

**Dr. Manuel Romero Gómez.**

Jefe de Sección de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Director del programa de investigación traslacional en Enfermedades hepáticas,
digestivas e inflamatorias del Instituto de Biomedicina de Sevilla (CSIC/HUVR/US).
Catedrático de Medicina. Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla.



Nuevo enfoque de la enfermedad metabólica no alcohólica en diabetes

Estamos inmersos en un intenso debate sobre la mejor forma de denominar a esta enfermedad. El término “no alcohólica” genera estigma en grupos de riesgo nada relacionados con el alcohol como los niños, al tiempo que no se tiene en cuenta el componente de disfunción metabólica que subyace en

la mayoría de los casos. En español, el grupo HEPAMET de la AEEH (Asociación Española para el Estudio del Hígado), ha propuesto Esteatosis Hepática Metabólica (EHmet) en lugar de Enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHDGNA)¹. En esta revisión usaremos de forma habitual esteatosis hepática metabólica.

La EHmet es una enfermedad hepática estrechamente relacionada con las alteraciones metabólicas como la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o la hipertensión arterial, aunque no podemos olvidar su estrecho lazo con enfermedades inmunomediadas como la psoriasis, la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal.

En el contexto de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) la EHmet tiene tres grandes desafíos:

- Incrementar la concienciación sobre la importancia de la enfermedad hepática en el paciente con diabetes.
- el desarrollo de herramientas de detección, derivación y diagnóstico específicas para este grupo de pacientes.
- la necesidad de reevaluar las opciones terapéuticas en un escenario donde el paciente ya recibe fármacos que pueden mejorar el control glucémico y la lesión

más de la mitad de los pacientes con fibrosis avanzada muestran cifras normales de transaminasas, por lo que no deberían utilizarse como marcador de riesgo. Para ello, se han desarrollado nuevos métodos no invasivos que debemos utilizar en práctica clínica. El FIB-4 es un método que combina ambas transaminasas (AST y ALT), junto a la edad y la cifra de plaquetas. El Hepamet fibrosis score (HFS) combina la edad, el sexo, con la AST, albúmina y plaquetas (además del índice HOMA que se necesita para el cálculo en personas sin diabetes). La presencia de un FIB-4 > 1,3 o FIB4 > 2,0 en mayores de 65 años, es un marcador de riesgo de fibrosis avanzada, mientras que un HFS > 0,12 también obligaría a derivar al paciente a la consulta de hepatología para descartar fibrosis avanzada.

En pacientes con diabetes se ha constatado que el número de personas que pue-

riesgo de tener fibrosis avanzada. Owl-Liver es un método de metabolómica que cuantifica diferentes especies lipídicas y genera un espectro que también permite identificar a los pacientes en riesgo de progresión, es decir los que tienen esteatohepatitis y fibrosis significativa. El acceso a estos métodos diagnósticos permite refinar la selección de pacientes en riesgo y por tanto la necesidad de remitir a la consulta de digestivo-hepatología para valoración del daño hepático. La otra opción, consistiría en ofertar a los médicos de atención primaria la posibilidad de solicitar elastografía de transición o elastografía por onda de cizallamiento a los pacientes con diabetes³. El coste del manejo de un paciente con EHmet en la consulta del hepatólogo se ha estimado en 578,00€, por ello es fundamental la precisa selección de los pacientes a derivar⁴. Análisis futuros de coste-efectividad deben avalar la propuesta de dar acceso

SE ESTIMA QUE EL 60% DE LOS PACIENTES CON DM2 TIENEN ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMT), UN TERCIO ESTEATOHEPATITIS Y UNO DE CADA SIETE FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA. LOS PACIENTES CON DM2 DEBEN SER ESTUDIADOS PARA DESCARTAR EHMET Y FIBROSIS

en diferentes órganos incluido el hígado. El hígado ha de incluirse como un órgano que puede estar enfermo al igual que el riñón, el pie, el corazón o el ojo. Los pacientes con diabetes tienen una mayor prevalencia esteatosis hepática metabólica, así como de daño hepático en forma de esteatohepatitis o incluso de fibrosis hepática. Se estima que el 60% de los pacientes con DM2 tienen EHmet, un tercio esteatohepatitis y uno de cada siete fibrosis hepática avanzada, según los resultados de un metaanálisis que incluyó más de 49.419 pacientes diagnosticados por biopsia². Por tanto, los pacientes con DM2 deben ser estudiados para descartar EHmet y fibrosis.

