

Obesidad e hígado graso no alcohólico

Ricardo Cruz U., Francisco Barrera M. y Marco Arrese J.

Obesity and non-alcoholic fatty liver disease

Obesity is closely related to the genesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Thus, due to the obesity epidemic, NAFLD has emerged as a major cause of liver disease worldwide. The inflammatory form of NAFLD [termed non-alcoholic steatohepatitis] can progress to more advanced stages of chronic liver disease, including cirrhosis in up to 25% of cases in one or two decades. Moreover, recent data have identified NAFLD as a significant risk factor for development of cardiovascular events and type 2 diabetes mellitus. Though NAFLD pathophysiology is not completely understood, insulin resistance (IR) has been identified as a central event involved in the pathogenesis and progression of the disease. Consequently, the focus of therapy should be aimed to reduce IR, including weight loss, increase in physical activity, and in some cases pharmacological agents. This article summarizes current concepts of NAFLD and its relationship to the epidemic of obesity.

Key words: Fatty liver, non-alcoholic steatohepatitis, obesity, insulin-resistance.

Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 21 de abril de 2014
Aceptado: 10 de mayo de 2014

Correspondencia a:

Dr. Marco Arrese J.
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta #367, Santiago, Chile.
Tel.: [+56 2] 2 6397780
marrese@med.puc.cl

Introducción

En la actualidad la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas en la población con un aumento superior a 75% en los últimos 30 años y prevalencias cercanas a 30% en los países occidentales¹. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud del año 2010 mostró que más de 4 millones de personas presentan obesidad², reflejando que esta condición es una grave amenaza a la salud pública asociada a altos costos sociales y económicos.

Entre las enfermedades asociadas a la obesidad, el compromiso hepático, llamado hígado graso no alcohólico (HGNA), ha sido objeto de intenso estudio. Dado que el hígado juega un rol central en la regulación del metabolismo, la perturbación de su fisiología en el contexto de la obesidad conlleva consecuencias sistémicas mayores³. Hoy en día el HGNA es considerado la enfermedad hepática más común en países occidentales^{4,5} y su relevancia radica en su potencial progresión a cirrosis⁶ y a su asociación a un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), enfermedades cardiovasculares y algunas neoplasias⁷. Aun cuando el HGNA se pesquisa con elevada frecuencia en pacientes obesos³ y a que hoy se le considera como la manifestación hepática del síndrome metabólico (SMet)⁸, su diagnóstico y tratamiento frecuentemente es subvalorada por médicos no especialistas. En esta revisión se discutirán los aspectos más relevantes de la asociación entre obesidad e HGNA.

HGNA: concepto, epidemiología, factores de riesgo e historia natural

El HGNA se define como la presencia de esteatosis en al menos 5% de los hepatocitos, asociada o no a la presencia de cambios inflamatorios y fibrosis pericelular y/o sinusoidal en las regiones centrolobulillares del acino hepático⁹. La presencia de elementos histológicos de inflamación, balonización de los hepatocitos y/o fibrosis define la llamada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), considerada una forma más agresiva de la enfermedad y cuya trascendencia radica en su potencial progresión a cirrosis hepática¹⁰.

La prevalencia del HGNA ha sido estimada en hasta 30% de la población general^{4,10}. En Chile, un estudio con ultrasonografía abdominal reportó una prevalencia de HGNA de 23% de la población estudiada¹¹. La ocurrencia de HGNA y de EHNA está estrechamente relacionada con la obesidad, siendo ésta uno de sus principales factores de riesgo. De hecho, la tasa de prevalencia del HGNA y EHNA aumenta con el aumento en el índice de masa corporal y alcanza a 65% y 20%, respectivamente, en las personas con obesidad clase I y II (IMC 30,0 a 39,9 kg/m²) y 85% y 40%, respectivamente, en pacientes extremadamente obesos (IMC > 40 kg/m²)^{12,13}. Otros factores de riesgo para HGNA son el fenotipo de obesidad centripeta, la DMT2 y la presencia de SMet¹⁰. Estudios han sugerido que diferencias étnicas y raciales determinan la prevalencia de EHNA en distintas poblaciones, siendo ésta más común en latinos y menos prevalente

Artículos de Revisión

en afro-americanos¹³. Esto puede reflejar una diferente susceptibilidad genética al desarrollo de adiposidad visceral, DMT2 y específicamente al desarrollo de IR¹⁴.

