



# Grupo Ixchel

Diabetes - Uruguay

REFLEXIONES Y CONCLUSIONES

HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO Y DIABETES

*Mayo 2017*

*Montevideo, Uruguay*

**Grupo Ixchel** está integrado por profesionales médicos especializados en diabetes, que conjugan condiciones académicas y responsabilidades asistenciales.

**Su misión es:**

- Analizar y realizar actualizaciones de temas de interés en diabetología.
- Realizar consensos o formular pautas en temas seleccionados.
- Replicar la información a otros médicos especialistas y médicos generales, colaborando con su educación médica continua.
- Difundir los resultados a las Sociedades Científicas y autoridades de la Salud, bregando por su aplicación.
- Mejorar, a través de estos medios, la prevención, el tratamiento, y la calidad de vida de las personas con diabetes.

**Grupo Ixchel:**

Participaron de esta reunión los siguientes especialistas:

Nancy Antreassian

Graciela Beriao

Yénica Chaftare

Liliana Díaz

Cristina Ferrand

Virginia García

Gerardo Javiel

Lilia Martín

Beatriz Mendoza

Victoria Moreira

Carmen Pisciotano

Raquel Traverso

Especialista invitada: Prof. Adj. Dra. Daniela Chiodi

Coordinadores: Andrea Pelocche y Ernesto Irrazábal

Secretaria: Isabel Alves

---

Este documento refleja la opinión de los integrantes del Grupo Ixchel. Este material puede ser reproducido libremente con fines educativos, sin ser modificado y conservando la fuente de origen. No se permite otros usos ni su reproducción con otros fines sin la expresa autorización de Grupo Ixchel.

---

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la causa más común de enfermedad hepática crónica. EHGNA ha sido reconocida como una manifestación hepática del síndrome metabólico asociado a la resistencia a la insulina.

La EHGNA debería no sólo ser considerada una enfermedad específica del hígado sino también un indicador temprano de enfermedades sistémicas. Por lo tanto la EHGNA se asocia generalmente con enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, diabetes tipo 2, obesidad y dislipidemia.

Para el 2020 se estima que en EEUU será la primera causa de trasplante hepático, siendo actualmente la segunda causa.

## DEFINICIÓN

La EHGNA se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa hepática, y se define histológicamente por la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos. El diagnóstico de EHGNA exige descartar el consumo diario de alcohol > 30 g en los varones y > 20 g en las mujeres. Un consumo de alcohol por encima de estos límites indicaría una causa alcohólica.

La EHGNA constituye un amplio espectro de enfermedades desde una esteatosis simple o hígado graso no alcohólico (HGNA) pudiendo progresar a una esteatohepatitis (EHNA), fibrosis, cirrosis y desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Es importante diferenciar entre HGNA y EHNA ya que tienen distinto pronóstico: el HGNA raramente progresa a enfermedad avanzada mientras que EHNA presenta riesgo potencial de progresión a fibrosis, cirrosis con sus complicaciones

## **PREVALENCIA E INCIDENCIA**

La EHGNA es el trastorno hepático más frecuente en los países occidentales, y afecta a un 17-46% de los adultos, con diferencias según el método diagnóstico empleado, la edad, el sexo y el origen étnico.

Su frecuencia es paralela a la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes aumentan el riesgo de desarrollar una enfermedad hepática más avanzada, tanto en los adultos como en los niños. El 85 % de los pacientes con EHGNA tiene al menos un elemento del síndrome metabólico y aproximadamente un tercio de los pacientes presentan todo el síndrome metabólico.

La prevalencia de EHGNA en diabéticos es de 42-70%, de los cuales un 12% desarrollará esteatohepatitis (vs 4.7% en pacientes sin diabetes), y estas cifras aumentan a 21 -40% en obesos con diabetes.

Se estima que el 4-20% de los pacientes con EHGNA desarrollará cirrosis y el 2.4-12.8% carcinoma hepatocelular.

La EHGNA se puede presentar también en un 7% de las personas de peso normal, con una mayor frecuencia en las mujeres, a una edad más temprana y con enzimas hepáticas normales.

