

Medicina nuclear en diabetes

Nuclear medicine in diabetes

RAMÓN MURGUEITIO BOGOTÁ, D. C.

Diversos estudios con radioisótopos pueden ser útiles en el paciente diabético. Como es conocido, los exámenes de medicina nuclear son usualmente no invasivos, entrañan mínima radiación para el paciente y prácticamente carecen de efectos secundarios. Vamos a enumerar aquellos que están especialmente indicados en el diabético, por comprometer dicha entidad la funcionalidad de sistemas como el gastrointestinal y el genitourinario. Además se mencionará el empleo de los estudios de perfusión miocárdica y ventriculografía isotópica en este grupo poblacional por ser un factor de riesgo conocido para enfermedad coronaria y finalmente se describirá la utilidad de la gammagrafía ósea y los estudios de infección en aquellos pacientes con pie diabético.

Estudios de tránsito esofágico, vaciamiento gástrico y de función vesicular

La diabetes mellitus puede ocasionar trastornos motores secundarios del esófago, responsables de síntomas tales como disfagia, pirosis y dolor torácico.

En estos casos puede realizarse el estudio de tránsito esofágico, mediante la ingestión de un bolo marcado usualmente con sulfuro coloidal- Tc99m. Se determinarán los tiempos de tránsito observados en los diferentes segmentos esofágicos, con lo cual de una manera muy sencilla se obtiene la información funcional del esófago. Este examen habitualmente se complementa con una adquisición para determinar si existe reflujo gastroesofágico asociado que es un hallazgo bastante común en esta población.

Por otra parte, la gastroparesia es una frecuente complicación de la diabetes de larga evolución, la cual ha sido atribuida a disfunción del nervio vago que puede ocurrir como parte de una neuropatía autonómica generalizada. Dicha gastroparesia puede ser asintomática o llegar a ocasionar saciedad temprana, llenura fácil y pérdida de peso por pobre ingesta calórica. Generalmente este trastorno acompaña a la diabetes mal controlada y puede tener mejoría con un adecuado manejo de las cifras de glicemia. La fisiopatología de este trastorno parece estar relacionada con un deterioro de la función del estómago proximal y una reducción de la función motora antral. La gastroparesia avanzada ocasiona un muy importante retardo en la eva-

cuación del contenido gástrico, el cual puede ser superior a varias horas (el tiempo medio normal de evacuación para sólidos es de 90-140 minutos).

En pacientes con diabetes mellitus tipo II de reciente comienzo, se ha descrito una evacuación gástrica para sólidos acelerada.

Por lo tanto, siempre que se sospeche la presencia de una alteración en la evacuación gástrica, es importante identificarla y mediante estudios de medicina nuclear se pueden establecer los parámetros de vaciamiento gástrico tanto para sólidos como para líquidos e igualmente hacer el seguimiento respectivo de la terapéutica instaurada con medicamentos tales como metoclopramida o cisaprida y control estricto de los niveles de glucosa sanguínea.

El examen es sencillo, pero es importante que cada laboratorio de medicina nuclear tenga bien estandarizada la técnica, especialmente en lo que respecta al tipo de alimento que se administra.

Menos estudiado que la gastroparesia y también haciendo parte del compromiso de la motilidad del tracto gastrointestinal por la diabetes se encuentra el trastorno de la evacuación de la vesícula biliar, que incluye una pobre respuesta al estímulo con colecistoquinina. En estos casos se puede recurrir a un estudio hepatobiliar con derivados del hida marcados con tecnecio (99mTc) y se calcula la fracción de eyección vesicular, bien sea con estímulo alimenticio o idealmente con colecistoquinina. Normalmente la fracción de eyección vesicular debe ser superior a 35%, así que mediante este examen se puede obtener de manera confiable el estado funcional de toda la vía biliar y de paso descartar la posible presencia de reflujo duodenogástrico.

Las alteraciones de la motilidad del tracto gastrointestinal generalmente acompañan a la neuropatía autonómica o periférica y son frecuentes. En un estudio de 35 pacientes con diabetes tipo II, se encontró en el 50% alteraciones en la evacuación esofágica, en el 56% compromiso del vaciamiento gástrico para sólidos y en el 69% alteración en la evacuación de la vesícula biliar. El 36% de los pacientes mostraron compromiso de las tres funcio-

Dr. Ramón Murgueitio Cabrera: Especialista, Depto. de Medicina Nuclear, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, D. C.

nes investigadas. Hallazgos muy similares han sido descritos en diabetes tipo I.

Estudios de función renal

La nefropatía constituye una de las mayores causas de morbimortalidad en los pacientes diabéticos, por lo cual es necesario una vigilancia rutinaria de la función renal en dicho subgrupo de población. Además, es muy frecuente observar en forma concomitante la presencia de hipertensión arterial en estos pacientes, lo que constituye un factor adicional para supervisar el estado funcional de los riñones en estos casos.

Tradicionalmente la función renal ha sido medida a través de la depuración de creatinina. Es importante anotar que la depuración de creatinina no es un método adecuado para cuantificar la filtración glomerular, puesto que la creatinina también es excretada por los túbulos. La depuración de creatinina a menudo sobreestima la filtración glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica y algunos pacientes con disminución importante en su masa muscular, pueden tener niveles considerados "normales" de creatinina, en presencia de daño renal avanzado. Por otra parte, la recolección de orina debe ser óptima para asegurar un resultado fiable.

La medición de la filtración glomerular por medicina nuclear, bien sea mediante métodos "in vitro" (administrando por vía venosa un radiofármaco - usualmente DTPA-99mTC- y tomando muestras de sangre posteriormente, para calcular la depuración del mismo) o "in vivo", mediante el renograma convencional, el cual permite además de obtener el cálculo de la filtración glomerular, la cuantificación de los aportes funcionales de cada riñón y la visualización de los mismos, son en la actualidad los métodos más empleados para el estudio de la función renal. Constituyen exámenes seguros, rápidos y confiables. En el diabético con trasplante renal son de primera elección en el seguimiento del mismo. De igual forma son muy útiles en la valoración de uropatía obstructiva y en el diagnóstico de hipertensión de origen renovascular.