Los datos sobre la historia natural del HGNA son limitados y su estudio es complejo por la necesidad de seguimiento a largo plazo, el sesgo de selección en los pacientes y las modalidades diagnósticas empleadas en los diferentes estudios. Sin embargo, sobre la base de estudios con biopsias pareadas y de mortalidad de causa hepática se ha estimado que entre 10 y 20% de los pacientes con EHNA podrían desarrollar cirrosis en una década^{4,10}. En consecuencia, varios autores sugieren que esta condición es una de las principales etiologías de la cirrosis en la actualidad. Además, los pacientes con HGNA exhiben un riesgo aumentado de desarrollar carcinoma hepatocelular⁴. El desarrollo de cirrosis y cáncer hepático posiblemente explica que el HGNA se asocie a un aumento de la mortalidad por causa hepática^{10,15}.

Evaluación clínica y valoración pronóstica del paciente con hígado graso

La evaluación clínica del paciente con HGNA debe estar dirigida, mediante la historia y exámenes de laboratorio, a excluir otras formas de enfermedad hepática, en particular el consumo de alcohol y a intentar precisar el pronóstico del paciente¹⁶⁻¹⁸. Si bien la esteatosis simple parece tener un curso benigno y la EHNA se asocia a un riesgo significativo de desarrollar cirrosis, se debe tener en cuenta que ambas formas exhiben un riesgo aumentado de desarrollar DMT2 o eventos cardiovasculares⁷. En consecuencia, la pesquisa de HGNA debe ser considerada un hallazgo trascendente pues tiene implicancias hepáticas y no hepáticas significativas. Por otra parte, al evaluar pacientes con HGNA se debe mantener un grado de

alerta a la posibilidad de que un subgrupo de pacientes puede ya tener una enfermedad hepática significativa, en particular los pacientes con obesidad y diabetes¹⁹.

Si bien corrientemente se emplean los niveles de aminotransferasas séricas como indicadores de gravedad de la enfermedad, debe tenerse en cuenta que dichos niveles pueden ser oscilantes en el tiempo y que su elevación (habitualmente entre 1 a 2 veces el valor normal) se observa sólo en 50% de los pacientes con EHNA, es decir, puede existir enfermedad hepática significativa aún con niveles de aminotransferasas normales. Por otra parte, es importante tener en cuenta que una relación AST/ALT mayor de 1 sugiere la presencia de fibrosis¹⁸.

Las imágenes como el ultrasonido o la tomografía computada hepática carecen de precisión para el diagnóstico de HGNA ya que detectan esteatosis si ésta ocupa al menos 30% del volumen hepático. Imágenes más sensibles y específicas como la resonancia magnética con espectroscopia están menos disponibles en nuestro medio. El principal rol de las imágenes es descartar la presencia de cirrosis y sus complicaciones.

La biopsia hepática sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico de HGNA y para diferenciarlo de EHNA o etapas más avanzadas. Dicho procedimiento tiene un costo significativo y un riesgo clínico que aconseja su uso racional. Algunos factores clínicos que han sido identificados como predictores de fibrosis en la biopsia hepática son la presencia de obesidad o diabetes, una edad > 50 años e historia familiar de cirrosis o diabetes¹⁷. En la Tabla 1 se muestran las recomendaciones de sociedades de expertos sobre cuándo realizar una biopsia^{18,20}.

Se han creado varios modelos o marcadores no invasivos para estratificar a los pacientes respecto de la presencia de fibrosis dado que ésta es el predictor más importante de mortalidad de causa hepática. El *test* no invasivo más validado para evaluar el riesgo de fibrosis es el *NAFLD fibrosis score (NFS)* que

Tabla 1. Recomendaciones de grupos de expertos para la indicación de biopsia hepática en HGNA

Recomendación de biopsia	AASLD/ACG/AGA	EASL	APASL
• Presencia de SMet	Indicado	Indicado	No especificado
• Riesgo de fibrosis avanzada	Indicado	Indicado	Indicado
• Exclusión de otras causas de enfermedad hepática	Indicado	Indicado	Indicado
• Durante una cirugía (colecistomía o ex bariátrica)	No especificado	Indicado	Indicado
• Alto riesgo de esteatohepatitis	Indicado	No especificado	No especificado
• NAFLD fibrosis score elevado	Indicado	No especificado	No especificado
• Inclusión en trabajo clínico	No especificado	No especificado	Indicado

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; ACG: American College of Gastroenterology; AGA: American Gastroenterological Association; EASL: European Association for the Study of the Liver, APASL: Asian Pacific Association for the Study of Liver. [Adaptado de referencia N° 25].

usa 7 variables de rutina (edad, IMC, hiperglicemia, plaquetas, albúmina, relación AST/ALT) y puede ser calculado *on line* (www.nafldscore.com). Este *score* ha sido validado y es usado en la práctica para excluir la presencia de fibrosis avanzada, además permitir una adecuada estratificación de riesgo de mortalidad por causa hepática²¹.