## DIAGNOSTICO

Para considerar el diagnóstico de hígado graso no alcohólico es necesario descartar el consumo de alcohol (mayor a 20 – 30 gr día) y otras causas de hígado graso tales como hepatitis C, sobrecarga de hierro, enfermedad celíaca, toxicidad por fármacos (metrotexate, esteroides, tamoxifeno, amiodarona), disfunción tiroidea hepatitis autoinmune más alejado enfermedad de Wilson, desnutrición y nutrición parenteral.

La EHGNA se debe pesquisar en todo paciente con los siguientes factores de riesgo:

- Síndrome metabólico
- Obesidad- sobrepeso
- Insulino-resistencia
- Prediabetes
- DMT2

Desde el punto de vista clínico se debe sospechar EHGNA en pacientes obesos, sobre todo con obesidad central, con elementos de síndrome metabólico o DMT2.

Si el paciente es diabético Tipo 2 puede tener HGNA en aproximadamente el 50% de los casos y el 12% puede evolucionar a una esteatohepatitis

De la misma manera ante todo paciente con EHGNA es necesario evaluar DMT2, o cualquier alteración del metabolismo hidrocarbonado, HTA y/o enfermedad cardiovascular.

**EXAMENES COMPLEMENTARIOS**

En los pacientes con resistencia a la insulina y/o factores de riesgo metabólicos (es decir, obesidad o síndrome metabólico (SMet)) deben llevarse a cabo exploraciones diagnósticas para establecer el diagnóstico de la EHGNA, basados en la demostración de un exceso de grasa hepática (A1). En los individuos con esteatosis hepática deben realizarse exámenes de detección sistemática de posibles causas secundarias de la EHGNA, incluida una evaluación cuidadosa del consumo de alcohol. La interacción entre el consumo de cantidades moderadas de alcohol y los factores metabólicos en el hígado graso es un aspecto que debe considerarse en todos los casos y la presencia de otras enfermedades hepáticas crónicas podrían comportar una lesión hepática más grave (B1). En la tabla 1 se detalla la evaluación inicial frente a un paciente con sospecha de EHGNA

**Tabla 1 Evaluación inicial en pacientes en los que se sospecha EHGNA**

Nivel	Variable
Inicial	1. Consumo de alcohol: < 20 g/día (mujeres), < 30 g/día (varones).
	2. Antecedente personales y familiares de diabetes, hipertensión y ECV.
	3. IMC, perímetro de cintura, cambio del peso corporal.
	4. Infección por el virus de la hepatitis B/hepatitis C
	5. Antecedente de toma de fármacos asociados a esteatosis.
	6. Enzimas hepáticas (aspartato y alanina transaminasas ( $\gamma$ -glutamyl-trans-peptidasa)
	7. Glucemia en ayunas, HbA1c, SOG (insulina en ayunas [HOMA-IR])
	8. Hemograma completo
	9. Colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, ácido úrico en suero.
	10. Ecografía (si se sospecha por elevación de enzimas hepáticas
Ampliado*	1. Ferritina y saturación de transferrina
	2. Pruebas para enfermedad celíaca y enfermedades tiroideas, síndrome de ovario poliquístico.
	3. Pruebas para hepatopatías minoritarias (enfermedad de Wilson, enfermedad autoinmune, déficit de $\alpha$ 1-antitripsina)

\*Según una probabilidad a priori o la evaluación clínica.

Los exámenes complementarios para descartar causas de hígado graso no alcohólico, no metabólico incluyen:

- Hepatitis C y hepatitis B: Test de Elisa para Hepatitis C, AgvHbs y anticore vhb
- Sobrecarga férrica: Metabolismo del hierro
- Enfermedad celíaca: dosificación de IgA, Anticuerpo antitransglutaminasa tisular
- Enfermedad de Wilson: ceruloplasmina, cupremia, cupruria

Si bien la Resonancia Magnética es el patrón de referencia la **ecografía abdominal** es la exploración de primera línea para el diagnóstico de la EHGNA, es accesible, de bajo costo, no invasiva, aporta

información diagnóstica adicional, presenta como desventajas que es técnico dependiente, presenta una sensibilidad limitada y no detecta de manera fiable la esteatosis cuando es < 20% [27,28] o en los individuos con un índice de masa corporal (IMC) elevado (> 40 kg/m<sup>2</sup>). Si bien es muy útil para el diagnóstico de hígado graso no permite diferenciar entre esteatosis vs esteatohepatitis ni valorar la presencia de grado de fibrosis.