Una limitación para la detección de pacientes con enfermedad hepática es que

den tener EHmet con fibrosis significativa o avanzada, incluso teniendo un FIB4 < 1.3 puede acercarse al 20% de los casos, por tanto, parece que debemos plantear un uso combinado de métodos para evitar la pérdida de pacientes en riesgo de enfermedad hepática avanzada. Utilizando HFS el porcentaje disminuye al 15%.

Para evitar esta pérdida de pacientes en riesgo, podríamos ofertar métodos de segunda línea, ya sea bioquímico, a realizar en la misma muestra de sangre en el laboratorio, como puede ser ELF u Owl-Liver o utilizar la elastografía por onda de cizallamiento como la elastografía de transición. European Liver Panel de fibrosis (ELF) es una cuantificación de tres parámetros de fibrogénesis que permiten calcular un índice que predice el

a la elastografía transitoria desde atención primaria.

Por último, en pacientes con alta sospecha de EHmet con fibrosis el método diagnóstico de mayor rendimiento es la elastografía por RM, que tiene la enorme limitación de la falta de acceso, ya que, en este momento en España, apenas hay tres resonancias con el sistema preparado para hacer elastografía. Existen datos que revelan una mayor seguridad diagnóstica de la elastografía por resonancia magnética en la detección de fibrosis en pacientes con diabetes, lo que genera una posibilidad de cerrar el circuito diagnóstico con alta seguridad, permitiendo tomar decisiones certeras sin necesidad de realizar biopsia hepática. En un meta-análisis de datos individuales incluyendo pacien- ➤



EL GRAN DESAFÍO EN EL TRATAMIENTO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMT) EN PACIENTES CON DIABETES ES LA CONSTATAción DE LA UTILIDAD DE CIERTOS FÁRMACOS PARA EL MANEJO DE AMBAS ENTIDADES

» tes de Europa, de Estados Unidos, Japón y Corea del Sur se comprobó una mejoría en la capacidad diagnóstica de la Elastografía por RM. La presencia de diabetes se asoció a un mejor rendimiento diagnóstico de la presencia de fibrosis hepática en pacientes con diabetes (AUROC: 0.86 [IC95%: 0.81-0.92]) frente a los pacientes sin diabetes (AUROC: 0.75 [IC95%: 0.70-0.79], $p=0.002$)⁵.

La fisiopatología de esta enfermedad radica en la conjunción de factores como el acúmulo de grasa en el hígado, el aumento de la lipotoxicidad, mediada sobre todo por la lipogénesis de novo (la fabricación de ácidos grasos cuando lo que sobran son ácidos grasos), la resistencia a la insulina característica de la prediabetes, así como la disbiosis o alteración del microbioma y la respuesta inflamatoria mediada por el sistema inmune tanto innato como adaptativo en el contexto de un entorno genético favorable.

El gen PNPLA3, gen de la adiponutrina, ha mostrado una fuerte asociación con el riesgo

de desarrollar la enfermedad, sobre todo en los portadores de alelos mutados, el genotipo GG, considerándose responsable de más de la cuarta parte de los casos, es decir, que uno de cada cuatro pacientes han desarrollado la enfermedad por ser portador de la mutación. Por otro lado, el gen TM6SF2 que regula la secreción hepatocitaria de VLDL se ha asociado también a un mayor riesgo de EHmet, pero la prevalencia del gen mutado es muy escasa en la población española. El gen HSD17B13, cuando está mutado se asocia a una protección frente al desarrollo y progresión de la enfermedad, de forma que conseguir esta mutación podría ser una diana terapéutica⁶. Por último, el gen de la serpin1, el gen que codifica a la proteasa alfa-1-antitripsina, cuando está mutado también facilita la progresión de la enfermedad, al igual que ocurre con el gen de la hemocromatosis, el gen HFE en su mutación mayor c282Y. Los genes MBOAT7 y GCKR también se han comunicado como implicados en la progresión de la enfermedad, aunque los resultados son contradictorios. La combinación de estos genes ha permitido de-»

PARA EVITAR ESTA PÉRDIDA DE PACIENTES EN RIESGO, PODRÍAMOS OFERTAR MÉTODOS DE SEGUNDA LÍNEA, YA SEA BIOQUÍMICO, A REALIZAR EN LA MISMA MUESTRA DE SANGRE EN EL LABORATORIO, COMO PUEDE SER ELF U OWL-LIVER O UTILIZAR LA ELASTOGRAFÍA POR ONDA DE CIZALLAMIENTO COMO LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN

► finir un índice de riesgo que predice tanto, el riesgo de desarrollar la enfermedad EHmet, como el riesgo de progresión de la fibrosis hasta la cirrosis como el riesgo de cáncer de hígado⁷.

