

Parámetros metabólicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y diabetes tipo 2 controlados versus no controlados

Metabolic parameters in patients with steatosis non alcoholic liver and controlled diabetes type 2 versus uncontrolled diabetes type 2

Gonzalo Miranda Manrique¹

¹ Servicio de Endocrinología, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, ESSalud. Lima, Perú.

² Médico asistente de Hospital Nacional Dos de Mayo y ex residente de HNGAI

Recibido: 17-05-2015

Aprobado: 04-01-2016

RESUMEN

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) está ampliamente distribuida a nivel mundial y es más frecuente en sujetos con dislipidemia, síndrome metabólico, obesos y con DM2 (34-74%). Sin embargo, la prevalencia de cirrosis por EHNA en la población general no se conoce, lo que es aún materia de investigación en nuestro medio. **Objetivo:** Determinar si existe diferencia significativa entre los parámetros metabólicos de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico controlados y no controlados. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de tipo caso control, realizado en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, Lima – Perú, durante los meses de noviembre de 2014 a febrero de 2015. Consta de 231 pacientes: 147 pacientes con DM2 de diagnóstico reciente con mal control glicémico y EHNA y 84 pacientes con DM2 de diagnóstico reciente con adecuado control y EHNA. Para el análisis estadístico se utilizó las pruebas de Levene para evaluar homogeneidad de varianzas intragrupos y prueba paramétrica de t de student para muestras independientes.

Resultados: Luego de aplicar la prueba de homogeneidad de Levene y el t de student para igualdad de medias los parámetros metabólicos significativos fueron el nivel de triglicéridos, el nivel de HbA1C, la dosis de metformina y el género. **Conclusiones:** Es importante en pacientes diabéticos diagnosticar EHGNA en forma temprana para un control más estricto, no sólo de la glucosa sérica sino de otros parámetros metabólicos, principalmente, los triglicéridos lo cual apoya fuertemente el concepto existente de "múltiples hits" que considera que la EHGNA afecta la homeostasis de la glucosa, y podría ser el punto de partida de nuevas investigaciones que permitan mejorar las intervenciones para reducir la progresión de la cirrosis en pacientes diabéticos y también retrasar la progresión de la diabetes mellitus en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2; Esteatosis hepática no alcohólica; función hepática; Síndrome X metabólico (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver (NASH) is widely distributed around the world and is more common in subjects with dyslipidemia, metabolic syndrome obese and DM2 (34-74%). However, the prevalence of cirrhosis by NASH in general population is unknown which is still subject of research. **Objective:** To determine if there are significant differences between metabolic parameters of non-alcoholic fatty liver in controlled versus uncontrolled diabetes type 2 of recent diagnosis. **Material and methods:** retrospective case-control study, performed in the Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Peru from November 2014 to February 2015. This study included 231 patients: 147 patients (NASH with DM2 of recent diagnosis and poor control) and 84 patients (NASH with DM2 of recent diagnosis and adequate control). Statistical analysis: Levene test for evaluating homogeneity of variances intra groups and parametric test for independent samples. **Results:** After applying Levene test of homogeneity and student test, significant metabolic parameters were the triglycerides, HbA1C level, metformin dose and gender. **Conclusions:** It is important in diabetic patients to diagnose NASH early for a tighter control, not only of glucose but other metabolic parameters mainly triglycerides which strongly supports existing concept of "multiple hits" which considers NASH affects glucose homeostasis, and it could be the starting point of new research to improve interventions for decreasing progression from to cirrhosis in diabetic patients and also to delay progression of diabetes mellitus in patients with non alcoholic steatohepatitis.

Keywords: Diabetes mellitus type 2; Non-alcoholic hepatic steatosis; Metabolic syndrome X (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En la actualidad no existen dudas de que el síndrome metabólico causa enfermedad hepática crónica y hepatocarcinoma independientemente del alcohol y de los virus. Varios estudios, indican que la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) parece ser

mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) respecto a la población general ⁽¹⁾. Los pacientes con DM2 tienen aproximadamente un 80% de prevalencia de EHNA en comparación con no diabéticos e hígado graso. Asimismo, la prevalencia de DM2 en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología es de alrededor del 30%. Además, el pobre control de la

DM2 promueve o empeora la EHNA, alimentando así un círculo vicioso⁽²⁾. En un estudio de cohorte con 173 643 pacientes, se estudiaron durante 10 años a 650 620 que no tenían DM2 en el momento de su inclusión. La incidencia de EHNA y de hepatocarcinoma fue significativamente más alta en los pacientes diabéticos que fue independiente de enfermedad hepática no alcohólica⁽⁷⁾.