En el **hepatograma** la hipertransaminasemia leve intermitente suele ser la presentación más frecuente, sin embargo la presencia de enzimas hepáticas normales no descarta la esteatohepatitis ni una enfermedad avanzada.

**La Alanina Aminotransferasa (ALT) y la Aspartato aminotransferasa (AST)** son un indicador sensible de injuria hepatocelular, su aumento traduce lesión celular o aumento de la permeabilidad de la membrana celular. Si bien sugieren daño hepático no son exclusivas del hígado ya que pueden encontrarse en diferentes tejidos. La ALT es más específica de daño hepático aunque se presenta en bajas concentraciones en el músculo esquelético y riñones; en cambio la AST se encuentra distribuida en el músculo esquelético, cardíaco, riñón, cerebro y eritrocitos. La ALT es una enzima citosólica mientras que la AST es citosólica y mitocondrial por lo que elevaciones mayores de esta última indican un daño hepático más severo. La relación AST/ALT en la enfermedad hepática grasa no alcohólica generalmente es menor a 1; cuando esta relación se invierte debe sospecharse una enfermedad hepática más avanzada.

Como se mencionó anteriormente es importante diferenciar entre esteatosis simple y esteatohepatitis. La única herramienta que permite diferenciar estas dos entidades es la biopsia hepática, pero su realización sistemática en esta enfermedad de tan alta prevalencia es compleja ya que se trata de un método invasivo no exento de riesgos.

Con el fin de poder seleccionar pacientes con mayor riesgo de enfermedad avanzada se han diseñado diferentes scores predictores de fibrosis, simples, fácilmente aplicables basados en parámetros clínicos y paraclínicos.

Existen varios scores pero los más frecuentemente utilizados son el score NAFLD y el score BARD especialmente diseñados para esta etiología

**El score de BARD incluye 3 variables:**

BMI > de 28	1 punto
AST/ALT ≥ 0.8	2 puntos
Diabetes tipo 2	1 punto

**Puntuación posible: 0 - 4**

Score bajo (0 -1): ausencia de fibrosis severa

Score alto (2- 4): presencia de fibrosis severa

Este score presenta un alto valor predictivo negativo, no así un valor predictivo positivo. Es decir si el resultado es menor a 2 la posibilidad de tener fibrosis avanzada es baja y en estos pacientes se podría prescindir de la biopsia y continuar con el seguimiento. En cambio si el resultado es mayor a 2 no predice con certeza una fibrosis avanzada y se necesitarán otros métodos para confirmarla y derivar oportunamente al especialista.

**El score de NAFLD incluye:**

- 
- Edad
  - IMC
  - AST/ALT
  - Hiperglucemia/diabetes
  - Recuento plaquetario
  - Albumina
- 

Para su cálculo se debe aplicar una fórmula matemática compleja u obtener el resultado *on line*:  
[Http://nafldscore.com](http://nafldscore.com))

$-1.675 + \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC} + 1.13 \times \text{HG/DM (SI: 1, NO: 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{plaquetas (10}^9\text{/l)} - 0.66 \times \text{albúmina (gr/dl)}$

Valor menor a - 1.455: ausencia de fibrosis severa

Valor mayor a + 0.67: presencia de fibrosis severa

Valores intermedios: indeterminado

Al igual que el score de Bard este score presenta alto valor predictivo negativo pero su valor predictivo positivo es más limitado, por tanto en el grupo de pacientes donde el resultado sea mayor a 0.676 o indeterminado deberían realizarse otros métodos para evaluar fibrosis.

**Elastografía de transición hepática (Fibroscan®)**

Es una técnica no invasiva, indolora, sencilla y rápida que permite realizar el diagnóstico y seguimiento de la fibrosis hepática.

Para su realización se utiliza un dispositivo similar a un micrófono, debajo del reborde costal derecho que emite una onda vibratoria cuya transmisión se realiza mediante ultrasonidos. De esta manera se obtiene una estimación de la elasticidad (o rigidez) hepática, que guarda relación con el grado de fibrosis: a menor elasticidad mayor fibrosis.