Estudios de perfusión miocárdica y ventriculogram isotópica en diabetes

El estudio de Framingham demostró que los pacientes con diabetes mellitus tienen una mayor morbimortalidad de causa cardiovascular. Anormalidades en la perfusión y la función miocárdicas han sido demostradas en pacientes diabéticos asintomáticos cardiovasculares, en ausencia de arteriosclerosis coronaria o hipertensión arterial, mediante estudios radioisotópicos. La mayoría de estudios coinciden en señalar que existe una asociación entre enfermedad microvascular en otros órganos y miocardiopatía diabética. Se supone que esta disfunción ventricular es secundaria a enfermedad microvascular.

Los estudios de perfusión miocárdica realizados bien sea con talio 201 o sestamibi-Tc99m constituyen una de las

herramientas más útiles en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad isquémica miocárdica. Pueden realizarse bajo condiciones de ejercicio físico (en banda ergométrica) o si existe alguna limitación para el mismo (cojera, claudicación, neuropatía, EPOC, etc.), puede recurrirse a estrés farmacológico, usualmente con dipiridamol o si éste se encuentra contraindicado (asma, broncoespasmo activo), con dobutamina. El estudio de perfusión miocárdica permite determinar la extensión y la severidad de las zonas isquémicas, cuantificar las áreas infartadas, además de brindar información sobre la motilidad y el engrosamiento sistólico de las paredes ventriculares izquierdas complementadas con los parámetros de función ventricular como la fracción de eyección y los volúmenes ventriculares tanto sistólico como diastólico.

La ventriculografía isotópica es el método de mayor exactitud para el cálculo de la fracción de eyección y también aporta información sobre volúmenes ventriculares y componentes diastólicos. Puede hacerse en reposo y en ejercicio, aunque esta última ha sido reemplazada por el eco dobutamina y ha caído en desuso.

En los pacientes diabéticos es frecuente observar una alteración en la función diastólica y se ha descrito una respuesta inadecuada al ejercicio, la cual puede ser una manifestación de miocardiopatía diabética o ser secundaria a enfermedad coronaria oculta. Los estudios de perfusión miocárdica han sido empleados para diferenciar estas dos posibilidades. Si el estudio de perfusión miocárdica es normal, es improbable que exista enfermedad coronaria subyacente importante. Si el estudio es anormal, los hallazgos son menos específicos. Se debe pensar en primera instancia en enfermedad coronaria hasta que se demuestre lo contrario y si la coronariografía no revela lesiones significativas en las arterias epicárdicas, puede pensarse en la posibilidad de enfermedad difusa de pequeños vasos. Por lo tanto, no se debe juzgar estos estudios como "falsos positivos" para isquemia miocárdica pues puede tratarse de enfermedad de pequeños vasos difusa.

En un estudio realizado por Verani y cols., se evaluó el valor pronóstico de la perfusión miocárdica (SPECT) en pacientes diabéticos con arterias coronarias angiográficamente sanas. El grupo estaba constituido por 39 pacientes, de los cuales 14 tuvieron un estudio considerado normal y en los 25 restantes el examen fue anormal con 14 que mostraban defectos completamente reversibles, cinco tenían defectos parcialmente reversibles y seis mostraron defectos fijos. 35 pacientes pudieron ser seguidos por un período de 25 ± 18 meses. Se documentaron en total 10 eventos cardíacos: dos muertes de origen cardíaco, dos infartos no fatales, tres pacientes con falla cardíaca y tres con angina inestable. La tasa de eventos cardíacos fue de 39% (9/23) en los pacientes con SPECT anormales en comparación con un 8% (1/12) en los pacientes con SPECT normal, demostrando que a pesar de tener arterias coronarias epicárdicas normales, los pacientes diabéticos con estudios

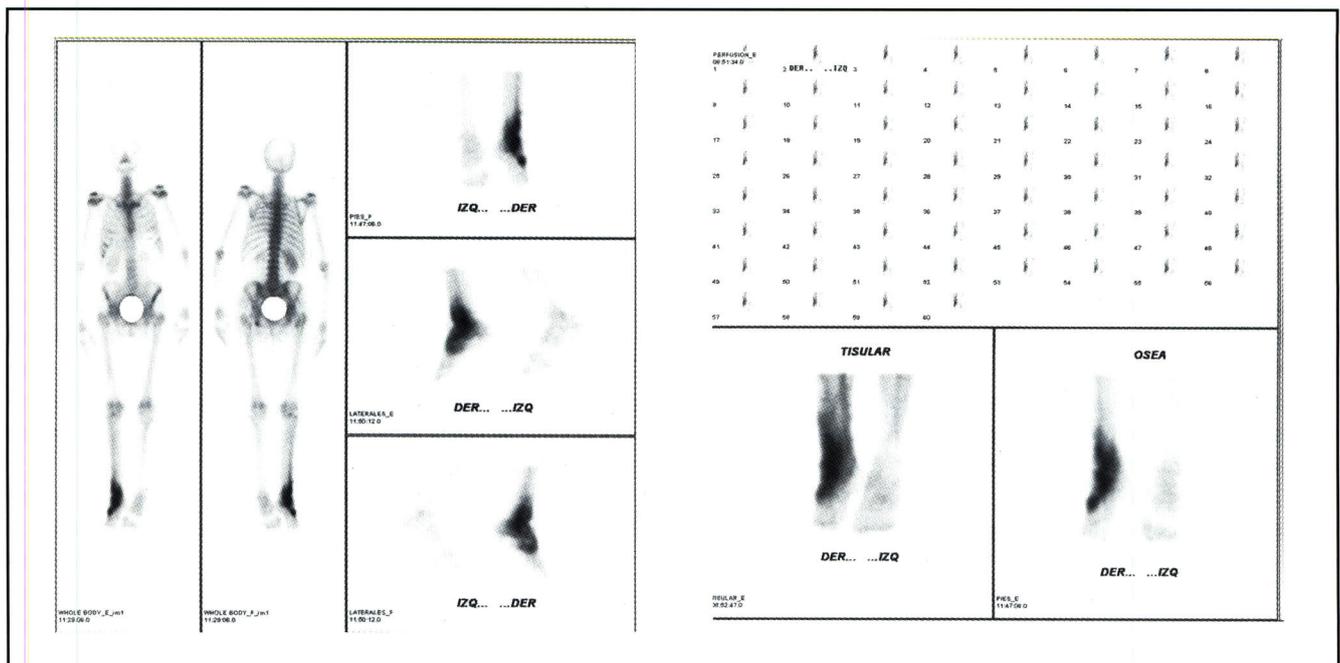


Figura 1. Osteomielitis aguda en un paciente con pie diabético

de perfusión miocárdica con SPECT anormales tienen un riesgo mayor de sufrir eventos cardíacos.

