

Obesidad y enfermedad hepática

EPIDEMIOLOGÍA *pág.201* OBESIDAD E HÍGADO GRASO *pág.208* OBESIDAD Y TRASPLANTE HEPÁTICO *pág.218*

Puntos clave

● La obesidad conduce a un estado inflamatorio crónico por la liberación de citocinas que aumenta la progresión de la fibrosis en la hepatitis crónica C.

● La hepatitis crónica C se asocia con una tendencia a mayor obesidad. Aunque algunos estudios han implicado factores virales, la tendencia a la obesidad en estos pacientes parece estar relacionada con los cambios en el estilo de vida inducidos por la infección.

● La obesidad se asocia con un mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, probablemente debido al estado de hipoadiponectinemia, ya que la adiponectina parece ejercer un efecto protector.

● La obesidad y otros factores metabólicos relacionados con ella, como la resistencia a la insulina, se asocian a una menor tasa de respuesta al tratamiento antiviral.

Obesidad y hepatitis C

CRISTINA CANO MEDEL Y MANUEL ROMERO GÓMEZ

Unidad de Gestión Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas y ciberehd. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

La obesidad en pacientes con hepatitis crónica C se ha considerado una comorbilidad asociada a la infección crónica por el virus de la hepatitis C que condiciona una mayor progresión de la fibrosis y menor tasa de curación con terapia antiviral¹. Aunque la relación entre la obesidad, la resistencia a la insulina, la esteatosis y la infección por el virus C de la hepatitis es muy estrecha, los mecanismos de interacción entre factores virales y del huésped son complejos y están por dilucidar (fig. 1).

Infección por el virus C de la hepatitis y prevalencia de obesidad

Si el virus C de la hepatitis es capaz de producir obesidad ha sido objeto de controversia durante años. Chen et al² detectaron un 28,8% de obesos en una cohorte de 1.118 pacientes con hepatitis crónica C. Los factores independientes asociados con la obesidad fueron la edad y la carga viral. En una cohorte de 1.627 pacientes españoles, en comparación con los datos antropométricos publicados de una cohorte aleatoria de población española del estudio SEEDO'97³, se constató una mayor prevalencia de obesidad en mujeres con hepatitis crónica C (el 18,75 frente al 15,2%; $p = 0,03$), aunque no detectamos diferencias en varones (el 11,5 frente al 11,6%; sin significación [NS]). No pudimos imputar a un grupo concreto de edad estas diferencias, aunque en mujeres jóvenes con hepatitis crónica C se apreció una tendencia a una mayor prevalencia de obesidad (el 7,3 frente al 4,1%; NS). Los factores del huésped que se asociaron de forma independiente con la obesidad fueron el sexo, la glucemia, la fibrosis y la edad. Sin embargo, en

la cohorte de pacientes con hepatitis crónica C con genotipo diferente del 1 se comprobó una correlación positiva entre el aumento del peso y la mayor replicación viral (fig. 2). La hepatitis crónica C se asocia a una mayor prevalencia de obesidad en mujeres y esta alteración antropométrica se podría relacionar con factores tanto del huésped como virales, de forma que los cambios en el estilo de vida (astenia, sedentarismo) inducidos por la replicación viral podrían favorecer la obesidad, aunque no se pueden descartar otros mecanismos.

Obesidad y progresión de la fibrosis

En pacientes con hepatitis crónica C la obesidad se ha asociado a una mayor progresión de la fibrosis y el desarrollo de complicaciones. La edad en el momento de la infección, la cifra de transaminasas y el sobrepeso son factores independientes de progresión rápida de la fibrosis ($> 0,2$ unidades de fibrosis/año), mientras que en pacientes con ALT normal la obesidad fue el único factor predictivo de progresión rápida⁴. Así también, en pacientes con fibrosis avanzada un incremento del peso de más del 5% en el primer año se asoció a un mayor riesgo de hemorragia por varices, encefalopatía, Child-Pugh > 7 o ascitis⁵. En pacientes con hepatitis crónica C el aumento de peso se ha asociado a un incremento en el depósito de grasa subcutánea en el tronco, así como obesidad visceral. El aumento de la cintura es un buen marcador de obesidad visceral y se asocia a esteatosis hepática, hiperleptinemia y resistencia a la insulina^{6,7}. El tejido adiposo actúa como un órgano productor de adipocinas como leptina, adiponectina, resistina o visfatina, implicadas en la puesta