Como toda técnica presenta algunas limitaciones: en pacientes con espacios intercostales estrechos y con ascitis los resultados no son fiables al igual que en pacientes con inflamación hepática por otras causas, dilatación de la vía biliar o trastornos del outflow hepático que puede elevar el valor de la rigidez hepática sin que tenga clara relación con la presencia de fibrosis hepática y de esta manera sobreestimar el resultado.

**Biopsia hepática.**

La biopsia hepática es el método ideal para el diagnóstico de la EHNA. Como ya se mencionó es la única técnica que permite diferenciar de manera fiable el HGNA de la EHNA. En la tabla 2 se detallan ventajas y desventajas de dicho procedimiento.

Histológicamente el HGNA se caracteriza por esteatosis simple, con o sin inflamación lobulillar sin fibrosis en cambio la EHNA presenta esteatosis, con balonización hepatocitaria, con o sin fibrosis. Para determinar el grado o estadio de fibrosis se utilizan diferentes scores, uno de los más utilizados es el score de METAVIR que la clasifica en: estadio 0 (F0) ausencia de fibrosis, estadio 1(F1) fibrosis leve, estadio 2 (F2) fibrosis moderada, estadio 3(F3) fibrosis severa, estadio 4(F4) cirrosis.

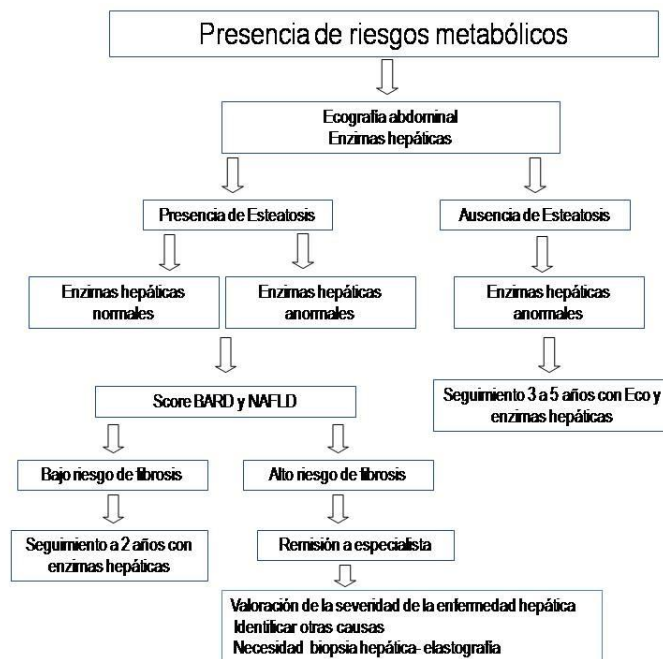


Tabla 2 **Ventajas y desventajas de la biopsia hepática**

Ventajas	Desventajas
Estándar de oro para el diagnóstico	Prueba altamente invasiva
Valor diagnóstico confirmatorio	Las complicaciones potenciales incluyen la mortalidad
Sugerencia etiológica	Error de muestreo significativo
Diagnóstico diferencial	Alto costo
Evaluación del grado y estadio	Variación inter observador
Decisión terapéutica (elegibilidad)	
Evaluación del tratamiento (eficacia)	
Comparación en el seguimiento de los pacientes no tratados y tratados	

La vigilancia de la progresión de la fibrosis en la práctica clínica podría basarse en una combinación de biomarcadores y elastografía hepática, aunque esta estrategia está pendiente de validación.

En el siguiente cuadro se muestra un algoritmo diagnóstico del paciente con síndrome metabólico



## TRATAMIENTO

El tratamiento del HGNA incluye el manejo eficaz de la diabetes, obesidad, HTA, hiperuricemia y de otros factores de riesgo cardiovascular.

Muchos agentes terapéuticos han sido testeados para su tratamiento, pero ninguno ha demostrado especificidad para el HGNA.

El tratamiento satisfactorio del HGNA deberá reducir la mortalidad y prevenir la evolución a la fibrosis y aparición de carcinoma hepatocelular.

