

HIGADO GRASO, DIABETES Y CIRROSIS

Dr. Pablo Iñiguez
Gastroenterólogo del Centro de Gastroenterología y
Profesor de la Escuela de Medicina UNPHU.

Normalmente el hígado no constituye un depósito de grasa, sino de hidratos de carbono y proteínas.

Cuando se produce acumulación de grasa en este órgano se debe a la existencia de un proceso patológico y es de interés que esa acumulación de grasa representa probablemente, la más frecuente de las alteraciones histopatológicas del hígado.¹

Al referirnos al Hígado Graso, es necesario considerar dos puntos verdaderamente controversiales:

- 1.— La incidencia de diversos factores etio-patogénicos.
- 2.— La relación de la esteatosis con la Cirrosis Hepática.

Con respecto al primer punto debemos señalar que para muchos autores, sobre todo norteamericanos, la causa más importante de Hígado Graso es el alcoholismo y no reconocen la diabetes como un factor de importancia. Algunos como Thaler⁵ llegan a afirmar que el supuesto Hígado Graso diabético se debe al exceso de comida y la obesidad frecuentes en los diabéticos.

Este criterio, como veremos más adelante, no corresponde en absoluto con nuestras experiencias.

Por otra parte varias estadísticas europeas (alemanas y escandinavas)³ señalan la diabetes como la causa más común de Hígado Graso.

En 1968 presentamos una serie de casos de Hígado Graso,² en pacientes con antecedentes familiares de Diabetes, pero con glicemia y curva de tolerancia a la glucosa, normales.

Ninguno de estos casos era obeso y la esteatosis hepática desapareció rápidamente al tratarlos con Tolbutamida.

Es oportuno hacer constar que aunque la importancia de la herencia en la diabetes, se reconoce desde hace siglos, los problemas concernientes a los mecanismos hereditarios, están muy lejos de resolverse.⁴ Desde el punto de vista citogenético no se han encontrado alteraciones en el número, en la estructura ni en el orden de los cromosomas y no hemos conseguido reportes de estudios de microscopía electrónica de los cromosomas de los diabéticos. Los conocimientos adquiridos con respecto al D.R.N. aún no han aportado datos específicos concernientes a los factores diabetogénicos.

Después de considerar lo expuesto anteriormente con respecto a nuestro primer punto de controversias, nos atrevemos a afirmar de acuerdo con nuestras experiencias, que la búsqueda sistemática de la esteatosis mediante pun-

ción biopsia, en pacientes diabéticos y en pacientes con antecedentes familiares de diabetes aunque tengan glicemia normal, arrojaría cifras de alta incidencia.

Con respecto al 2do. punto señalado, éste es, la relación de la esteatosis hepática con la cirrosis, podemos decir que el primero en señalar una posible conexión entre ambas condiciones fue Rokitansky en 1839. Hinsworth y Glynn en 1944 lograron producir experimentalmente primero la esteatosis y luego cambios cirróticos mediante dietas carentes de proteínas; Best y Ridont en 1940 demostraron que la falta de colina y metionina era la responsable de los depósitos de grasa y denominaron esas sustancias lipotrópicas. Sobre esas bases experimentales se difundió el criterio de que la causa principal de la cirrosis era nutricional y se mantuvo por varias décadas. Inclusive llegó a decirse que el efecto del alcohol en la cirrosis no era tóxico sino nutricional. Más tarde sin embargo, vimos al Profesor Caroli de Lyon en el Congreso Mundial de Gastroenterología en Munich, insistir en los efectos hepato tóxicos del alcohol demostrados experimentalmente.

Cuando estaba en su apogeo el concepto del origen nutricional de la cirrosis, oímos decir en otro congreso de Gastroenterología al Profesor Mogena, que él estaba seguro de que la etiología de la cirrosis era viral y no niego que yo fui uno de los muchos que se rieron de la ocurrencia. Pero como ocurre con frecuencia en medicina, el péndulo del consensus científico se mueve de un extremo al otro. Hoy en día los factores nutricionales como causa de cirrosis han perdido su popularidad y predomina en forma absoluta el concepto de cirrosis post-necrótica como consecuencia de hepatitis virales previas. ¡Con cuanto gusto reiría ahora el Profesor Mogena!

Con respecto a la relación entre Diabetes y Cirrosis Hepática, es mucho lo que se ha escrito. Encontramos los conceptos más disímiles y aún las estadísticas más contradictorias. Zorrilla encuentra⁶ que el estudio de la histología hepática mediante la biopsia, demuestra que los diabéticos con trastornos en las pruebas de funcionamiento hepático sufren de infiltración grasa, de cambios degenerativos en las células parenquimatosas y de lesiones focales necróticas. Pero señala que en esos pacientes se han encontrado causas distintas a la diabetes que expliquen la infiltración grasa.