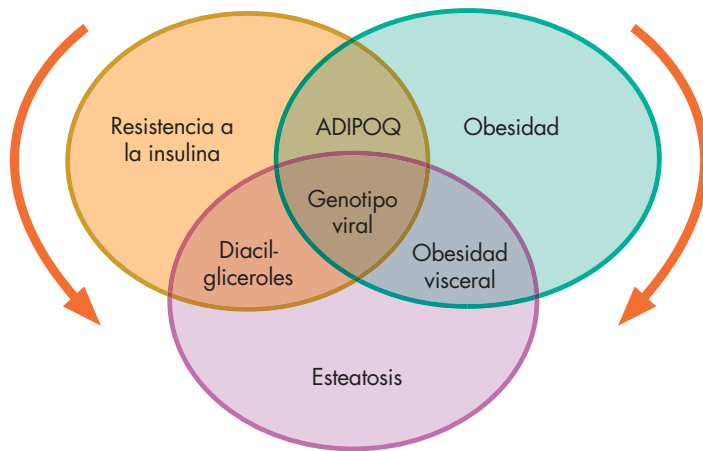


Figura 1. Interacción entre los factores metabólicos: obesidad, esteatosis, resistencia a la insulina y el virus de la hepatitis C.

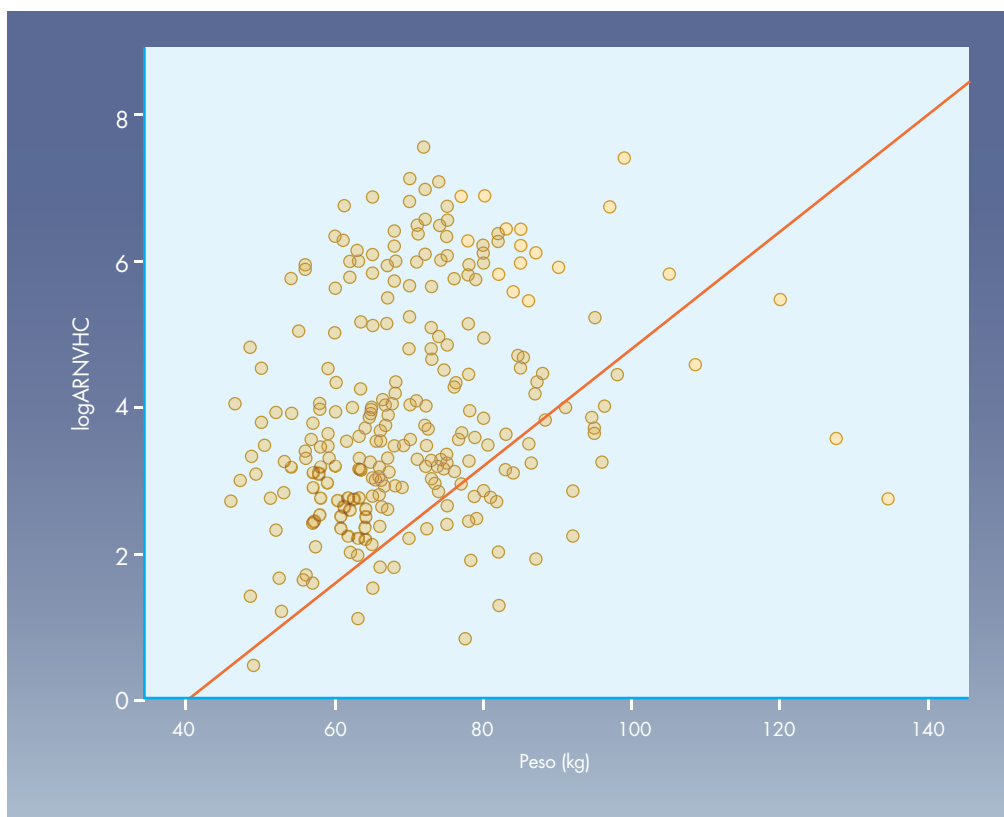


Figura 2. Correlación entre la carga viral y el peso en pacientes con hepatitis crónica C genotipo diferente del 1 ($n = 263$; $r = 0,29$; $p < 0,001$).

en marcha de una respuesta inflamatoria que condiciona la activación de la célula hepática estrellada y la progresión de la enfermedad hepática (fig. 3). En pacientes obesos con hepatitis crónica C, se ha descrito un incremento en los valores de interferón gamma, factor de necrosis tumoral, interleucina 6, TIMP-1, IP-10 y MCP-1, tanto en suero como en biopsias hepáticas⁸. Esta alteración del repertorio de citocinas produce lipotoxicidad y posterior lipoapoptosis que empeora la fibrosis hepática. Hickman et al analizaron el efecto de la pérdida de peso en

los hallazgos histológicos en biopsias apareadas de 10 pacientes con hepatitis crónica C. Tras un programa para perder peso durante 3 meses, en 9 de los 10 pacientes se detectó una reducción del grado de esteatosis, independientemente del genotipo viral, de la actividad necroinflamatoria y de la activación de las células hepáticas estrelladas, aunque no se demostró una mejora significativa de la fibrosis, probablemente debido al bajo número de pacientes incluidos y el corto lapso de tiempo entre biopsias⁹. La obesidad aumenta la progresión de la fibrosis en los casos

Lectura rápida



La obesidad en pacientes con hepatitis C se ha considerado una comorbilidad asociada a mayor progresión de la fibrosis y menor tasa de curación con terapia antiviral.

El tejido adiposo actúa como un órgano productor de adipocinas como leptina, adiponectina, resistina o vifastina, implicadas en la puesta en marcha de un trastorno inflamatorio que condiciona la activación de la célula hepática estrellada y la progresión de la enfermedad hepática.