Ahora bien, desde el punto de vista pronóstico se ha documentado que las mujeres diabéticas tienen tendencia a un peor desenlace clínico para cualquier nivel de extensión de isquemia si se compara con el grupo de hombres diabéticos.

Utilidad de la gamagrafía ósea y los estudios de infección en el pie diabético

El pie diabético constituye una de las complicaciones más serias de la diabetes y es la segunda causa de amputación después de los accidentes. Generalmente hay coexistencia de neuropatía, enfermedad vascular periférica y de un traumatismo que sirve como factor desencadenante. Se ha clasificado en cinco grados: grado 0, se considera un pie en riesgo por presencia de enfermedad vascular periférica, neuropatía, deformidad ortopédica, pérdida de visión, nefropatía o edad avanzada, grado 1 es la úlcera superficial, grado 2, úlcera profunda con compromiso de tendones, ligamentos, articulación o hueso, grado 3, presencia de infección localizada: celulitis, absceso, osteomielitis, grado 4: gangrena local y grado 5 gangrena extensa.

La osteomielitis y la artritis séptica pueden ser el resultado de la extensión directa de la infección crónica de los tejidos blandos en estos pacientes. Los mejores resultados se obtienen combinando los estudios de gamagrafía ósea con MDP-99mTc y galio 67. Se hace una confrontación sobre la captación incrementada de galio 67 versus el grado de captación que se encuentre en los estudios de gamagrafía ósea. Una mayor captación de galio 67 en comparación con

la observada en la gamagrafía ósea convencional generalmente se asocia a infección activa. Dado que algunos pacientes pueden tener importante enfermedad vascular periférica, en ocasiones se recomienda realizar imagen tardía de 24 horas (también llamada gamagrafía ósea de cuatro fases) sobre el pie comprometido. Este examen permite diferenciar en forma adecuada la presencia de celulitis versus artritis séptica u osteomielitis en casos de pie diabético infectado. Es importante anotar que si el paciente ha sido sometido a limpieza quirúrgica (curetajes, por ejemplo), es mandatorio hacer el estudio comparativo con galio 67, puesto que la gamagrafía ósea de tres o cuatro fases puede mostrar hipercaptación local, secundaria a la manipulación quirúrgica, sin que exista infección local activa. En la Figura 1 se muestra un ejemplo de osteomielitis aguda en un paciente con pie diabético.

Ahora bien, la neuroartropatía de Charcot constituye una entidad no tan rara en los pacientes diabéticos que presentan neuropatía periférica. A menudo, ésta se confunde con celulitis u osteomielitis y tiene un curso progresivo devastador. La gamagrafía ósea convencional en estos casos es indistinguible de un proceso infeccioso (es decir, con fases de perfusión, tejidos blandos y fase ósea con hipercaptación manifiesta), pero habitualmente con una menor captación del galio 67, pues no hay fenómeno infeccioso demostrable en esta entidad.

Bibliografía

1. Allegra G, Costa R, Scaffidi L, Campini D, et al. The evaluation of the time of gastric radioisotopic emptying in subjects with non-insulin diabetes mellitus. *Clin Ter* 1996; **147**: 93-98.
2. Amano , Sakamoto , Oku J, et al. Diabetic cardiomyopathy: The relationship

- between 201 thallium myocardial scintigraphic perfusion defects and left ventricular function in asymptomatic diabetics. *Act Cardiológica* 1988; **2**: 75
3. **America Y, Groot D, Verani MS, et al.** Prevalence of abnormal myocardial spect imaging in diabetics with normal epicardial coronary arteries. *J Nucl Cardiol* 1997; **4**, 1: S24
 4. **Annese V, Bassotti G, Caruso N, et al.** Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms and neuropathy in non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 1999; **29**: 171-7
 5. **Aschner P.** Diabetes Mellitus. Capítulo 281. en Medicina Interna. 3ª. Edición. 1997 Chalem, Escandón, Campos, Esguerra. Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología. Tomo V. 1747-1748
 6. **Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, et al.** Report of the radionuclides in nephrology committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996; **37**: 1883-1890.
 7. **Bueschen A J, Witten DM.** Radionuclide evaluation of renal function. *Urol Clin North Am* 1979; **6**: 307
 8. **García MJ, McNamara PM, Gordon T, et al.** Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; **23**: 105
 9. **Darwiche G, Almer LO, Bjorgell O, et al.** Delayed gastric emptying rate in Type I diabetics with cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2002; **15**: 128-34
 10. **Erbas T, Erbas B, Gedik O, et al.** Scintigraphic evaluation of left ventricular function and correlation with autonomic cardiac neuropathy in diabetic patients. *Cardiology* 1992; **81**: 14
 11. **Follansbee WP, Curtiss EI, et al.** Diabetic cardiomyopathy: Final results from the epidemiology of diabetes complications study. *Circulation* 1989, **80** (suppl II): 11-206.
 12. **Giri S, Shaw Lj, Heller GV, et al.** Impact of diabetes on the risk stratification using spect myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002; **1**; 105 (1): 32-40.
 13. **Graham GD, Lundy MM, Frederick RJ, et al.** Scintigraphic detection of osteomyelitis with 99mTc MDP and 67-Ga citrate. *J Nucl Med* 1984; **24**: 1019
 14. **Groot D, Mahmarian JJ, Verani MS.** Prognostic value of abnormal myocardial spect in diabetics with normal epicardial coronary arteries. *J Nucl Cardiol* 1997; **4**: S 106
 15. **Hartemann-Heurtier A, Van GH, Grimaldi A.** The Charcot foot. *Lancet* 2002; **30**; 360 (9347): 1776-9.
 16. **Loo FD, Palmer DW, Soergel KH, et al.** Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1984; **86**: 485-494.
 17. **Phillips WT, Schartz JG, McMahan CA.** Rapid gastric emptying in patients with early non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; **324**: 130-131.
 18. **Vaisman N, Weintrob N, Blumental A, et al.** Gastric emptying in patients with type I diabetes mellitus. *Ann N Y acad Sei* 1999; **20**; **873**: 506-11
 19. **Vered A, Battler A, Segal P, et al.** Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 1984; **54**: 633

Terapia combinada de antidiabéticos orales en diabetes tipo 2

Combined therapy with oral antidiabetics in type 2 diabetes

IVÁN DARÍO SIERRA BOGOTÁ, D. C.

