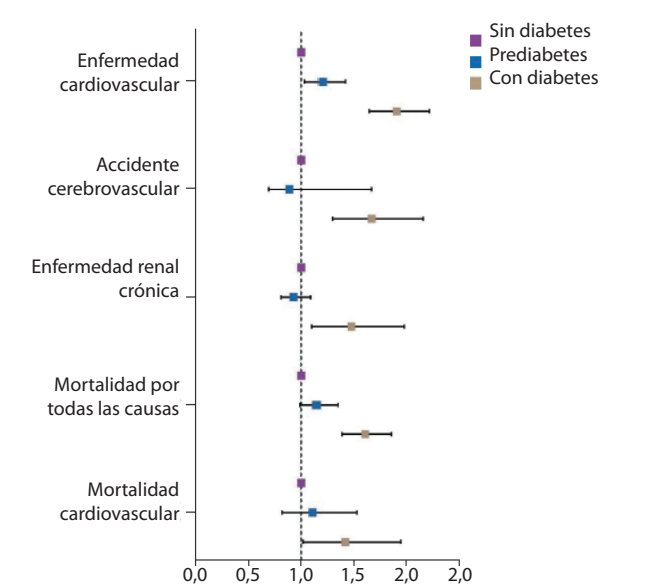


Fuente: Elaboración propia. Adaptada de Ng *et al.*²⁶

En el mismo estudio se realizó un modelo multivariante para examinar el riesgo de ECV, ictus y ERC en pacientes con NAFLD sin diabetes, con prediabetes y diabetes, donde se observa el aumento de forma significativa de la enfermedad cardiovascular, de accidente cerebrovascular, enfermedad renal crónica y mortalidad por todas las causas en paciente con diabetes y el aumento de forma significativa de la enfermedad cardiovascular en personas con prediabetes (Figura 4).

Dado el mayor riesgo de resultados adversos, este estudio destaca la importancia del cribado periódico de la diabetes en la NAFLD y prescribir modificaciones del estilo de vida para reducir la progresión de la enfermedad. Ante la elevada carga cardiovascular, los pacientes con prediabetes y diabetes con NAFLD debemos abordarlos de forma precoz para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad.²⁶

Figura 4. Forrest-plot de los resultados de pacientes con NAFLD en pacientes sin diabetes, prediabetes y diabetes.



Fuente: Adaptada de Ng *et al.*²⁶

Por todo lo señalado anteriormente, es importante diseñar un tratamiento eficaz del síndrome metabólico y programas de *screening* de cáncer para pacientes con NAFL/NASH. También es necesario adoptar intervenciones eficaces para prevenir y controlar la prevalencia de NAFL/NASH y así reducir la carga económica y social.

BIBLIOGRAFÍA

- Xu X, Poulsen KL, Wu L, Liu S, Miyata T, Song Q, Wei Q, Zhao C, Lin C, Yang J. Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH). *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Aug 13;7(1):287. doi: 10.1038/s41392-022-01119-3. PMID: 35963848; PMCID: PMC9376100.
- Charlton MR et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249-1253.
- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70:151-171.
- Estes C. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J. Hepatol.* 2018;69:896-904.
- Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5,6.
- Geier A, Tiniakos D, Denk H, Trauner M. From the origin of NASH to the future of metabolic fatty liver disease. *Gut* 2021;70:1570-1579.
- Younossi ZM, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2019;71:793-801.

8. Boutari C, Lefkos P, Athyros VG, Karagiannis A, Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease vs. nonalcoholic steatohepatitis: pathological and clinical implications. *Curr. Vasc. Pharm.* 2018;16:214-218.
9. Arner P. et al. Adipose lipid turnover and long-term changes in body weight. *Nat. Med.* 2019;25:1385-1389.
10. Lee H, Lee YH, Kim SU, Kim HC. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: a nationwide cohort study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;19:2138-2147.e2110.
11. Musso G. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11, e1001680.
12. Cao Y. et al. The association between NAFLD and risk of chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2021(12),20406223211048649.
13. Vancells Lujan P, Viñas Esmel E, Sacanella Meseguer E. Overview of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the role of sugary food consumption and other dietary components in its development. *Nutrients* 2021;13:1442.
14. Boutari C, Lefkos P, Athyros VG, Karagiannis A, Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease vs. nonalcoholic steatohepatitis: pathological and clinical implications. *Curr. Vasc. Pharm.* 2018;16:214-218.
15. Mantovani A. et al. Risk of heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79:180-191.
16. Mantovani A. et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal tumours in asymptomatic adults undergoing screening colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2018;87:1-12.
17. Lee JM et al. The association between nonalcoholic fatty liver disease and esophageal, stomach, or colorectal cancer: national population-based cohort study. *PLoS One* 15, e0226351 (2020).
18. Chang CF et al. Exploring the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and pancreatic cancer by computed tomographic survey. *Intern Emerg. Med.* 2018;13:191-197.
19. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity – a longitudinal cohort study. *J. Hepatol.* 2019;71:1229-1236.
20. Kwak MS. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with breast cancer in nonobese women. *Dig. Liver Dis.* 2019;51:1030-1035.
21. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* 2021;70:962-969.
22. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S34-S45.
23. Mallet V, Parlati L, Martinino A, Scarano Pereira JP, Jimenez CN, Sakka M, et al. Burden of liver disease progression in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *J Hepatol* 2022;76:265-274.
24. Wild SH, Walker JJ, Morling JR, McAllister DA, Colhoun HM, Farran B, et al. Cardiovascular disease, cancer, and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission. *Diabetes Care* 2018;41:341-347.
25. Antunes C, Azadfar M, Hoilat GJ, Gupta M. Fatty Liver. 2022 Oct 24. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 28723021.
26. Ng CH, Chan KE, Chin YH, Zeng RW, Tsai PC, Lim WH, Tan DJH, Khoo CM, Goh LH, Ling ZJ, Kulkarni A, Mak LL, Huang DQ, Chan M, Chew NW, Siddiqui MS, Sanyal AJ, Muthiah M. The effect of diabetes and prediabetes on the prevalence, complications and mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2022 Jul;28(3):565-574. doi: 10.3350/cmh.2022.0096. Epub 2022 May 19. PMID: 35585687; PMCID: PMC9293620.