

REVISIÓN

Tratamiento de la hiperglucemia en el paciente con diabetes tipo 2 e hígado graso no alcohólico

Antonio Pérez Pérez* e Inka Miñambres Donaire

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB); CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Hígado graso no alcohólico;
Fármacos hipoglucemiantes

Resumen El enfoque del tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 ha cambiado considerablemente en los últimos años. Un elemento clave es la individualización a la hora de establecer una terapia y considerar tanto las características del paciente y de la diabetes como los beneficios y los riesgos potenciales de la terapia. La existencia de hígado graso no alcohólico (HGNA) en un paciente con diabetes mellitus tipo 2 identifica un subgrupo de pacientes metabólicamente complejos y con mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares y microangiopáticas. Además, la diabetes es un marcador de la progresión del HGNA. Todo ello condiciona que el tratamiento de estos pacientes resulte un reto y represente un escenario clínico que justifique la utilización de opciones terapéuticas específicas. En el presente artículo revisaremos los datos disponibles sobre los efectos de los distintos fármacos hipoglucemiantes sobre el HGNA y las alteraciones metabólicas asociadas, y la estrategia para su selección en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y HGNA.

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Non-alcoholic fatty liver disease;
Hypoglycaemic drugs

Treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease

Abstract The focus of pharmacological treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes has changed considerably in recent years. Individualisation is a key element when establishing a therapy, considering both the patient's characteristics and diabetes as well as the potential benefits and risks of therapy. Patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) constitute a subset of metabolically complex patients with a higher risk of developing cardiovascular and microangiopathic complications. Moreover, diabetes is a marker of progression of NAFLD. All these factors pose a challenge to the treatment of these patients and represent a clinical scenario that justifies the use of specific therapeutic options. In the present article, we review the available data on the effects of the different hypoglycaemic drugs on NAFLD and associated metabolic alterations, and the strategy for their selection in patients with type 2 diabetes and NAFLD.

© 2017 SEEN and SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aperez@santpau.cat (A. Pérez Pérez)

Introducción

En la actualidad, como recogen las diferentes guías sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como la de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD), es fundamental aplicar estrategias dirigidas a personalizar e individualizar el tratamiento de la DM2 en relación con las necesidades y condiciones individuales de los pacientes¹. Esta estrategia para la atención junto al importante desarrollo de nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción exige mayor conocimiento de la enfermedad y sus diferentes expresiones fenotípicas, y también de sus comorbilidades y complicaciones.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica o hígado graso no alcohólico (HGNA) y la DM2 se asocian con frecuencia para formar parte del síndrome metabólico, que probablemente es el resultado de mecanismos patogénicos comunes, incluyendo la resistencia a la insulina, que progresa a la disfunción de las células β y DM2, así como un metabolismo de lípidos alterado y acumulación de triglicéridos hepáticos. Además, la acumulación de grasa hepática favorece el desarrollo de diabetes y la existencia de diabetes es un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad hepática.

Los pacientes con diabetes y HGNA característicamente suelen presentar otras alteraciones metabólicas, como la dislipemia aterogénica y la resistencia a la insulina, que son especialmente pronunciadas y hacen especialmente difícil el tratamiento de estos pacientes. Todas estas alteraciones metabólicas están implicadas en el mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, principal causa de morbilidad en esta población, y la existencia de HGNA también se ha asociado con un aumento de la prevalencia de complicaciones microvasculares en la DM tipos 1 y 2. Por tanto, puede afir-

marse que la existencia de HGNA identifica un subgrupo de pacientes con DM2 metabólicamente más complejo y con mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y de desarrollar cirrosis hepática y hepatocarcinoma.