Justificación de la terapia combinada

Está ampliamente demostrado que el control glucémico estricto es capaz de retrasar o impedir el desarrollo de complicaciones crónicas en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2). Sin embargo, cada vez se acumula más evidencia indicando que la historia natural de la DM2 implica un deterioro progresivo en el control glucémico independientemente del tratamiento empleado, y que tarde o temprano será necesario recurrir a la terapia combinada para conseguir las metas de control glucémico en un paciente dado.

En el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), el ensayo clínico controlado más grande y prolongado que se haya realizado en pacientes diabéticos tipo 2, se encontró que la monoterapia farmacológica con insulina durante nueve años era capaz de llevar a las metas tan sólo al 42% de los pacientes, la monoterapia con sulfonilúreas al 24% y la monoterapia con metformina al 13%; y que de

manera global, sólo el 25% de los pacientes alcanzan la meta de control a largo plazo con monoterapia.

Una última consideración que estimula el uso de terapia combinada es la reciente proliferación de antidiabéticos orales (ADO). El número de ADO se ha multiplicado por cinco en los últimos siete años, y la mayoría tienen mecanismos y sitios de acción diferentes. Dado el carácter multifactorial de la fisiopatología de la diabetes tipo 2, es deseable atacar diferentes alteraciones fisiológicas buscando obtener mejores resultados.

Existe una creciente tendencia de utilizar combinaciones de antidiabéticos orales desde el inicio cuando se decide terapia farmacológica porque no se han logrado las metas con cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV); la

Dr. Iván Darío Sierra A.: División de Lípidos y Diabetes, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D. C.

recomendación es elegir la dosis mínima eficaz de dos fármacos de distintas familias con mecanismos de acción diferentes.

Sulfonilúrea + metformina

Es la combinación más utilizada en la práctica diaria, representando del 50 al 70% de todas las combinaciones.

Justificación

La diabetes tipo 2 tiene dos defectos fisiopatológicos básicos: resistencia a la insulina y disfunción secretoria de la célula beta. Es por tanto deseable combinar fármacos que mejoren cada una de las dos alteraciones. Las sulfonilúreas incrementan la secreción de insulina por el páncreas, y algunas de ellas también restauran parcialmente el patrón fisiológico de secreción insulínica (glimpirida y gliclazida). Por su parte la metformina disminuye la producción hepática de glucosa al incrementar notablemente la sensibilidad hepática a la insulina, y también influye positivamente, aunque en menor grado, sobre la sensibilidad periférica a la insulina en músculo y adipocito.

Eficacia

La combinación de metformina y sulfonilúrea en un paciente que no viene recibiendo medicación antidiabética reduce la HbA1c en ~1,7%. La combinación es capaz de reducir el colesterol total (CT) en 5%, reducir el colesterol de LDL (cLDL) en un 6-8% y los triglicéridos en un 8-10%. Por otra parte la metformina neutraliza el efecto de ganancia de peso inducido por la sulfonilúrea.

Cuando se compara la combinación vs la monoterapia con metformina o sulfonilúrea, el efecto adicional es prácticamente igual que si el paciente nunca hubiera recibido fármacos: 1,7% de reducción adicional de HbA1c al comparar con sulfonilúrea y 1,9% adicional al comparar con metformina.

Uso

Existen presentaciones comerciales que combinan 250 mg de metformina + 1.25 mg de glibenclamida (comprimidos 250/1.25) o 500 mg de metformina + 2,5 mg de glibenclamida (comprimidos 500/2.5) ó 500 mg de metformina + 5 mg de glibenclamida (comprimidos 500/5.0). La dosis mínima eficaz es 250/1.25 mg y la dosis máxima es 2,000/20 mg (4 comprimidos de 500/5.0). Se pueden administrar en monodosis las dosis pequeñas o repartir la dosis en dos o tres administraciones al día en las dosis mayores.

Tiazolidindiona + metformina

Justificación

A pesar de que ambos fármacos mejoran la resistencia a la insulina, la metformina lo hace primordialmente a nivel hepático, mientras que las tiazolidindionas (TZD) lo hacen sobre todo en tejido adiposo y también en cierto grado en músculo. La reducción en la glucemia por el aumento en la captación y la menor producción hepática de glucosa per-

mite suprimir el efecto glucotóxico sobre la célula beta y mejorar la secreción endógena de insulina.

Eficacia

La combinación metformina-pioglitazona disminuye la HbA1c un 0,8% adicional con respecto a la monoterapia con metformina, además genera una reducción importante de triglicéridos (18%) y un incremento en el cHDL (9%). Los efectos se han mantenido hasta por un período de 1,5 años de seguimiento.

La combinación metformina rosiglitazona reduce la HbA1c un 1,0-1,2% adicional con respecto a la monoterapia con metformina, aunque puede producir un aumento de peso notable y elevaciones ligeras en el cLDL. Se ha postulado sin embargo que las elevaciones del cLDL con TZD son a expensas de las partículas más grandes, disminuyendo las partículas pequeñas y densas, más aterogénicas.

Uso

Aunque en otros países ya se están comercializando tabletas con combinaciones fijas de metformina y TZD, al parecer estas presentaciones no estarán presentes en Colombia al menos en el corto plazo. Dado que ninguno de los dos fármacos es capaz de producir hipoglucemia, se pueden emplear dosis altas de ambos mientras el paciente tenga una función hepática indemne. Así, se pueden emplear hasta 45 mg de pioglitazona y hasta 8 mg de rosiglitazona, combinados con 500-2.500 mg de metformina.