La elastografía transiente o FibroScan es un método no invasivo que permite medir la rigidez hepática mediante la emisión de un pulso mecánico y la medición de la velocidad de propagación de la onda emitida en el parénquima hepático. Inicialmente diseñado para pacientes con virus C, actualmente se ha ampliado su uso a otras causas de enfermedad hepática incluido el HGNA. Estudios han confirmado una significativa relación entre la rigidez hepática medida por FibroScan y el grado de fibrosis²².

Aspectos terapéuticos

La patogenia exacta es compleja y multifactorial y no se conoce con precisión^{9,23}. El conocimiento actual deriva de estudios en modelos animales y de observaciones clínicas. Es ampliamente aceptado que la insulino-resistencia (IR) tiene un papel central en el desarrollo y progresión de la enfermedad y en la asociación entre obesidad e HGNA²⁴. Por ello, la modulación de estos factores es la base del manejo clínico.

Adoptar un estilo de vida saludable que facilite la baja de peso y disminuya la IR es el componente clave de la terapia en obesos con EHNA. La recomendación inicial debe incluir dieta y ejercicio físico regular¹⁸. Varios estudios demuestran que una baja de peso de al menos 7% del peso inicial se asocia a una reducción en los niveles de aminotransferasas y de IR así como a una mejoría en la histología hepática. Dietas bajas en carbohidratos se han asociado a mayor reducción del contenido de triglicéridos hepáticos y de transaminasas séricas. Las recomendaciones deben ser específicas ya que esto facilita su adherencia. Respecto del ejercicio, se recomienda una actividad física moderada a intensa (trotar o caminar) de duración mínima de 30 min, entre 3 a 5 veces a la sem. En pacientes sedentarios con HGNA se ha demostrado que la actividad física reduce la esteatosis hepática independiente de la baja de peso¹⁸. Obviamente que un problema mayor en el manejo de pacientes obesos con HGNA es la adherencia a las recomendaciones. En la Tabla 2 se mencionan algunas estrategias para mejorar la adherencia de los pacientes a la indicación de cambiar su estilo de vida. En cuanto a las recomendaciones dietéticas, la Tabla 3 señala una orientación aunque no existen recomendaciones universalmente aceptadas^{25,26}. A la fecha no existen terapias farmacológicas para bajar de peso que hayan demostrado

tener utilidad en el manejo del HGNA. El uso de estas terapias debe ser restringido, considerando las comorbilidades de los pacientes, los costos y efectos adversos asociados.

La cirugía bariátrica está indicada en pacientes con IMC > 40 o > 35 con co-morbilidades, esta intervención induce pérdida de peso de manera restrictiva (reducción de la cavidad gástrica mediante una manga) y además malabsortiva cuando se realiza un *bypass*. Diversos estudios muestran mejoría en la IR y en parámetros histológicos como esteatosis e inflamación en obesos con EHNA²⁷. Aún faltan estudios randomizados para conocer los riesgos y beneficios de estas intervenciones. Debe tenerse en cuenta que hasta 3% de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica pueden tener cirrosis y que la cirugía en este escenario puede asociarse a una mayor tasa de complicaciones.

Tabla 2. Estrategias para mejorar la adherencia de los pacientes a la indicación de cambiar su estilo de vida

• Comunicarse con empatía
• Evitar la estigmatización de la obesidad
• Emplear material educativo impreso y electrónico
• Discutir con claridad los pros/contras de los cambios propuestos
• Idealmente contribuir al diseño de un programa individualizado de alimentación y ejercicio
• Ser lo más específico posible en las recomendaciones dietéticas y de actividad física
• Control frecuente
• Considerar programas multidisciplinarios

Tabla 3. Recomendaciones dietéticas sugeridas para pacientes con HGNA

• Restricción de calorías con un déficit de 500-800 kcal/d como objetivo
• Elegir entre dieta baja en grasa (< 30%) o baja en carbohidratos (< 40%) según preferencias del paciente y tipo de alteración metabólica
• Si se decide dieta baja en carbohidratos, reemplazar calorías por PUFA, MUFA, y proteínas derivadas desde peces, aves, nueces, y legumbres
• Reducir ingesta de ácidos grasos trans (< 1%), grasas saturadas (< 7%), y colesterol (< 200 mg/d), particularmente en presencia de hipercolesterolemia
• Si se decide dieta baja en grasas, reemplazar calorías por alimentos con bajo índice glicémico y proteínas derivadas desde peces, aves, nueces, y legumbres
• Aumentar ingesta fibra no soluble derivada de cereales (grano entero) (25 g/d)

PUFA: ácidos grasos poli-insaturados; MUFA: ácidos grasos mono-insaturados.