La EHNA está ampliamente distribuida. Los cálculos más recientes de la FID (Federación Internacional de Diabetes) indican que el 8,3% de los adultos –382 millones de personas– tienen diabetes y un 80% de las personas con diabetes vive en países de ingresos medios y bajos, y los socialmente menos afortunados son los más vulnerables a la enfermedad. La prevalencia de EHNA varía entre 6,3 a 33% con una media de 20% en la población general. Por otro lado, la prevalencia estimada de esteatohepatitis no alcohólica es menor, esto es, de 3 a 5%⁽³⁾. El hígado graso es más frecuente en sujetos obesos comparado con los controles (75% versus 16%). Asimismo, es más frecuente entre sujetos con DM2 (34-74%). Sin embargo, la prevalencia de cirrosis por EHNA en la población general no se conoce. Los diabéticos con EHNA tienen un riesgo dos veces mayor que los no diabéticos sin esteatosis hepática no alcohólica y una mayor tasa de mortalidad de hasta 33%⁽⁴⁾.

Si la prevalencia de DM2 aumenta progresivamente, la EHNA probablemente será un tema prominente de salud pública y una importante causa de cirrosis. Aproximadamente el 30 a 40% de pacientes con EHNA con hiperglicemia progresa a cirrosis y hasta un 20% de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2 desarrollan cirrosis⁽⁵⁾. Todo esto hace de la EHNA, la enfermedad hepática más común en la sociedad occidental. Muchos estudios de EHNA han excluido a los pacientes con diabetes lo cual llama la atención dado que este grupo específico de pacientes es afectado en gran proporción por esta enfermedad de forma tal que esta investigación será un punto de partida en nuestra realidad de nuevas investigaciones en el área, que contribuirá a disminuir la incidencia y progresión de la enfermedad^(6,7).

Se plantea que los pacientes con diabetes tipo 2 con mal control glicémico de reciente diagnóstico y esteatosis hepática no alcohólica tienen un perfil metabólico desfavorable.

El presente estudio tiene como objetivo determinar si existen diferencia significativa entre los parámetros metabólicos de esteatosis hepática no alcohólica de los pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico mal controlados versus aquellos controlados y evaluados en forma ambulatoria a partir de historias clínicas atendidos en el Hospital Guillermo Almenara. Además, se busca en forma específica determinarlos marcadores

metabólicos que se encuentran más alterados en los pacientes con EHNA y DM2 de reciente diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio incluyó datos recolectados de forma retrospectiva a partir de 231 historias clínicas de pacientes entre 18 a 70 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico (menor o igual a dos años) y esteatosis hepática no alcohólica (EHNA); los que acudieron a consulta externa del Hospital Almenara, Lima. Estos datos fueron obtenidos a partir de historias clínicas evaluadas entre noviembre de 2014 y febrero del 2015.

Se definió como grupo caso a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, con mal control metabólico que estuvo dado por un nivel de HbA1C mayor a 7% y esteatosis hepática no alcohólica; y como grupo control a los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 de reciente diagnóstico, con buen control metabólico (HbA1C menor o igual a 7%) y EHNA⁽⁸⁾.

El diagnóstico de EHNA se realizó por ultrasonografía para evaluar la presencia o no de esteatosis hepática no alcohólica. Por motivo del diagnóstico se consideró como criterio el hallazgo por ultrasonografía asociado o no a una elevación de enzimas hepáticas: AST y ALT dos a cinco veces por encima del límite superior de lo normal o incluso una razón AST /ALT inferior a uno⁽⁹⁾.

Estos datos se consignaron en una ficha consensuada constituidos por colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y HDL; perfil hepático: TGO, TGP, GGTP, FA además de presencia o no de esteatosis hepática no alcohólica por ecografía.

En el presente estudio se consideró como criterios de inclusión a pacientes con DM2 de reciente diagnóstico (menor o igual a dos años) y esteatosis hepática no alcohólica comprendidos entre los 18 a 70 años. Asimismo, se consideró como criterios de exclusión a pacientes con enfermedad renal crónica en estadio IV - V, cirrosis hepática, o pacientes con infección de hepatitis B y C, pacientes bajo régimen de tratamiento de insulino terapia intensiva y además se excluyeron pacientes con antecedente de consumo habitual de alcohol o con evidencia clínica de afección agudas y crónicas o quirúrgicas, anemia e ingesta de antiinflamatorios no esteroides.

Se realizó un análisis analítico-descriptivo de comparación de medias mediante el empleo de pruebas de muestras independientes: la prueba de Levene para la igualdad de varianzas y la prueba t de student para la igualdad de medias, los cuales fueron procesados por el paquete estadístico SPSS 21. Para considerar la significancia de las diferencias, se tuvo en cuenta un

valor de $p < 0,05$. El procesamiento y análisis de los datos fueron ilustrados en tablas de relación y frecuencia.

El diseño del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en Lima- Perú.

RESULTADOS

El estudio incluyó a 231 historia clínicas de 147 pacientes mal controlados y 87 pacientes bien controlados. En el análisis de las características de la población (Tabla 1) se observa el predominio masculino en los pacientes con DM2 de reciente diagnóstico con mal y buen control metabólico de la diabetes.

Tabla 1. Características de la población.

Características	Control metabólico	N	Media
Edad	No controlado	147	54,7
	Adecuado	84	48,3
Peso	No controlado	147	68,3
	Adecuado	84	71,1
IMC	No controlado	147	27,7
	Adecuado	84	28,7
Dosis de tratamiento metformina	No controlado	147	1534
	Adecuado	84	2155
Circunferencia abdominal	No controlado	147	92,0
	Adecuado	84	93,2
Creatinina	No controlado	147	0,8
	Adecuado	84	0,83
TG (mg/dl)	No controlado	147	241
	Adecuado	84	182
HBA1C (%)	No controlado	147	9,0
	Adecuado	84	6,1
Albumina	No controlado	147	3,9
	Adecuado	84	3,8
Colesterol	No controlado	147	192
	Adecuado	84	196,5
TGO	No controlado	147	39,1
	Adecuado	84	38,1
TGP	No controlado	147	55,8
	Adecuado	84	65,6
GGTP	No controlado	147	84,8
	Adecuado	84	100
FA	No controlado	147	94,8
	Adecuado	84	89,3
LDL	No controlado	147	103
	Adecuado	84	111
HDL	No controlado	147	36,5
	Adecuado	84	38,3
HB	No controlado	147	13,8
	Adecuado	84	14,2
Tiempo de diabetes (años)	No controlado	147	1,6

En el análisis estadístico de muestras independientes se encontró que las variables triglicéridos, nivel de HbA1C, dosis de metformina, género y edad fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$; IC 95%) los cuales mediante la prueba de Levene fueron significativas asumiendo o no varianzas iguales (Tabla 2). Todas las demás variables, como pruebas de función hepática, tiempo de diagnóstico de DM2, y si estaba bien o mal controlada, no presentaron diferencias significativas ($p > 0,05$; IC 95%).

DISCUSIÓN

Los parámetros que presentaron diferencias significativas en ambos grupos en el presente estudio fueron el nivel de triglicéridos, dosis de metformina y edad, así como el género de los pacientes⁽⁹⁾.

Teniendo en cuenta que el pobre control de la DM2 empeora la EHNA y que la hipertrigliceridemia es un factor clave en la patogenia de la misma y además de un factor de riesgo de severidad por enfermedad de hígado graso no alcohólico así como de desarrollo de complicaciones de la misma diabetes mellitus tipo 2^(10,11), uno de los hallazgos más importante del presente trabajo es que en los pacientes con diabetes mal controlados y esteatosis hepática no alcohólica se encontró una alta frecuencia de hipertrigliceridemia por encima de 200 mg/dl lo que refuerza el concepto que el control no solo de niveles adecuado de glicemia o HbA1c es importante en este grupo de pacientes sino que también se debe incidir en el control estricto de los niveles de triglicéridos cuyo punto crítico como indicación de tratamiento farmacológico es motivo aún de controversia.

Tabla 2. Tabla de prueba de muestras independientes.

	Valor p
Género	0,002
Grado de esteosis hepática	0,438
Edad	0,027
Talla	0,889
Peso	0,241
IMC	0,296
Tratamiento Metformina	0,003
Circunferencia abdominal	0,495
Creatina	0,273
TG	0,001
HBA1C	0,000
Albumina	0,701
Colesterol	0,608
TGO	0,834
TGP	0,165
GGTP	0,539
FA	0,299
LDL	0,134
HDL	0,281
HB	0,134
Tiempo de Diabetes	0,689

Una fortaleza adicional del estudio fue que se encontró que los pacientes usuarios de una dosis superior a 2000 mg de metformina tuvieron un mejor perfil metabólico y control de la diabetes, lo cual se debe considerar en el manejo terapéutico de este tipo de pacientes y que puede sugerir el uso de dosis máximas posibles en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática no alcohólica lo cual debe corroborarse en estudios de tipo prospectivos aleatorizados.

Asimismo, se encontró una mayor incidencia de esta patología en mujeres, lo cual se condice con estudios poblacionales de los Estados Unidos destinados a estimar la prevalencia de HGNA en la población general (HGNA operacionalmente definido en dicho estudio como la elevación de aminotransferasas en ausencia de hepatitis viral B, C, consumo de alcohol y estudios de ferritina y saturación de transferrina normales) que encontraron el mismo resultado ^(12,13).

Por otro lado, como limitación tenemos que en nuestro estudio se trabajó con grupos de pacientes determinado por un nivel fijo de HbA1C estándar establecido por la Asociación Americana de Diabetes, el cual no incluye otros datos respecto al control adecuado de glicemia como niveles de glucemia postprandiales ni variabilidad glicémica ⁽¹²⁾. Otra limitación de nuestro estudio fue haber utilizado fuentes de información secundarias.

Además, dado a la limitación por el tipo de estudio no se pudo valorar la severidad de la esteatosis hepática dado que este se basó fundamentalmente por el hallazgo ecográfico y elevación y no de transaminasas que no cuentan con una sensibilidad elevada ni permite discriminar el grado actividad de la enfermedad y tampoco son predictores de severidad debido a que en nuestro medio hospitalario es aún complejo implementar en forma masiva biopsias hepáticas que es el gold standard para esta entidad o el uso de otros métodos diagnósticos más costosos ^(12,13).

Finalmente, probablemente el tamaño de la muestra y la variación dentro de los grupos revelado en la prueba de Levene (Tabla 2), sean la causa de que los resultados no sean concluyentes respecto a los marcadores de adiposidad visceral dado por el perímetro abdominal, así como en el IMC. Estudios futuros con una muestra de mayor tamaño y con mayor homogeneidad de la población podrían confirmar esta relación que se recoge en otros estudios.

Conclusiones

Es importante en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico establecer precozmente la presencia de EHNA y a partir de ello incidir en un control más estricto, no solo de los niveles de glicemia, sino también en los demás parámetros metabólicos así como en una mayor dosis tolerada por el paciente como se reporta en la literatura ⁽⁴⁾, para así evitar una progresión más rápida e irreversible de la EHNA y por ende disminuir la progresión a esteatohepatitis, cirrosis y un mayor riesgo de hepatocarcinoma.

Además llama la atención que en la población estudiada se encuentra claramente una mayor prevalencia de obesidad y dislipidemia a predominio de hipertrigliceridemia, lo que no solo es un factor clave en la patogenia de la diabetes tipo 2, sino que es a su vez es un factor de riesgo mayor de severidad por enfermedad de hígado graso no alcohólico, así como de desarrollo de complicaciones de la misma diabetes mellitus tipo 2 bajo la teoría actual que relaciona esteatosis hepática y diabetes mellitus bajo la ya conocida de los "múltiples hits" ⁽²⁾. Este hecho apoya fuertemente el concepto vigente que la EHNA influye en la homeostasis de la glucosa y podría ser el punto de partida de nuevas investigaciones que permitan implementar medidas de intervención más óptimas para disminuir la progresión a esteatohepatitis y cirrosis así como lograr retrasar la progresión y severidad de la diabetes mellitus de reciente inicio en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Ben M, Polimeni L, Baratta F, Pastori D, Loffredo L, Angelico F. Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8341-50.
2. Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, McLennan SV, Twigg SM. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr Rev.* 2013;34(1):84-129.
3. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Molecular mechanisms and new treatment strategies for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci.* 2014;15(5):7352-79.
4. Bürgi AC, Dufour JF. [Treatment of nonalcoholic steatohepatitis]. *Rev Prat.* 2012;62(10):1425-7. [Article in French]
5. Yoo HJ, Choi KM. Hepatokines as a link between obesity and cardiovascular diseases. *Diabetes Metab J.* 2015;39(1):10-5.
6. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(13):1343-50.
7. Dyson J, Day C. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2014;32(5):597-604.
8. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl 1:s1-s90.
9. Choi KM, Cho HJ, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, Seo JA, et al. Higher mortality in metabolically obese normal-weight people than in metabolically healthy obese subjects in elderly Koreans. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(3):364-70.
10. Kim CH, Kim HK, Bae SJ, Kim EH, Park JY. Independent impact of body mass index and metabolic syndrome on the risk of type 2 diabetes in Koreans. *Metab Syndr Relat Disord.* 2012;10(5):321-5.
11. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3637-43.
12. García-Compeán D, et al. La diabetes en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2013. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.01.012
13. Lingvay I, Raskin P, Szczepaniak LS. Effect of insulin-metformin combination on hepatic steatosis in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2007;21(3):137-42.

Correspondencia:

Gonzalo Miranda Manrique
E-mail: sith1685@hotmail.com