Por todo ello, sería necesario incluir el estudio de estos genes candidatos en la evaluación inicial del paciente con EHmet en general y del paciente con diabetes en particular, dado su aumentado riesgo de progresión. En este proceso patogénico, la diabetes juega un papel importante en cada una de las alteraciones, pero no parece imprimir un hecho diferencial con respecto a los pacientes sin diabetes. Ha resultado llamativo que el control de la glucemia no sea un factor fundamental en el riesgo de progresión de la enfermedad hepática.

El gran desafío en el tratamiento de la EHmet en pacientes con diabetes es la constatación de la utilidad de ciertos fármacos para el manejo de ambas entidades.

- Los agonistas GLP-1 como liraglutida pero sobre todo semaglutida ha demostrado una alta tasa de resolución

histológica de la esteatohepatitis en pacientes con EHmet y fibrosis significativa o avanzada de casi un 60% de los casos.

- Por otro lado, los inhibidores de SGLT-2 también parecen ejercer un doble efecto en el control de la diabetes y en la enfermedad hepática, más allá del beneficio renal y cardiovascular.

Por tanto, en el diseño de la estrategia terapéutica en pacientes con diabetes, partiremos de una más que probable terapia combinada, dada la extensa utilización de estos fármacos en el manejo diario de la DM2

- En cambio, el único fármaco que ha demostrado superioridad frente a placebo en la inducción de la regresión de al menos un estadio de fibrosis ha sido el ácido obetecólico, que como agonista FXR, disminuye la síntesis de ácidos biliares al tiempo que genera un mejor control de la resistencia a la insulina tanto en pacientes con o sin diabetes. Una vez aprobado podría utilizarse como fármaco, probablemente en combinación con moléculas antidiabéticas.

- Los fármacos prometedores en desarrollo como resmetiron, un agonista del receptor beta de la hormona tiroidea, o el aramchol, un antagonista SCD-1, son fármacos bien tolerados, en fase 3 de desarrollo y se están ensayando en cohortes de pacientes que incluyen personas con diabetes. Otras firmes promesas como efruxifermin, un análogo de FGF21 de vida media larga por su fusión con la fracción Fc de las inmunoglobulinas, ha demostrado un potente efecto antifibrótico, consiguiendo una regresión de al menos un estadio de fibrosis en el 60% y de al menos dos estadios en el 40% de los casos. Por último, el uso de lanifibranor un agonista pan-PPAR ha comunicado resultados muy relevantes con alta tasa de resolución de la esteatohepatitis y de regresión de la fibrosis⁸.

Una vez confirmados estos resultados, los pacientes con diabetes que muestren datos de esteatosis hepática metabólica con esteatohepatitis y fibrosis significativa recibirán tratamiento en combinación o de forma secuencial, teniendo en cuenta la individualización de cada caso. **D**

REFERENCIAS

- 1.- Romero-Gómez M, Ampuero J. Looking for a new name for non-alcoholic fatty liver disease in Spanish: esteatosis hepática metabólica (EHmet). *Rev Esp Enferm Dig* 2021;113:161-163.
- 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;71:793-801.
- 3.- Liguori A, Zoncapè M, Tsochatzis EA. Non-invasive liver fibrosis tests in non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2022 (In Press)
- 4.- Sánchez-Torrijos Y, Ampuero J, Pérez Palacios D, Gallego-Durán R, Romero-Gómez M. Analysis of the burden and variability in the management of NAFLD patients in the clinical practice: unifying the required criteria. *Rev Esp Enferm Dig* 2019;111:270-274.
- 5.- Lara-Romero C, Liang JX, Fernández-Lizarazu I, Ampuero J, Castell J, Del Prado Alba C, Dominguez-Pascuala I, Romero-Gómez M. Liver stiffness assessment by MR elastography in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients: a Spanish Cohort. *Rev Esp Enferm Dig* 2022 (In press)
- 6.- Krawczyk M, Liebe R, Lammert F. Toward Genetic Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Trajectories: PNPLA3 and Beyond. *Gastroenterology* 2020;158:1865-1880.e1.
- 7.- Bianco C, Jamialahmadi O, Pelusi S, Baselli G, Dongiovanni P, Zanon I et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores. *J Hepatol* 2021;74:775-782.
- 8.- Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med* 2021;385:1547-1558.