Enfoque terapéutico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hígado graso no alcohólico

Todos los aspectos antes mencionados deben considerarse a la hora de diseñar el enfoque terapéutico y la selección de las distintas medidas terapéuticas para estos pacientes. Si nos centramos en el tratamiento de la hiperglucemia, la existencia de HGNA, como marcador de un exceso de grasa ectópica y expresión fenotípica de resistencia a la insulina pronunciada, es un elemento esencial para la selección de la terapia hipoglucemiante desde el punto de vista del mecanismo de acción y los efectos sobre el peso corporal. También deberá considerarse la eficacia en la prevención y progresión de la enfermedad cardiovascular y hepática. En este contexto, probablemente la estrategia más adecuada para instaurar las diferentes medidas terapéuticas sea la utilización escalonada de estas, pero con prioridad para aquellas que actúan sobre los factores causales y/o mejoran mayor número de elementos fisiopatológicos y componentes del síndrome metabólico (fig. 1).

Según este esquema, las medidas terapéuticas iniciales e imprescindibles en los pacientes con DM2 y HGNA son los cambios nutricionales (reducción de la grasa y restricción calórica), el aumento de la actividad física y la reducción del peso². Todas estas medidas reducen la resistencia a la

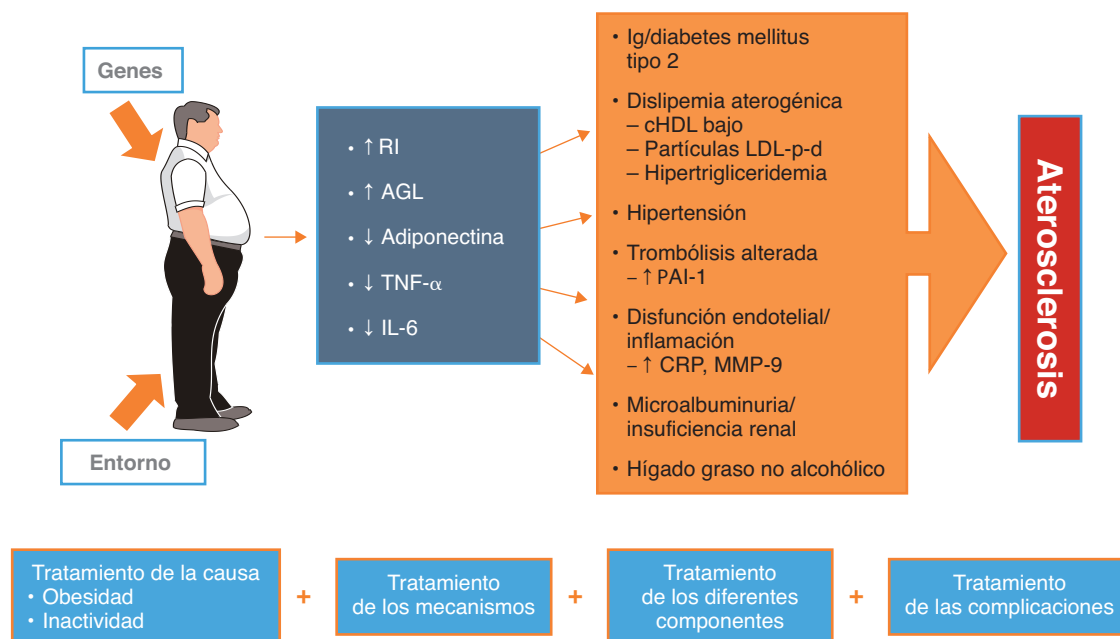


Figura 1 Estrategia para el tratamiento escalonado de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hígado graso no alcohólico, como componentes del síndrome metabólico. AGL: ácidos grasos libres; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Ig: inmunoglobulinas; IL-6: interleucina 6; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MMP-9: metaloproteinasas de la matriz 9; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1; PCR: proteína C-reactiva; RI: resistencia a la insulina; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