Es fundamental el tratamiento del síndrome metabólico y el control de la obesidad.

### 1) Alimentación y cambios de estilo de vida:

- Los programas estructurados destinados a modificar el estilo de vida en el sentido de mantener una alimentación saludable y realizar una actividad física habitual son aconsejables en HGNA.
- En las personas con sobrepeso/obesidad, el objetivo es una reducción de peso del 7-10%, este descenso mantenido ha demostrado mejoría de las enzimas hepáticas y la histología.
- Las recomendaciones alimentarias deben contemplar una restricción del consumo energético y la exclusión de los componentes alimentarios que fomentan la patología (alimentos procesados, alimentos y bebidas con un contenido añadido elevado de fructosa).
- Tanto el ejercicio aeróbico como el entrenamiento de resistencia reducen de manera eficaz la grasa hepática (150 a 200 min por semana).
- La elección del entrenamiento debe individualizarse en función de las preferencias de los pacientes, con objetivo de mantenerlo a largo plazo.
- Mantener estrictamente el consumo de alcohol por debajo del umbral de riesgo (30 g, varones – 20 g mujeres).

### 2) Tratamiento farmacológico:

- No hay ningún fármaco específico que pueda recomendarse fuertemente.
- La farmacoterapia debe reservarse para los pacientes con fibrosis significativa (estadio F2 o superior).
- Los pacientes con una enfermedad menos grave, pero con un riesgo elevado de progresión lesional (es decir, mayores de 50 años, pacientes con diabetes, S. Metabólico, aumento persistente de la ALT, necro inflamación intensa) podrían ser candidatos a una prevención de la progresión de la enfermedad.

### Sensibilizadores de Insulina:

**Metformina:** no mostró efecto beneficioso histológico en esteatosis, fibrosis o inflamación hepática. Sin embargo la metformina ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del síndrome metabólico.

**Pioglitazona:** los estudios han mostrado mejoría significativa en la esteatosis, inflamación y balonización. Sin cambios significativos en la fibrosis. Efectos adversos: aumento de peso, cáncer de vejiga, fracturas óseas). Aunque no pueden hacerse recomendaciones firmes, para la HGNA podría utilizarse pioglitazona o **vitamina E** (mejor seguridad y tolerabilidad a corto plazo) o la combinación de ambas.

- La duración óptima del tratamiento no se conoce; en los pacientes con una enzimas elevadas al inicio, el tratamiento debe detenerse si no se produce una reducción de las aminotransferasas a los 6 meses; en los pacientes con una ALT normal en la situación inicial, no pueden hacerse recomendaciones.

#### Otros antidiabéticos orales:

- **DPP4 inhibidores.** Sitagliptina, vildagliptina, la linagliptina. No actúan sobre la esteatosis, la inflamación y la fibrosis.
- **SGLT2 inhibidores.** Canaglifozina, dapaglifozina empaglifocina. No actúan sobre la esteatosis, la inflamación ni la fibrosis.
- **Liraglutide.** en altas dosis, 3 mg/ día, para el tratamiento de la obesidad, parece estar mostrando buenos efectos sobre el hígado graso.

**Tratamiento de la dislipemias: las estatinas** pueden usarse de manera fiable para reducir el colesterol-LDL y prevenir el riesgo cardiovascular, sin que ello produzca efectos beneficiosos ni desfavorables sobre la hepatopatía. Pueden usarse de manera segura.

- Considerar la terapia combinada con fibratos en pacientes que tienen triglicéridos mayores a 200 o bajo HDL Col.
- Mediante la mejora de la obesidad y la diabetes, la **cirugía Bariátrica** reduce la grasa hepática y es probable que también reduzca la progresión de la esteato hepatitis. Los datos prospectivos existentes han mostrado una mejora en todas las lesiones histológicas incluida la fibrosis.

**Tratamiento de la HTA:** recomendado el uso de ARAII e IECA y desaconsejar el uso de anti hipertensivos que puedan producir aumento de peso (beta bloqueantes).

#### Medicamentos que actúan sobre el peso.

- **Orlistat.** No parece tener efecto sobre las enzimas hepáticas, la insulino-resistencia y los cambios hepáticos estarían en relación al descenso de peso logrado.