Otras combinaciones

Infelizmente la combinación sulfonilúrea-TZD no ha sido suficientemente empleada porque la mayoría de los estudios se realizaron con troglitazona, que fue retirada del mercado mundial por el fabricante. Sin embargo, trabajos realizados adicionando rosiglitazona a pacientes previamente tratados con sulfonilúreas indican un efecto sinérgico y una eficacia en términos de reducción de HbA1c de 0,6-1,0% adicional con respecto a sulfonilúrea en monoterapia.

Se han intentado combinaciones triples TZD-sulfonilúrea-metformina, con resultados bastante alentadores; sin embargo, con la evidencia disponible hasta el momento, la decisión más racional es pasar al paciente a insulino terapia bien sea sola o en combinación, en lugar de instaurar combinaciones complejas que pueden afectar la adherencia e incrementar los costos.

Bibliografía

1. De Fronzo RA, Goodman A, et al. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:541-9.
2. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000;22:1395-1409.
3. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000;283:1695-1702.

4. **Gómez-Pérez FJ, Fanghanel-Salmon G, Antonio Barbosa J, et al.** Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; **18**: 127-134.
5. **Turner R, Cull CA, Frighi V, et al.** Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; **281**: 2005-2012.
6. **U.K. Prospective Diabetes Study Group.** U. K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; **44**: 1249-1258.
7. **U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas and insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837-852.
8. **White JR Jr.** Recent developments in the pharmacological reduction of blood glucose in patients with type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2001; **19**: 153-159
9. **Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, et al.** Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000; **17**: 40-47.
10. **Yale JF, Valiquett TR, Ghazzi MN, et al.** The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with diabetes mellitus poorly controlled with sulphonylurea and metformin. A multicenter, double blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; **134**: 137-145.

Nuevas drogas para la diabetes mellitus 2

New drugs for diabetes mellitus type 2

RAFAEL ALBERTO ROCA • BARRANQUILLA

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es un desorden metabólico crónico que resulta de defectos tanto en la secreción de insulina como en la acción de la misma. Una tasa elevada de producción de glucosa hepática basal en presencia de hiperinsulinemia es la causa primaria de hiperglicemia en ayunas; después de una comida, la supresión deteriorada en la producción hepática de glucosa por la insulina y la captación disminuida de glucosa mediada por insulina por parte del músculo contribuyen equitativamente a la hiperglicemia posprandial.

Antecedentes

En Colombia, disponemos de cinco clases de agentes orales, los cuales trabajan a través de diferentes mecanismos de acción y están actualmente disponibles para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2.

Cada vez tenemos más evidencia disponible afirmando que el curso natural de la diabetes mellitus tipo 2 implica un deterioro progresivo en el control glicémico sin importar el tipo de medicamento utilizado.

El grupo de estudio prospectivo de diabetes mellitus del Reino Unido (UKPDS) mostró que la diabetes mellitus tipo 2 es un desorden progresivo que puede ser inicialmente tratado con monoterapia oral, pero eventualmente requiere la adición de otros agentes orales, y que en muchos pacientes, la terapia con insulina se necesitará para alcanzar los niveles glicémicos de meta. Además demostró que el control glicémico óptimo, independientemente del agente usa-

do (sulfonilúreas, metformina, o insulina), disminuye la incidencia de complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía, y neuropatía).

El fracaso gradual en la eficacia de los cambios en el estilo de vida y de los tratamientos farmacológicos (monoterapia y comboterapia) se debe a que la función residual de la célula beta se va agotando. Por esto surge el interés del descubrimiento de nuevas alternativas terapéuticas para obtener mejores resultados en el control glicémico dado el carácter multifactorial de la diabetes mellitus tipo 2.

Nuevos medicamentos

- Inhibidores -glucosidasa: acarbose y voglibose
- Secretagogos de insulina: repaglinida y nateglinida
- Tiazolidinedionas: pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona V, cliglitazona
- Reagentes PPAR γ (receptor activado proliferador de peroxima: C1262570
- GLP-1 (péptidos similares al glucagon)
- ILG-I (factor de crecimiento I similar a la insulina)
- Medicamentos para la obesidad: inhibidor de la lipasa (Orlistat) y bloqueadores de la recaptación de neurotransmisores (sibutramina).
- UCP2s (proteínas de desacoplamiento)
- Sales de vanadium

Dr. Rafael Alberto Roca Vides: Médico Internista, Miembro de Número - Asociación Colombiana de Medicina Interna, Miembro del American College of Physicians, Clínica los Andes del Seguro Social, Barranquilla

Conclusión

La inclusión de estos nuevos medicamentos como las triple combinaciones prometen resultados alentadores para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, la evidencia disponible sugiere que la decisión más apropiada es manejar al paciente con insulina bien sea sola o combinada en lugar de combinaciones complejas que solo incrementan los costos y los efectos adversos de estos tratamientos.

Bibliografía

1. Assal JP, Bonnici F, et al, Proteínas de desacoplamiento - Funciones fisiológicas y patológicas inesperadas y nuevos objetivos para el desarrollo de fármacos para tratar la obesidad y la diabetes tipo 2. *Internacional Journal of Metabolism by Fax*, Vol V, No. 7.
2. Costa B, Pinol C. Acarbose in ambulatory treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with imminent sulphonylurea failure: A randomized multicentric trial in primary health care. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; **38**: 33-40
3. DeFronzo Ralph A. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1999; **131**: 281-303.
4. Hatorp V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. *Clin Pharmacokinet* 2002; **41**: 471-83.
5. Kazunari M, Mayumi Y, Seibe M, et al, *Diabetes Care*, Volume 21, Number 2, February 1998.
6. Juhl C, Hollingday M, et al. Bedtime administration of NN2211, a long acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; **51**: 424 - 427.
7. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, de Koning E J, Rabelink T J. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002; **62**: 1463-80.
8. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, Volume 25, Supplement 1, January 2002.
9. UK. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas and insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; **352**: 837-852.
10. UK. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients. *Metabolism* 1990; **39**: 905-912
11. Scheen A J, Ernest P. New antiobesity agents in type 2 diabetes: overview of clinical trials with sibutramine and orlistat. *Diabetes Metab* 2000; **28**: 437-45.
12. Shafir E, Spielman S, et al, Treatment of diabetes with vanadium salts: general overview and amelioration of nutritionally induced diabetes in the Psammomys obesus Gerbil. *Diab Metab Res Rev* 2001; **17**: 55-66.
13. Torrado J, Carrascosa C. Pharmacological characteristics of parenteral IGF-I administration. *Curr Pharm Biotechnol* 2003; **4**: 123-40.
14. Turner R, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirements for multiple therapies. *JAMA* 1999; **281**: 2005-2012.
15. Vazquez M, Silvestre JS, Prous JR. Experimental approaches to study PPAR gamma agonists as antidiabetic drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; **24**: 515-23.