En pacientes obesos con hepatitis C, se ha descrito un incremento de interferón gamma, factor de necrosis tumoral, interleucina 6, TIMP-1, IP-10 y MCP-1, tanto en suero como en biopsias hepáticas. Esta alteración del repertorio citocínico causa lipotoxicidad y la consecuente lipoapoptosis, que empeora la fibrosis hepática.

En pacientes con hepatitis C, la obesidad se ha asociado a mayor riesgo de cáncer de hígado. El riesgo de hepatocarcinoma se multiplica por 1,7 en mujeres y 4,5 veces en varones con obesidad. La adiponectina podría ejercer un efecto protector contra el desarrollo de tumores hepáticos.



Lectura rápida



La carga viral, el genotipo, la fibrosis y los trastornos metabólicos como obesidad, esteatosis, resistencia a la insulina y concentraciones de GGT son los factores predictivos de respuesta viral persistente en pacientes con hepatitis C tratados con peginterferón y ribavirina.

Entre los mecanismos que podrían estar implicados en una menor tasa de respuesta virológica en pacientes obesos con hepatitis C, destacan: a) la menor biodisponibilidad del interferón por el aumento del tejido graso, por lo que la dosis de peginterferón y ribavirina administrada puede no alcanzar niveles adecuados en plasma; b) el estado inflamatorio crónico por la liberación de citocinas como interleucina 6 o factor de necrosis tumoral y el desarrollo de esteatosis y fibrosis avanzada podrían favorecer una menor tasa de curación en pacientes obesos infectados por hepatitis C; c) otros factores implicados en la respuesta virológica persistente son el desarrollo de resistencia a la insulina, factores que también bloquean la actividad antiviral del interferón, como factor de necrosis tumoral alfa, supresor de citocinas 3 y tirosinofatasa, así como la hiperinsulinemia, que podría bloquear el efecto terapéutico del interferón al disminuir su capacidad de producir proteínasas dependiente de ARN de doble cadena e IRF-1 (enzima esencial en la síntesis endógena de interferón).

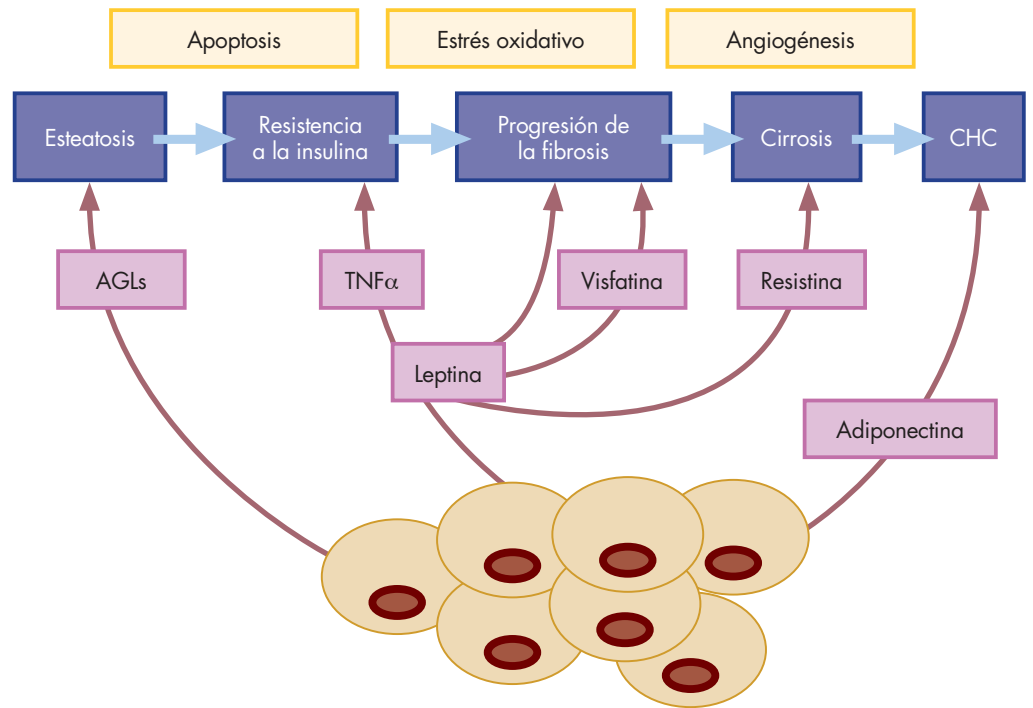


Figura 3. Mecanismos patogénicos implicados en la progresión de la enfermedad hepática en pacientes obesos con hepatitis crónica C.

en que se acompaña de esteatosis y, sobre todo, cuando esta esteatosis promueve resistencia a la insulina, al menos en pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1 no diabéticos¹⁰. Por último, en pacientes con hepatitis crónica C la obesidad se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de hígado^{11,12}. En un estudio en que se incluyó a 404.576 varones y 495.477 mujeres, seguidos durante 16 años, se comprobó que el riesgo de hepatocarcinoma se multiplicó por 1,7 en mujeres y 4,5 veces en varones con obesidad; el cáncer de hígado tenía un riesgo relativo más alto que el cáncer de próstata, colon o riñón¹³. La adiponectina podría ejercer un efecto protector contra el desarrollo de tumores hepáticos y explicaría, al menos en parte, el mal pronóstico de los pacientes cirróticos obesos que habitualmente presentan hipoadiponectinemia¹⁴.