Artículos de Revisión

Respecto del manejo farmacológico del HGNA, se considera que éste está esencialmente indicado cuando se identifican sujetos con EHNA²⁸. Múltiples estudios han evaluado agentes moduladores de la IR, antioxidantes, moduladores de la acción de citoquinas y otros. La metformina ha mostrado resultados inconsistentes en pacientes con HGNA, sin beneficio sobre el otorgado por los cambios en el estilo de vida, mejoría de las aminotransferasas pero de manera no sostenida en el tiempo y sin mejoría en la histología hepática. Estudios recientes sugieren que la vitamina E y la pioglitazona pueden mejorar la histología hepática en la EHNA aunque los riesgos a largo plazo aún no se han precisado. Las recomendaciones actuales sugieren su uso en pacientes con EHNA probada por biopsia¹⁸. Datos emergentes sugieren que el empleo de pentoxifilina también puede ser beneficioso en cuanto mejora los niveles séricos de aminotransferasas y la histología hepática en pacientes con EHNA comprobada por biopsia. La evidencia respecto de otros fármacos es aún inconsistente, aunque el horizonte terapéutico es promisorio dado el desarrollo de nuevos agentes²⁸.

Resumen

La obesidad está estrechamente vinculada a la génesis del hígado graso no alcohólico (HGNA), esto explica por qué esta entidad ha emergido como una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial. La forma inflamatoria del HGNA, llamada esteatohepatitis no alcohólica, puede progresar a estadios más avanzados de enfermedad hepática crónica, incluyendo la cirrosis en hasta 25% de los casos en una o dos décadas. Además, datos recientes han identificado al HGNA como un factor de riesgo relevante para el desarrollo de eventos cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2. Aunque la fisiopatología del HGNA no ha sido completamente aclarada, la insulino-resistencia (IR) ha sido identificada como un evento central involucrado tanto en la génesis como en la progresión de la enfermedad. En consecuencia, el foco de la terapia debe ser dirigido a medidas que propendan a la baja de peso y a reducir la IR. El presente artículo revisa en forma somera los conceptos actuales sobre HGNA y su relación con la epidemia de la obesidad.

Palabras clave: Hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, obesidad, insulino-resistencia.

Referencias

- Selassie M, Sinha AC. The epidemiology and aetiology of obesity: a global challenge. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011; 25: 1-9.
- CHILE MDS. Encuesta Nacional de Salud. ES Chile 2009-2010 [cited; Capítulo V: Resultados]. Santiago: Ministerio de Salud Chile, 2010.
- Yilmaz Y, Younossi ZM. Obesity-associated nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 19-31.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-85.
- López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol* 2014; 13: 166-78.
- Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 627-36.
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 330-44.
- Machado MV, Cortez-Pinto H. Management of fatty liver disease with the metabolic syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 [Publicación electrónica en avance].
- Martin-Domínguez V, González-Casas R, Mendoza-Jiménez-Ridruejo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 409-20.
- Bhala N, Jouness RI, Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5169-76.
- Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 2009; 29: 82-8.
- Boza C, Riquelme A, Ibáñez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15: 1148-53.
- Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51: 679-89.
- Anstee QM, Day CP. The genetics of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 645-55.
- Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Agrawal R, Kaur I, Younoszai Z, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3017-23.
- Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés D, Uribe M. Treating nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2007; 27: 1157-65.
- Vuppalanchi R, Chalasani N.

- Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; 49: 306-17.
- 18.- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-23.
- 19.- Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 141-9.
- 20.- Stinton LM, Loomba R. Recommendations for liver biopsy evaluation in non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014; 60: 5-13.
- 21.- Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 782-9.
- 22.- Kumar R, Rastogi A, Sharma MK, Bhatia V, Tyagi P, Sharma P, et al. Liver stiffness measurements in patients with different stages of nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic performance and clinicopathological correlation. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 265-74.
- 23.- Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 299-310.
- 24.- Gariani K, Philippe J, Jornayvaz FR. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: from bench to bedside. *Diabetes Metab* 2013; 39: 16-26.
- 25.- Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 91-112.
- 26.- Asrih M, Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: The good and the bad. *Clin Nutr* 2014; 33: 186-90.
- 27.- Stephen S, Baranova A, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 163-71.
- 28.- Pearlman M, Loomba R. State of the art: treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 223-37.