La frecuencia de la cirrosis en los diabéticos ha sido considerada baja por varios autores. En 1940 Wilder encontró una frecuencia de 0.7 o/o y en 20.094 diabéticos de

la Clínica Joslin hasta 1952, la frecuencia de cirrosis fue de 0.44 o/o.

Thaler en 1966 señala un 37 o/o de diabetes en casos de esteatosis hepática y al mismo tiempo un 46.7 o/o de hígado graso en Diabetes Mellitus.

Sin embargo muchos insisten en que la coincidencia de cirrosis con diabetes y mal nutrición se debe a la alta incidencia de hepatitis viral en esas personas. No se considera que la esteatosis hepática tenga tendencia evolutiva hacia la cirrosis.

Así las cosas, queremos presentar un resumen de la evolución de uno de nuestros casos, que por cubrir un período de observación de 15 años, muestra datos de interés.

Este paciente al inicio de su historia clínica en 1964, tenía 45 años. Si no dependiéramos de los informes de laboratorio, se consideraría una persona perfectamente saludable. En su historia familiar hay cargados antecedentes de diabetes; en la línea paterna tiene el abuelo y una tía, mientras en la línea materna tiene la abuela, una tía, dos tíos y un primo diabéticos. Por ese motivo al aparecer un aumento de retención de B.S.P. hicimos la punción biopsia de hígado que mostró severa esteatosis.

La segunda biopsia de hígado se realizó en Octubre del 1965 y la descripción de la misma vamos a transcribirla de una carta del Prof. H. Tumen: "Se hizo una biopsia y yo revisé el espécimen con el patólogo. El tejido hepático mostró relativa presentación de la arquitectura histológica; los espacios porta contenían células inflamatorias crónicas en cantidades variables de moderadas a abundantes y se veían esparcidas algunas colecciones focales de células inflamatorias crónicas. La fibrosis no era un detalle prominente y se consideró como de grado mínimo. En opinión del patólogo se trataba de un caso de hepatitis en vías de curación, pero todavía probablemente activo.

Fue difícil para él establecer si se trataba de una hepatitis viral. Los cambios parecen más bien no específicos y pueden representar un proceso de hepatitis moderada con evolución prolongada y con algún grado de distrofia grasa o podrían ser considerados como cambios reactivos no específicos. No había evidencia de cirrosis".

Seis meses después, en abril del 1966, se repitieron los exámenes de laboratorio y se hizo una tercera punción biopsia. Los resultados fueron esencialmente los mismos que en la ocasión anterior.

Un año después en mayo del 1967, se hizo una cuarta biopsia, acerca de la cual dice el Dr. Tumen: "Esta última biopsia es muy similar a la de hace un año, con un buen poco de grasa en las células y alguna proliferación de tejido fibroso, con cierta sugerencia de distorsión de los lobulillos. No había necrosis activa de la célula hepática, pero había ciertos focos de infiltración de células redondas. La biopsia hace pensar en metamorfosis grasa con alguna fibrosis. Es difícil decir si se podría aplicar el término de "cirrosis temprana" a semejante cuadro. Yo creo sin embargo, que no hay cambios esenciales con respecto a los encuentros de abril de 1966".

"Yo creo que hay evidencia de ligera continuidad de enfermedad hepática activa. Esto parece reflejarse en la retención de B.S.P. en las modestas elevaciones de las transaminasas y el ligero aumento de gamma globulina.

Este último encuentro puede sugerir el desarrollo de un proceso crónico. Yo no estoy seguro de que la última biopsia muestre nada peor de lo encontrado hace un año, ni creo que el término cirrosis pueda ser aplicado en este caso, pero por otra parte la biopsia no muestra ninguna "mejoría".

En enero del 1979 otra biopsia de este mismo paciente, muestra al fin los cambios histopatológicos característicos de una cirrosis micronodular.

En el estudio de las biopsias consecutivas de este paciente, podemos apreciar entre otras cosas, lo difícil de la interpretación de los cambios histo-patológicos aún en las manos más experimentadas. El concensus con respecto al criterio de cirrosis sigue sin una delimitación precisa.

En apariencia este caso evolucionó desde la esteatosis prácticamente sin fibrosis ni necrosis hasta la cirrosis micronodular. Desde luego siempre cabe la pregunta, de si el paciente en algún momento pudo hacer una hepatitis viral sub-clínica que constituyera el verdadero punto de partida hacia la cirrosis.

Por otra parte, lo que no puede negarse, como en los demás casos de la serie reunida por nosotros en un trabajo anterior, es la relación inequívoca entre la diabetes (incluyendo la llamada diabetes latente) y la esteatosis hepática. Y al llegar aquí, no podemos evadir la tentación de caer en disgresiones de carácter académico.

Los conocimientos bioquímicos acerca de los lípidos y de las proteínas, aún se encuentran en planos verdaderamente superficiales y desde el punto de vista genético es muy largo el camino por recorrer pese a los grandes avances de las últimas décadas. Cuando pensamos en lo que aún llamamos Diabetes Mellitus, se nos ocurre que no representa sino parte de un Síndrome Dismetabólico Familiar, del cual ha podido conocerse desde edades antiguas, las manifestaciones correspondientes a las perturbaciones metabólicas de los hidratos de carbono; la sintomatología florida que salta a la vista hasta del profano y la mayor facilidad del estudio de la química de los hidratos de carbono, han permitido la proyección y la divulgación de conocimientos que contrastan con la ignorancia y la falta de manifestaciones clínicas llamativas, en lo que corresponde a las perturbaciones del metabolismo de los lípidos y de las proteínas.

Hace bastante tiempo se decía que las grasas del organismo hacían su combustión a expensas de la llama de los hidratos de carbono y se interpretaba que en la acidosis diabética los cuerpos cetónicos se acumulaban porque la falta de combustión de los hidratos de carbono creaba un déficit de energía que hacía incompleto el metabolismo de las grasas, acumulándose los productos intermediarios de dicho metabolismo. Luego se quiso separar la idea del metabolismo de las grasas como dependiente de la combustión de los hidratos de carbono para volver a caer nuevamente en el criterio de que es necesaria la combustión de los carbohidratos para que se realice el metabolismo de las grasas.

De todos modos, lo que resulta obvio es que no todos los diabéticos tienden a acumular cuerpos cetónicos con la misma intensidad.

Dicho de otro modo, el aspecto dismetabólico correspondiente a los lípidos, se manifiesta con más intensidad

en unos diabéticos que en otros. Y las manifestaciones más notorias son la esteatosis hepática y la acumulación sistémica de cuerpos cetónicos.

Con respecto a las manifestaciones dismetabólicas concernientes a las proteínas, lo primero a considerar una vez más es la gran ignorancia que aún existe en cuanto a la química de las proteínas, partiendo de su compleja estructura molecular. Hay que recordar que muchos de los conocimientos más recientes y sus aplicaciones prácticas, se deben al auxilio de la física (electrophoresis) para suplir las limitaciones de los conocimientos químicos en lo que respecta a las proteínas.

Sin embargo todos sabemos que muchos diabéticos pueden ser controlados clínicamente y vivir una larga vida en condiciones más que aceptables, mientras otros evolucionan en forma deplorable, con deterioro vascular progresivo que para muchos ha merecido el calificativo de "Diabetes Maligna". ¿Por qué ocurre tal deterioro vascular? ¿Habría la posibilidad de que en estos pacientes las manifestaciones dismetabólicas se caracterizaran por perturbaciones profundas del metabolismo de las proteínas, dando lugar a alteraciones químicas de su estructura molecular que las convierte en sustancias extrañas al organismo y que provocan a nivel vascular, un mecanismo auto-inmune?

Desgraciadamente las respuestas a esas preguntas quizás

no se consigan en estas latitudes, pero al menos podemos abrir las interrogantes.

CONCLUSIONES:

1.— Se revisan los factores etiopatogénicos de la esteatosis hepática, reafirmando la importancia de la diabetes, inclusive en la llamada "Diabetes Latente".

2.— Se revisa la evolución cronológica de los conceptos etiopatogénicos de la cirrosis hepática.

3.— Se esboza el criterio de que la Diabetes Mellitus es parte de un Síndrome Dismetabólico Familiar donde predominan factores genéticos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Leevy Carroll: Evaluation of Liver Function in Clinical Practice. The Lilly Research Laboratories 1965.
- 2.— Iñiguez, P.: Hígado Graso y Diabetes Latente. Simposium de Diabetes del I.D.S.S. (1968).
- 3.— Baier, H; Knixk; y Col: Hígado Graso, obesidad y diabetes Latente. Ref. Seg. Méd. Welt (1964) No.35 pág. 1813 (1964). No.36 pág. 1861.
- 4.— Harper, Harold Review of Physiological Chemistry 7th. Edit.
- 5.— Thaler, H. Relation of Esteatosis to Cirrhosis. Clinics in Gastroenterology. May 1975.
- 6.— Zorrilla, E. y Col: Influencia de la Cirrosis Hepática en la evolución de la Diabetes Mellitus.
- 7.— Tumen, H. Comunicación personal.