La revisión pone el foco en encontrar agentes terapéuticos para la EHGNA para asistir a los clínicos en el manejo de estos pacientes complejos.

Múltiples fármacos compuestos están siendo desarrollados en el mundo y harán en un futuro nuevas combinaciones terapéuticas para este grave problema de salud pública.

**El tratamiento del hígado graso impone cambios en el estilo de vida tanto en la prevención del mismo como en el tratamiento.**

#### Manejo de los pacientes con Enfermedad hígado graso, no alcohólico.

- Evalúe diabetes y enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico.
- Promueva cambios en estilo de vida.
- Al menos descenso del 7% del peso corporal
- Lograr el mejor control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. Use metformina terapia de primera línea. Adhiera pioglitazona tempranamente.  
Considere adicionar agentes que promuevan el descenso de peso como GLP1 agonista, o SGLTZ inhibidores en obesos.

- Evite el aumento de peso con insulina. Insulina basal puede reducir la esteatosis hepática con menos hipoglucemia y ganar peso versus los regímenes basal bolo
  - Tratamiento de la hipertensión: Use receptores de la angiotensina como losartan en primera línea. Evite drogas que puedan aumentar drogas que ganen peso. Por ejemplo betabloqueantes
  - Tratamiento de la dislipidemia. Estatinas son seguras y reducen el riesgo cardiovascular sin causar aumento de enzimas hepáticas. Considere la combinación con fibratos en pacientes con TG mayores de 200 mg /dl y bajo HDL colesterol.
  - Tratamiento de los pacientes con HGNA sin diabetes considere vitamina E y pioglitazona.
-

## BIBLIOGRAFIA

- Vernon G, Aliment Pharmacol Ther 2011; Browing JD, Hepatology 2004; Marchessini, G Hepatology 2003.
- Guía de práctica clínica de la EASL-EASD-EASO para el tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico ☆ European Association for the Study of the Liver (EASL)\*, European Association for the Study of Diabetes (EASD) y European Association for the Study of Obesity (EASO) Journal of Hepatology 2016 vol. 64 | 138 8–1402.
- An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) Romina Lomonaco, Janet Chen and Kenneth Cusi Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.
- Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease Hakan Fotbolcu, Elçin Zorlu *World J Gastroenterol* 2016 April 28; 22(16): 4079-4090
- Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease Diana Barb, Paola Portillo-Sanchez, Kenneth Cusi Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, USA Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism at Malcom Randall Veterans Affairs Medical Center, Gainesville, FL, USA. *Metabolism Clinical and experimental* 65 (2016) 1183-1195
- Research advances in the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. Xu et al. *Lipids in Health and Disease* (2015) 14:158
- Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. Gluud LL, et al. *BMJ Open* 2014;4:e005325. doi:10.1136/bmjopen-2014-005325
- Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. Mariana Verdelho Machado and Helena Cortez-Pinto *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 481; doi:10.3390/ijms17040481
- Hepatic Steatosis as a Marker of Metabolic Dysfunction. Elisa Fabbrini and Faidon Magkos *Nutrients* 2015, 7, 4995-5019; doi:10.3390/nu7064995
- Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. Hakan Fotbolcu, Elçin Zorlu. *World J Gastroenterol* 2016 April 28; 22(16): 4079-4090.
- Fatty liver disease in diabetes mellitus. Harikrasha B. Bhatt, Robert J. Smith. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2015;4(2):101-108.
- Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanism and Application of Metabolomics. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 300; doi:10.3390/ijms17030300
- Nutrition and Physical Activity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Diabetes Research* Volume 2016, Article ID 4597246, 12 pages
- Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. A. Lonardo et al. / *Digestive and Liver Disease* 47 (2015) 181–190

- Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age?  
Gábor Firneisz. World J Gastroenterol 2014 July 21; 20(27): 9072-9089.
- Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease.  
Alessandro Federico, Claudio Zulli, Ilario de Sio, Anna Del Prete, Marcello Dallio, Mario Masarone, Carmela Loguercio. World J Gastroenterol 2014 December 7; 20(45): 16841-16857.
- Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease