

Nuevos tratamientos para la esteatosis hepática no alcohólica

Maria Luisa Martín Jiménez. Endocrinología y Nutrición. Medicina Interna. Urgencias. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda Madrid

PALABRAS CLAVE: Esteatohepatitis no alcohólica, diabetes, obesidad, empagliflozina, levotiroxina.

KEYWORDS: *Non-alcoholic steatohepatitis, diabetes, obesity, empagliflozin, levothyroxine.*

Especialidades: Endocrinología, Medicina General

Enlaces revista original:

Diabetes Care. 2018 Aug;41(8):1801-1808. doi: 10.2337/dc18-0165. Epub 2018 Jun 12.

Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial).

Kuchay MS1, Krishan S2, Mishra SK3, Farooqui KJ3, Singh MK4, Wasir JS

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effect+of+Empagliflozin+on+Liver+Fat+in+Patients+With+Type+2+Diabetes+and+Nonalcoholic+Fatty+Liver+Disease%3A+A+Randomized+Controlled+Trial+\(E-LIFT+Trial\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effect+of+Empagliflozin+on+Liver+Fat+in+Patients+With+Type+2+Diabetes+and+Nonalcoholic+Fatty+Liver+Disease%3A+A+Randomized+Controlled+Trial+(E-LIFT+Trial))

J Clin Endocrinol Metab. 2018 Jul 1;103(7):2698-2706. doi: 10.1210/jc.2018-00475.

Low-Dose Levothyroxine Reduces Intrahepatic Lipid Content in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and NAFLD.

Bruinstroop E1,2, Dalan R3,4, Cao Y5, Bee YM6, Chandran K7, Cho LW

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718334>

ABSTRACT

La esteatohepatitis no alcohólica es una de las principales causas de cirrosis y de trasplante hepático; se encuentra muy relacionada tanto con la diabetes tipo 2 como con la obesidad. A continuación, se exponen 2 artículos acerca de nuevos tratamientos para esta entidad, el empleo de inhibidores del cotransportador SGLT2 renal y la hormona tiroidea.

Non-alcoholic steatohepatitis is one of the main causes of cirrhosis and liver transplantation; it is closely related to both type 2 diabetes and obesity. Below are 2 articles about new treatments for this entity, the use of inhibitors of the renal SGLT2 cotransporter and thyroid hormone.

RESUMEN

La esteatohepatitis no alcohólica es una patología muy prevalente en la sociedad actual y se encuentra estrechamente ligada a la obesidad y a la diabetes tipo 2¹. Cada vez son más frecuentes los estudios acerca de tratamientos para esta entidad.

En este texto se exponen 2 artículos sobre ensayos experimentales con nuevos tratamientos para esta patología, el empleo de un inhibidor del cotransportador renal sodio glucosa 2 (SGLT2), empagliflozina, y el uso de levotiroxina.

El primer estudio es el denominado E- LIFT Trial, publicado en *Diabetes Care* en agosto 2018. El objetivo principal es demostrar la disminución del esteatosis hepática tras el empleo de empagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2, hecho ya documentado en estudios experimentales con roedores^{2,3-5}. Objetivos secundarios son analizar los cambios en las transaminasas y en el valor de GGT. El grado de esteatosis se analiza con un tipo especial de resonancia hepática que analiza la densidad de protones (MRI-PDFF).

En el estudio se incluyen pacientes mayores de 20 años, con esteatosis hepática documentada (MRI-PDFF > 6 %) y diabéticos tipo 2 con HbA1c 7-10 %. Los criterios de exclusión son pacientes con ingesta de alcohol (> 30 g/día en los últimos 10 años o > 10 g/día en el último año), pacientes con cualquier otro tipo de hepatopatía (VHB, VHC, hepatitis autoinmune, hepatitis inducida por fármacos, carcinoma hepatocelular, cirrosis), tratamientos previos con tiazolidinedionas o agonistas de GLP1, así como VIH, embarazo e insuficiencia renal.