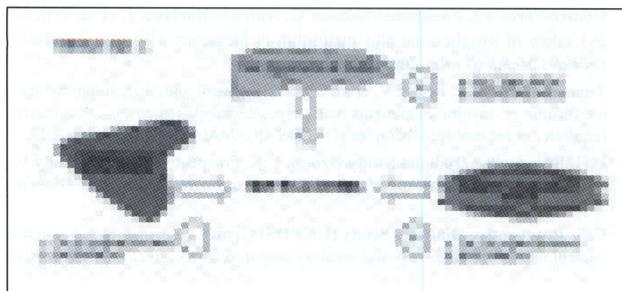


Figura 1. Lugar de acción de los hipoglucemiantes orales.

Esteatosis hepática, resistencia a la insulina y diabetes

Hepatic steatosis, insuline resistance and diabetes

PAULO EMILIO ARCHILA Á BOGOTÁ, D. Ó.

Introducción

La esteatosis hepática o hígado graso es el término empleado para describir un grupo de entidades clínicas caracterizadas por el depósito aumentado de grasa en el hígado, excediendo en un mínimo del 5% el peso del hígado, estimado en forma práctica como un porcentaje de hepatocitos cargados de grasa a la microscopía de luz. Dentro de éste se distinguen las que comprometen el hepatocito con vacuolas grandes, vacuolas pequeñas, inflamación central, periportal y fibrosis. A este grupo se le dio poca importancia, considerándolo un hallazgo casual

generalmente secundario a otras entidades patológicas, hasta cuando con el advenimiento de la ultrasonografía comenzaron a describirse hígados brillantes compatibles con esteatosis con una incidencia más alta de lo imaginado y se despertó el interés en su estudio, encontrando que una buena parte de los casos evolucionaba hacia la enfermedad hepática crónica y cirrosis, con una mortalidad significativa.

Dr. Paulo Emilio Archila: Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología, Clínica del Country. Bogotá, D. C.

La esteatosis de vacuola grande es común en personas mayores de 60 años y se encuentra relacionada con diferentes entidades nutricionales como la obesidad, las derivaciones intestinales, la nutrición parenteral total prolongada, y otras enfermedades digestivas; metabólicas como la diabetes mellitus, galactosemia, glucogenosis, intolerancia a la fructosa, tirosinemia, hiperlipidemia, abetalipoproteinemia, enfermedades de Wilson, Weber Christian, Wollmann; relacionadas con drogas como el alcohol, corticosteroides o hepatotoxicidad directa.

La esteatosis micro vesicular aparece más frecuentemente en el hígado graso agudo del embarazo, síndrome de Reye, toxicidad por valproato, tetraciclinas, defectos congénitos en el ciclo de la urea y enfermedades de depósito de ésteres del colesterol.

Como el objeto de esta presentación es correlacionar la esteatosis con la diabetes mellitus, nos limitaremos al análisis de la enfermedad hepática grasa no alcohólica y a la esteatohepatitis no alcohólica, que son las entidades implicadas.

Definición

La esencia de la definición está en la determinación de su no relación con el consumo de alcohol. De esto hay varias recomendaciones en cuanto al consumo permisible, de acuerdo a diferentes grupos de investigación, siendo recomendable el término medio sugerido por el Dr. Oliver James de 14 unidades a la semana (20 g/d), lo cual equivaldría a una ingesta de dos vasos de vino al día. Una vez demostrado esto por historia clínica, la clasificación debe hacerse con base en la histología, ojalá incluyendo el factor pronóstico así:

- Clase 1: Esteatosis simple, macro vesicular más acentuada en la zona 3.
- Clase 2: Esteatosis con inflamación lobular.
- Clase 3: Adicionalmente presencia de hepatocitos balonados.
- Clase 4: Adicionalmente presencia de cuerpos de Mallory y fibrosis.

Los estados de fibrosis y el tipo de infiltrado inflamatorio nos darán luces sobre su pronóstico en cuanto a evolución hacia la cirrosis y presencia de la misma.

De esta manera, podríamos decir que las clases 1 y 2 son de comportamiento benigno y las 3 y 4, casi indistinguibles de la hepatitis alcohólica son las que configuran la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) de pronóstico más sombrío con cuatro etapas:

1. Fibrosis en zona 3 perivenular, perisinusoidal o pericelular, focal o extensa.
2. Adicionalmente fibrosis portal extensa.
3. Fibrosis en puente focal o extensa.
4. Cirrosis con o sin fibrosis perisinusoidal.

Está última correspondería a la cirrosis criptogénica, donde ya se ha perdido el carácter necroinflamatorio y esteatótico en el 80% de los pacientes.

Epidemiología

La esteatosis hepática es el trastorno hepático más frecuente. Se ha encontrado en el 70% de los obesos y 35% de los pacientes delgados. La NASH en el 18.5% de los obesos y 2.7% de los delgados. Entre los obesos hay esteatosis simple en el 60%, NASH en 20-25% y cirrosis en 2-3% de ellos.

El 75% de los diabéticos tipo 2 tiene alguna forma de esteatosis.

Dentro de los factores de predicción encontramos la edad entre 40 y 60 años, la obesidad severa, la diabetes y la hipertrigliceridemia como los más confiables. El género femenino muestra una ligera mayor tendencia hacia la progresión de la enfermedad.