insulina y la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular. Con relación al peso corporal, reducciones $\geq 5\%$ mediante medidas dietéticas o con intervención farmacológica ofrecen beneficios metabólicos desde el punto de vista de la resistencia a la insulina, el control glucémico, la adiposidad global y especialmente la adiposidad ectópica, incluida la esteatosis hepática. Pérdidas de peso $\geq 8-10\%$ consiguen, además, mejoras en las características histológicas de la esteatohepatitis no alcohólica y las grandes reducciones de peso obtenidas mediante la cirugía bariátrica, además de la remisión de la diabetes y la reducción de la mortalidad cardiovascular a largo plazo, consiguen mejorar en la mayoría de los pacientes la esteatohepatitis e incluso la fibrosis. Estos datos refuerzan la necesidad de la intervención sobre el peso en los pacientes con DM2 y HGNA como parte esencial del tratamiento para reducir la carga de la enfermedad.

Cuando el control glucémico es insuficiente con las modificaciones del estilo de vida e incluso desde el diagnóstico de la diabetes en aquellos pacientes en que se prevea que las modificaciones del estilo de vida no van a permitir alcanzar los objetivos, debería iniciarse el tratamiento farmacológico. El fármaco ideal en los pacientes con DM2 y HGNA sería aquel que de forma concomitantemente resuelva la resistencia a la insulina/hiperglucemia y el HGNA, y que también reduzca el riesgo cardiovascular. A continuación, se revisan los efectos de los principales fármacos hipoglucemiantes disponibles sobre el peso, el HGNA y la enfermedad cardiovascular (tabla 1).

Metformina

Estudios observacionales iniciales y datos a largo plazo, como los del Diabetes Prevention Program, mostraron mejor pronóstico en cuanto a la evolución de las cifras de transaminasas en individuos tratados con metformina. Este efecto beneficioso, no obstante, parecía dependiente de los cambios en el peso más que de un efecto intrínseco de metformina. Diversos ensayos de distribución aleatoria posteriores, que incluyeron biopsias hepáticas en su diseño, no

demonstraron mejoría en los parámetros histológicos y en el estudio TONIC, que evaluó el tratamiento con 1.000 mg/día de metformina en niños y adolescentes con HGNA, no encontraron diferencias significativas en el objetivo primario, reducción de la alanina-aminotransferasa, así como tampoco en el secundario, resolución de la esteatohepatitis³. La conclusión de los metaanálisis que han evaluado el potencial terapéutico de la metformina en individuos con HGNA es que no es efectiva en estos pacientes^{4,5}.

Tiazolidinedionas

El mecanismo de acción de las tiazolidinedionas, ligandos del PPAR- γ (receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas), les confiere una acción sobre la resistencia periférica a la insulina, que incluye la regulación en la oxidación de los ácidos grasos y una mejora en la biología del tejido adiposo, con una mejora en el perfil de secreción de adipocitocinas. Dada la relación entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de HGNA, pronto se estudió el efecto de las tiazolidinedionas sobre las enzimas y la histología hepáticas.

Si nos centramos en la pioglitazona, único compuesto disponible en clínica, se han realizado diversos ensayos, tanto en individuos con diabetes como en otros sin diabetes, con el objetivo de analizar los cambios en las cifras de transaminasas y en los parámetros histológicos. En 2010 se publicaron los datos del estudio PIVENS que distribuyó aleatoriamente a 247 individuos con esteatohepatitis y libres de diabetes entre pioglitazona, vitamina E y placebo. La pioglitazona no mejoró el objetivo primario de mejoría conjunta en esteatosis, inflamación lobulillar, balonización hepatocelular y fibrosis, pero fue más eficaz en la resolución de la esteatohepatitis (el 47 frente al 21%; $p = 0,001$)⁶. Otro ensayo que comparaba pioglitazona con pentoxifilina también concluyó que pioglitazona mejoraba la histología hepática en individuos con esteatohepatitis no alcohólica. Los datos más recientes acerca de la utilidad de pioglitazona en el tratamiento de la esteatohepatitis provienen de un reciente ensayo clínico en un total de 101 pacientes con diag-

Tabla 1 Efectos de los fármacos hipoglucemiantes sobre el hígado graso no alcohólico (HGNA), el peso corporal y la enfermedad cardiovascular

	HGNA		Peso	Beneficio cardiovascular
	Enzimas hepáticas	Histología		
Metformina	↓	=	= ↓	Sí
Sulfonilureas	?	?	↑	No demostrado
Pioglitazona	↓	Mejoría • Esteatohepatitis • Fibrosis	↑	Sí
Inhibidores de la DPP-4	↓	=	=	Neutro
Inhibidores del SGLT2	↓	?	↓	Sí (empaglifozina)
Agonistas del receptor de GLP-1	↓	Mejoría de la esteatohepatitis	↓	Sí: liraglutida y semaglutida Neutro: lixisenatida
Insulina	?	?	↑	Neutro (glargina)

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; ?: ausencia/escasa información.

nóstico de esteatohepatitis y existencia de alteración en el metabolismo hidrocarbonado (diabetes o prediabetes). Los pacientes incluidos fueron distribuidos aleatoriamente entre tratamiento con pioglitazona, dieta o placebo, y dieta. A los 18 meses, los individuos tratados con pioglitazona presentaron con mayor frecuencia consecución del objetivo primario definido como mejoría de, al menos, 2 puntos en el NAS (Non Alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score) sin empeoramiento en la fibrosis (el 58 frente al 17%; $p < 0,001$). Aunque no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de individuos que mejoró el grado de fibrosis (el 39 frente al 25%), la pioglitazona redujo la puntuación de fibrosis comparada con la del placebo (-0,5 frente a 0,00; $p = 0,039$) y la progresión a fibrosis con pioglitazona fue inferior (el 12 frente al 28%; $p = 0,039$)⁷. Diversos metaanálisis han analizado conjuntamente los ensayos de distribución aleatoria con tiazolidinedionas y su efecto sobre la histología hepática, y han concluido que las tiazolidinedionas mejoran diversos parámetros histológicos, incluyendo la fibrosis avanzada en individuos con esteatohepatitis no alcohólica. Es importante destacar que la mejoría observada es independiente del peso corporal, dado que el grupo de individuos distribuidos aleatoriamente a tiazolidinedionas experimentó un aumento de peso⁸.

Inhibidores de de la dipeptidil peptidasa 4

A pesar de que parece que, en estudios iniciales en animales, disminuyen el contenido hepático en triglicéridos, los estudios realizados en seres humanos hasta el momento son poco concluyentes.

En un estudio observacional con 39 pacientes diagnosticados de HGNA por ecografía, el tratamiento con alogliptina redujo la progresión de la esteatosis, pero no la de la esteatohepatitis. La vildagliptina, en un ensayo de distribución aleatoria frente a placebo en 44 individuos con DM2, redujo el contenido hepático en triglicéridos y las transaminasas sin relación con cambios en el peso corporal ni en la sensibilidad periférica a la insulina. En los ensayos con sitagliptina frente a placebo publicados en el último año en individuos con DM2 y HGNA no se observaron mejorías en los parámetros de fibrosis o contenido hepático de grasa.

Análogos de del péptido similar al glucagón tipo 1

Los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) han creado bastante expectación dado que estudios en animales e in vitro han demostrado la existencia del receptor de GLP-1 en los hepatocitos y el potencial de exendina para reducir el contenido hepático en triglicéridos. Parece que estudios iniciales en seres humanos, incluyendo metaanálisis de ensayos en fase 3, indican que el tratamiento con liraglutida, exenatida y lixisenatida conllevan una mejoría en los valores de transaminasas. El estudio LIRA-NAFLD¹⁰ mostró que la intensificación del tratamiento hipoglucemiante con liraglutida, comparado con la insulina, conlleva una disminución del contenido hepático de grasa que se relaciona de manera muy estrecha con la pérdida de peso. El estudio en fase 2 LEAN¹¹ tenía como objetivo principal demostrar la resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de