Obesidad y respuesta virológica sostenida

La carga viral, el genotipo, la fibrosis y los trastornos metabólicos son los factores predictivos de respuesta viral sostenida en pacientes con hepatitis crónica C tratados con peginterferón y ribavirina. En el término trastornos metabólicos hemos de incluir la obesidad, la esteatosis, la resistencia a la insulina y, probablemente, los

valores de GGT. Se han comunicado resultados dispares según el abordaje en el diseño del estudio, siendo la variable independiente asociada con la curación cualquiera de las cuatro. Walsh et al¹⁵ comprobaron que la obesidad era una variable independiente de respuesta viral sostenida. En una cohorte de 145 pacientes con hepatitis crónica C tratados según genotipo, se demostró que los pacientes no respondedores con genotipo 1 y 4 presentaban con mayor frecuencia obesidad y cirrosis. En cambio, nuestro grupo demostró que, aunque la obesidad se relacionaba con la respuesta, en el análisis multivariante la variable independiente fue la resistencia a la insulina junto con el genotipo y la fibrosis¹⁶. Cammà et al⁹ confirmaron la esteatosis como variable independiente y Fattovich et al, los valores de GGT. Finalmente, Bressler et al describieron, en 2003, que la obesidad era un factor de riesgo independiente en la ausencia de respuesta al tratamiento antiviral en la hepatitis crónica C. La obesidad, ajustada por sexo, edad, consumo de alcohol o cirrosis, disminuyó a una cuarta parte las posibilidades de curación respecto a los pacientes con IMC normal y sobrepeso¹⁷. Los mecanismos por los que la obesidad disminuye las posibilidades de curación no son conocidos, pero se han incluido: a) menor biodisponibilidad del interferón (IFN) por el aumento del tejido graso, por lo que la dosis de peginterferón y ribavirina administrada puede no alcanzar concentraciones adecuadas en plas-

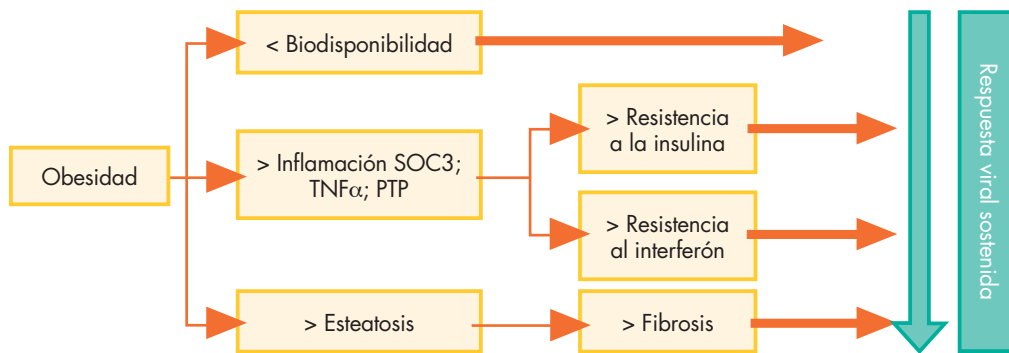


Figura 4. Mecanismos implicados en la disminución de la tasa de respuesta viral sostenida en pacientes obesos.

ma; b) estado inflamatorio crónico por la liberación de citocinas como interleucina 6 o factor de necrosis tumoral; c) desarrollo de esteatosis y fibrosis avanzada; d) desarrollo de resistencia a la insulina por factores que también inhiben la actividad antiviral del interferón como factor de necrosis tumoral alfa, supresor de citocinas 3 (SOC-3) y proteína tirosina fosfatasa (PTP)¹⁸, y e) la hiperinsulinemia podría inhibir el efecto terapéutico del IFN al disminuir su capacidad de producir PKR (proteincinasa dependiente de ARN de doble cadena) e IRF-1 (enzima esencial en la síntesis endógena de IFN)¹⁹ (fig. 4).