La historia de obesidad, diabetes e hiperlipidemia es común, aunque se está observando una incidencia creciente en personas con índice de masa corporal normal, quienes suelen tener obesidad central y resistencia a la insulina oculta.

Otros hallazgos del síndrome metabólico como la hipertensión arterial, la hiperuricemia y el síndrome de ovario poliquístico (hirsutismo y oligomenorrea o amenorrea) son importantes en el estudio de la enfermedad.

Otras condiciones asociadas incluyen la lipodistrofia, enfermedades peroxisomales, mitocondriales, Weber-Christian, Wilson, Mauriac, lipomatosis de Madelung, exposición a solventes orgánicos, medicaciones como la amiodarona, el tamoxifeno, análogos de nucleósidos y metotrexate, la enfermedad celíaca y la abetalipoproteinemia.

Igualmente la NASH aparece en pacientes que han sido sometidos a cirugía para reducción rápida del peso, como resección intestinal, gastroplastia, derivaciones yeyunales y biliopancreáticas, así como en alteraciones metabólicas como la nutrición parenteral total, pérdida rápida de peso y desnutrición aguda.

Fisiopatología

El desarrollo de esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis hepática progresiva y cirrosis es aparentemente el resultado de múltiples desórdenes metabólicos que acontecen en el sustrato genético preciso y se resumen en la Figura 1.

Resistencia a la insulina. El mecanismo principal es la mala regulación de señal del sustrato de receptor de insulina (IRS-1) por exceso de ácidos grasos libres. Estos inhiben la fosforilación de tirosina del IRS-1. Este mecanismo, sumado a la defosforilación acelerada y la fosforilación de residuos de serina desactivan los sustratos de receptor de insulina, generando resistencia a la insulina. La sensibilidad de la insulina también es regulada por mediadores peptídicos. El tejido adiposo, especialmente la grasa mesentérica que fluye vía venosa rápidamente hacia el hígado, es una rica fuente de citoquinas y hormonas peptídicas que regulan la actividad metabólica. Como ejemplo, se incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), el

angiotensinógeno, el inhibidor-1 del activador de plasminógeno, la leptina y los componentes del complemento. El TNF-alfa se deriva primariamente del tejido adiposo en ausencia de estados inflamatorios y en condiciones normales, su nivel plasmático se correlaciona con la masa grasa corporal. Experimentalmente se ha demostrado el papel del TNF-alfa en la relación entre la masa de tejido adiposo y la resistencia a la insulina. La leptina también juega un papel importante en la regulación del reparto de grasa entre la beta-oxidación mitocondrial y la síntesis de triglicéridos. Igualmente se le ha demostrado una función en el desarrollo de fibrosis hepática en la NASH.

Estrés oxidativo. Se ha postulado como un mecanismo central de daño hepatocelular en la NASH. Dentro de las múltiples fuentes de estrés oxidativo en el hígado graso se ha encontrado que el aumento de expresión de la fracción del citocromo P450 hepático denominada CYP 2E1, presente en la esteatohepatitis tanto alcohólica como no alcohólica, con la disminución de CYP3A igualmente evidente en esas entidades, induce metabolitos reactivos con O₂, que son radicales libres similares al OH generando peroxidación lipídica. Igualmente se postula la beta-oxidación peroxisomal, el escape electrónico mitocondrial y el reclutamiento de células inflamatorias en este mecanismo, cuyos efectos podrían verse neutralizados por el poder antioxidante de la vitamina E.

Ácidos grasos. Sus niveles aumentados, aparte de mediar en la resistencia a la insulina, pueden ser hepatotóxicos, lesionando la membrana como detergentes, inhibiendo la glucólisis, desacoplando la beta-oxidación mitocondrial y su funcionamiento general, activando la proteincinasa C, alternando la homeostasis del Ca⁺⁺, formando etil-esteres tóxicos de ácidos grasos, etc. Los hepatocitos están, sin embargo, bien acondicionados para controlar el exceso de éstos mediante mecanismos enzimáticos mitocondriales, síntesis de triglicéridos y de proteínas de enlace. El receptor nuclear alfa del proliferador peroxisomal activado (PPAR-alfa) es el sensor del exceso de ácidos grasos libres responsable de la regulación del programa genético de disposición de ácidos grasos.

VLDL y desecho de grasa hepática. La secreción de triglicéridos es la mayor vía de desecho de ácidos grasos libres en el espacio de Disse, en forma de VLDL. El daño de este complejo mecanismo ha sido implicado en el mayor riesgo de esteatosis en el diabético. La degradación del VLDL es estimulada por la insulina, por lo que se supone que la hiperinsulinemia presente en la esteatosis hepática aumentará la degradación del VLDL y la secreción de grasa fuera del hígado. Este mecanismo es inhibido por la PI-3 cinasa hepática y sería una forma de retroalimentación en el proceso.

Lipodistrofias. Estas son desórdenes de la disposición periférica de la grasa. Como alteración genética, éstas pueden contribuir a la esteatosis, NASH y cirrosis presentes en ese grupo de individuos.

Disfunción mitocondrial y homeostasis alterada de la energía. La lesión mitocondrial puede ser una causa de reducción de los depósitos de ATP en la NASH. No todas las mitocondrias están afectadas en la NASH, sólo 5-15% de los hepatocitos contienen estas anomalías y en las células afectadas, sólo el 5-10% de las mitocondrias contienen estructuras cristalinas. Estos cristales desaparecen a medida que la enfermedad progresa hacia la cirrosis. Su aplicación fisiopatológica es aún desconocida.

Curso clínico

El más frecuente motivo de consulta en el hígado graso es el hallazgo ecográfico o la alteración de enzimas hepáticas, independientemente de si el paciente es o no obeso.

Los síntomas y signos se correlacionan poco con el estado histológico de la enfermedad y son: fatiga, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia, trastornos de la motilidad intestinal, estreñimiento, obesidad central, acantosis nigricans en niños, lipomatosis, lipodistrofia, paniculitis, déficit neurológico (parálisis oculomotora, sordera), signos de insuficiencia hepática y falla hepática subaguda.