la fibrosis hepática en individuos tratados con liraglutida. En este estudio, tan solo el 30% de los individuos incluidos tenían DM2. El objetivo primario se consiguió en el 39% de los 23 individuos distribuidos aleatoriamente a liraglutida, comparado con el 9% de los 22 individuos de la rama placebo (riesgo relativo: 4,3; intervalo de confianza del 95%, 1,0-17,7). Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que el ensayo incluye un número reducido de pacientes y que el diseño del estudio no permite descartar que los cambios observados no se deban a la pérdida de peso observada en los individuos tratados con liraglutida.

Inhibidores de del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

En la actualidad, los datos acerca del posible efecto de los fármacos inhibidores del SGLT2 (cotransportador de sodio-glucosa tipo 2) sobre la esteatosis hepática son muy escasos. No obstante, por su mecanismo de acción, que confiere menor aporte de glucosa al hígado, pérdida de peso y mejora de la insulinoresistencia, podrían tener efectos beneficiosos en el HGNA. En animales, se ha podido demostrar una disminución en la acumulación hepática de triacilglicerol. En un estudio que analiza conjuntamente los ensayos en fase 3 realizados con canagliflozina se ha observado una reducción en los valores de enzimas hepáticas comparada con placebo, aunque los cambios parecen explicarse por la reducción de peso y la mejoría del control glucémico¹².

Selección de los fármacos hipoglucemiantes en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 e hígado graso no alcohólico

Aunque la metformina no mejora la histología hepática, continúa siendo el fármaco hipoglucemiante de primera línea, ya que mejora la resistencia a la insulina, tiene un efecto neutro sobre el peso, reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular y microvascular, y posiblemente el de carcinoma hepatocelular. Cuando los cambios en el estilo de vida y la metformina resultan insuficientes para mantener los objetivos de control glucémico, la evidencia disponible sugiere que la pioglitazona y quizá la liraglutida son los fármacos de elección ya que mejoran el HGNA y reducen el riesgo cardiovascular (fig. 2). En los pacientes con esteatohepatitis y/o con resistencia a la insulina y dislipemia aterogénica marcadas, la pioglitazona es el fármaco de elección por sus efectos metabólicos y por las consistentes mejoras histológicas del HGNA e incluso de la fibrosis, que pueden modificar la historia natural de la enfermedad hepática. Liraglutida es una alternativa a la pioglitazona en los pacientes con esteatosis y en aquellos en que la reducción del peso se considera esencial o existe contraindicación para el uso de la pioglitazona, pero también es una buena opción como tercer fármaco añadido a la metformina y la pioglitazona cuando se requiere optimizar el control glucémico. Los inhibidores del SGLT2, otros agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4) pueden ser una alternativa a liraglutida en determina-

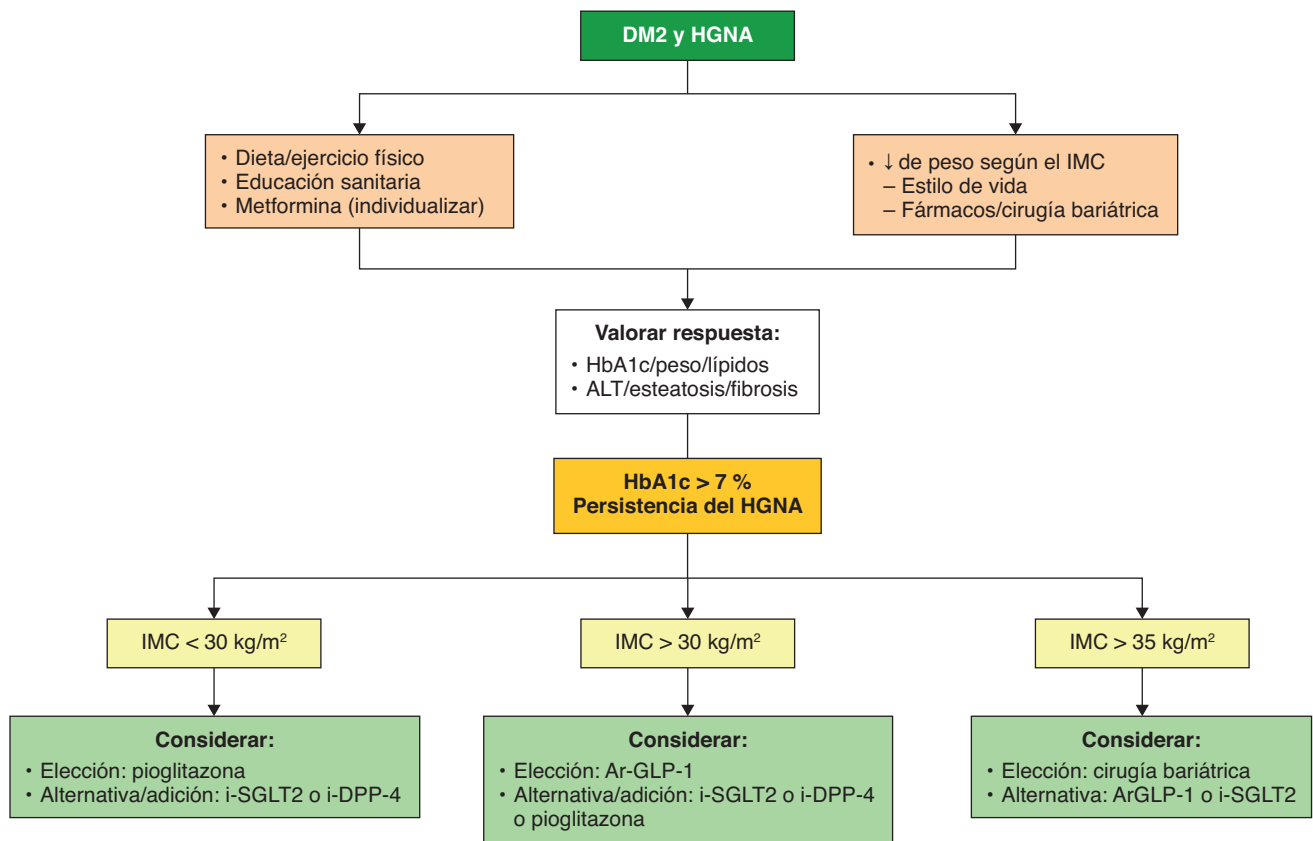


Figura 2 Selección del tratamiento hipoglucemiante en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hígado graso no alcohólico. ALT: alanina-aminotransferasa; ArGLP-1: análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: glucohemoglobina; HGNA: hígado graso no alcohólico; i-DPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; i-SGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

dos pacientes. Las sulfonilureas y la insulina incrementan el peso y se han asociado con mayor riesgo de presentar esteatohepatitis y fibrosis¹³, por lo que deben reservarse para casos en que no se puedan utilizar otras opciones o bien cuando estas resulten insuficientes para alcanzar el control glucémico adecuado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140-9.
- Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A call to action. *Diabetes Care*. 2017;40:419-30.
- Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:1659-68.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:79-104.
- Ratziu V, Caldwell S, Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues. *Hepatology*. 2010;52:2206-15.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1675-85.
- Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:305-15.
- Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:66-75.
- Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:633-640. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9607.
- Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, Bouillet B, Fourmont C, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. The Lira-NAFLD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:407-415. doi: 10.1210/jc.2016-2775.

11. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-90.
12. Leiter LA, Forst T, Polidori D, Balis DA, Xie J, Sha S. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2016;42:25-32.
13. Nascimbeni F, Aron-Wisnewsky J, Pais R, Tordjman J, Poitou C, Charlotte F, et al. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016;3:e000075.