Bibliografía

GH www.ghcontinuada.com
 Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Charlton M, Pockros P, Harrison S. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006;43:1177-86.
2. ●● Chen W, Wong T, Tomlinson G, Krahn M, Heathcote EJ. Prevalence and predictors of obesity among individuals with positive hepatitis C antibody in a tertiary referral clinic. *J Hepatol*. 2008;49:711-7.
3. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: estudio SEEDO'97. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:441-5.
4. ● Ortiz V, Berenguer M, Rayón JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2408-14.
5. ● Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al; HALT-C Trial Group. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology*. 2009;137:549-57.
6. González-Reimers E, Castellano-Higuera A, Alemán-Valls R, Álvarez-Argüelles H, De la Vega-Prieto MJ, Abreu-González

- P, et al. Relation between body fat and liver fat accumulation and cytokine pattern in non-alcoholic patients with chronic HCV infection. *Ann Nutr Metab*. 2009;55:351-7.
7. ●● Romero-Gómez M, Castellano-Megias VM, Grande L, Irlés JA, Cruz M, Nogales MC, et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1135-41.
8. Palmer C, Corpuz T, Guirguis M, O'Toole S, Yan K, Bu Y, et al. The effect of obesity on intrahepatic cytokine and chemokine expression in chronic hepatitis C infection. *Gut*. 2010;59:397-404.
9. ●● Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 2002;51:89-94.
10. Cammà C, Bruno S, Di Marco V, Di Bona D, Rumi M, Vinci M, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in non-diabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006;43:64-71.
11. ●● Ohki T, Tateishi R, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, et al. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:459-64.
12. Wree A, Kahrman A, Gerken G, Canbay A. Obesity affects the liver—the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion*. 2011;83:124-33.
13. Moller H, Mellemgaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer*. 1994;30A:344-50.
14. Saxena NK, Ping P, Nagalingam A, Wang J, Handy J, Cohen C, et al. Adiponectin modulates C-Jun N-terminal kinase and mammalian target of rapamycin and inhibits hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;139:1762-73.
15. ● Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, Lipka GM, Purdie DM, Clouston AD, et al. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. *Gut*. 2006;55:529-35.
16. ● Romero-Gómez M, Del Mar Vitoria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005;128:636-41.
17. ●● Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:639-44.
18. Del Campo JA, Romero Gómez M. Steatosis and insulin resistance in hepatitis C: a way-out for the virus? *WJG*. 2009;15:5014-9.
19. Sánchez Rodríguez JA, Arús Soler E, Grá Oramas B, López Saura P, Nodarse Cuni H. Recombinant Interferon alfa-2b plus Ribavirin in treatment of chronic hepatitis C. *Rev Cubana Med*. 2010;49.

Bibliografía recomendada

Chen W, Wong T, Tomlinson G, Krahn M, Heathcote EJ. Prevalence and predictors of obesity among individuals with positive hepatitis C antibody in a tertiary referral clinic. *J Hepatol*. 2008;49:711-7.

Se comprueba, en una cohorte de pacientes con hepatitis C (el 28,8% obesos) que la edad avanzada y la positividad del ARN-VHC estaban relacionados de forma independiente con la obesidad. Se concluye que la viremia en la hepatitis C podría estar asociada con una elevada prevalencia de obesidad.

Romero-Gómez M, Castellano-Megias VM, Grande L, Irlés JA, Cruz M, Nogales MC, et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1135-41.

En pacientes con genotipo 1 la esteatosis hepática está asociada con factores relacionados con el huésped, como los valores de leptina, el índice de masa corporal, el porcentaje de grasa corporal y la obesidad visceral, mientras que en pacientes con genotipo 3 es la carga viral.

Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 2002;51:89-94.

La pérdida de peso a corto plazo produce cambios histológicos en pacientes con hepatitis C.

Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:639-44.

Mediante regresión logística y ajustada por sexo, edad, consumo de alcohol o cirrosis, se comprobó que la obesidad se asoció a falta de respuesta, con una OR de 0,23 respecto a IMC normal y sobrepeso.