Se incluyen un total de 50 pacientes aleatorizados en 2 grupos de tratamiento: tratamiento estándar para la diabetes tipo 2 y tratamiento estándar + empagliflozina. El seguimiento se realiza durante 20 semanas. Los resultados más relevantes son los siguientes:

- Reducción de la esteatosis hepática en el grupo tratado con empagliflozina al final de seguimiento, con significación estadística.
- Disminución significativa de ALT en ambos grupos de tratamiento; sin encontrarse diferencias en los niveles de AST ni de GGT.

El segundo estudio, publicado en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* en julio 2018, analiza la implicación de la hormona tiroidea en la disminución de la esteatosis hepática en pacientes diabéticos tipo 2, en relación al incremento en la beta oxidación de los ácidos grasos producido por la hormona tiroidea. El objetivo principal es analizar la disminución en la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2 sin patología tiroidea conocida tras recibir tratamiento con levotiroxina, hecho ya documentado en estudios previos realizados con roedores⁶⁻⁹.

Se trata de un estudio multicéntrico llevado a cabo en 6 hospitales de Singapur entre marzo 2014 y julio 2016. Los criterios de inclusión son pacientes diabéticos tipo 2 con edades comprendidas entre 21 y 60 años y HbA1c inferior a 10 %, con valores de TSH y T4 dentro de la normalidad y sin patología tiroidea conocida. Son criterios de exclusión pacientes con cualquier otro tipo de hepatopatía, ingesta de alcohol (> 30 g/día), con grado de fibrosis por encima de 3,

y aquellos en los que se ha modificado el tratamiento con estatinas, insulina o antidiabéticos orales en los últimos 2 meses. El grado de esteatosis se analiza con resonancia hepática.

El número total de pacientes estudiados es de 20, todos ellos varones y con un período de seguimiento de 16 semanas. Se realiza un análisis por intención de tratar donde todos los pacientes reciben levotiroxina a dosis bajas para mantener unos niveles de TSH 0,34-1,70 mUI/L. Los resultados más relevantes finalizado el período de seguimiento son los siguientes:

- Disminución en el grado de esteatosis hepática con significación estadística.
- Disminución también significativa en el índice de masa corporal, la grasa visceral y subcutánea.
- No se objetivan cambios en el control glucémico ni en el perfil hepático.

COMENTARIO

En ambos artículos se exponen nuevas líneas de tratamiento para una entidad cada vez más prevalente y muy relacionada tanto con la diabetes tipo 2 como con la obesidad. En vistas a las conclusiones de ambos, parece que el tratamiento con empagliflozina como con levotiroxina a dosis bajas en pacientes sin patología tiroidea conocida puede contribuir a la disminución de la esteatosis hepática.

No obstante, son necesarios más estudios, pues ambos incluyen muy poco número de pacientes (50 y 20 respectivamente) y el período de seguimiento es muy corto, no más de 20 semanas en el caso del de mayor duración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413–1419
2. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2013;715:246–255
3. Honda Y, Imajo K, Kato T, et al. The selective SGLT2 inhibitor ipragliflozin has a therapeutic effect on nonalcoholic steatohepatitis in mice. *PLoS One* 2016;11:e0146337
4. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. *PLoS One* 2016;11:e0151511
5. Qiang S, Nakatsu Y, Seno Y, et al. Treatment with the SGLT2 inhibitor luseogliflozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2015;7:104

6. Perra A, Simbula G, Simbula M, Pibiri M, Kowalik MA, Sulas P et al. Thyroid hormone (T3) and TRbeta agonist GC-1 inhibit/reverse nonalcoholic fatty liver in rats. *FASEB J.* 2008;22(8):2981–2989.
7. Cable EE, Finn PD, Stebbins JW, Hou J, Ito BR, van Poelje PD et al. Reduction of hepatic steatosis in rats and mice after treatment with a liver-targeted thyroid hormone receptor agonist. *Hepatology.* 2009;49(2):407–417.
8. Vatner DF, Weismann D, Beddow SA, Kumashiro N, Erion DM, Liao XH et al. Thyroid hormone receptor-b agonists prevent hepatic steatosis in fat-fed rats but impair insulin sensitivity via discrete pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(1):E89–E100.
9. Finan B, Clemmensen C, Zhu Z, Stemmer K, Gauthier K, Müller L et al. Chemical hybridization of glucagon and thyroid hormone optimizes therapeutic impact for metabolic disease. *Cell.* 2016;167(3): 843–857.e14