En el laboratorio se encuentra ligera elevación de transaminasas, siendo ALT>AST en ausencia de cirrosis, gama GT y fosfatasa alcalina ligeramente elevadas, hiperglicemia, hiperlipidemia, principalmente hipertrigliceridemia, elevación de IgA, anticuerpos antinucleares en un tercio de los pacientes e índices anormales de hierro.

A causa de la asociación entre esteatosis hepática y resistencia a la insulina, sería razonable determinar la sensibilidad a la insulina por laboratorio en la evaluación de pacientes con hígado graso. Para ello contamos con innumerables pruebas, de sensibilidad y especificidad variables, como son: la insulinemia en ayunas, la determinación de resistencia a la insulina mediante los índices de Quicki y Homa, el clamp hiperinsulinémico euglicémico, como patrón de oro, las pruebas de tolerancia intravenosa a la glucosa y de tolerancia oral a la glucosa y la relación péptido C / insulina.

El ultrasonido, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética son insensibles a grados de esteatosis menores del 30%. La espectroscopia por resonancia magnética nos puede calcular el contenido graso y de ATP en el hígado graso.

La decisión para practicar biopsia hepática, como único método certero en el diagnóstico de la enfermedad debe tomarse en forma individual y dirigirse a aquellos pacientes con sospecha de NASH, no de esteatosis simple, quienes tengan alguno de los siguientes hallazgos: Estigmas de enfermedad hepática crónica, esplenomegalia, citopenia, niveles anormales de hierro, diabetes u obesidad en mayores de 45 años.

Aquéllos que no presentan estas características, pero que son obesos, deben ser sometidos a dieta para reducir peso y diferir la toma de biopsia entre seis meses y un año. Si normalizan sus parámetros bioquímicos, también puede diferirse la biopsia.

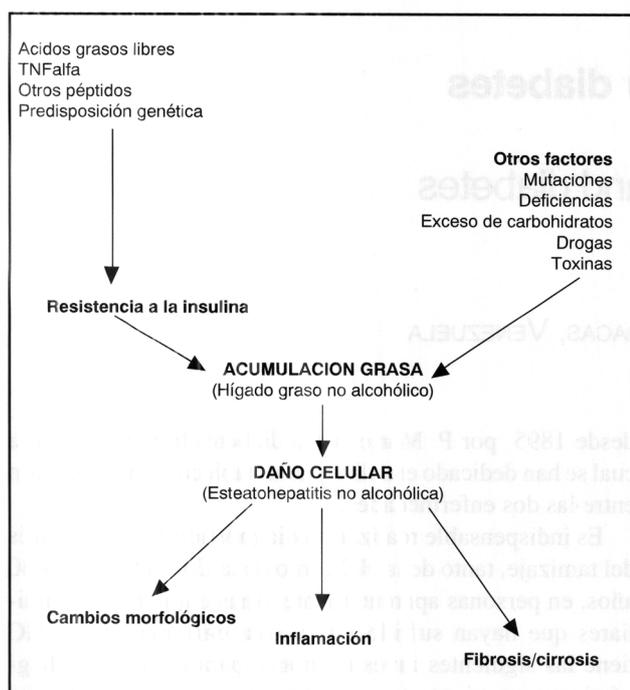


Figura 1. Fisiopatología del hígado graso. (Modificado de Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. *Hepatology* 2003;37:1202-1219).

Tratamiento

No se ha descrito ninguna terapia efectiva contra la esteatosis hepática, sin embargo se hacen recomendaciones para modificar los factores predisponentes, como son la obesidad, la diabetes y la hiperlipidemia. Debe limitarse el consumo de alcohol y evitarse la medicación con agentes potencialmente inductores, como la amiodarona o el tamoxifeno, o contaminantes industriales..

Ejercicio y dieta. Las dietas para bajar rápidamente de peso no son recomendables. Una pérdida superior a 1.6 kg/semana puede exacerbar la lesión histológica. Debe ceñirse al régimen recomendado para diabéticos tipo 2, con reducción de carbohidratos y grasas saturadas. No es clara la utilidad de agentes anorexiantes y debemos ser cuidadosos al sugerir cirugía bariátrica por el riesgo de empeorar el cuadro. El ejercicio programado es una mejor forma para el reacondicionamiento metabólico del paciente.

Citoprotectores. El ácido ursodesoxicólico (UDCA) ha sido evaluado en pacientes con NASH, mostrando resultados significativos en cuanto a normalización de enzimas hepáticas y reducción de la esteatosis, pero faltan más estudios a largo plazo.

Antioxidantes. La vitamina aparece como una promesa en el tratamiento de la esteatosis hepática, los estudios clínicos están en curso y por ahora se puede hacer una recomendación abierta.

La deficiencia experimental de S-adenosilmetionina ha sido demostrada como agente causal de esteatosis hepática en ratas, ya que ésta interviene en la síntesis de fosfatidilcolina, componente necesario para la secreción de grasa hepática

mediante la VLDL. Su utilización en humanos viene siendo estudiada con resultados prometedores desde hace varios años. Igualmente se viene trabajando con el empleo de betaína, N-acetilcisteína y silimarina en su calidad de antioxidantes para el manejo de esta enfermedad.

Antidiabéticos/sensibilizantes de insulina. Las thiazolidindionas activan el factor nuclear de transcripción PPAR gamma, alteran la captación de glucosa muscular, disminuyen la obesidad central, promueven la diferenciación del adipocito, alteran la masa mitocondrial y la termogénesis, siendo promotor su empleo en esta entidad. La eficacia de la troglitazona en lipodistrofia sugiere un efecto primario en el metabolismo lipídico. La pioglitazona con vitamina también se ha demostrado benéfica.

La metformina parece inhibir la expresión hepática del TNF-alfa y ha mostrado mejoría tanto clínica como histológica de la esteatosis. Regula la gluconeogénesis hepática y difiere los ácidos grasos de la formación de triglicéridos hacia la beta oxidación mitocondrial.

Hipolipemiantes. Está en estudio el efecto del bezafibrato en la esteatohepatitis por tamoxifeno y de la atorvastatina en NASH, sin ningún resultado concluyente hasta ahora.

Trasplante. Los pacientes de esta condición son malos candidatos para trasplante hepático, pues las condiciones comórbidas, obesidad y complicaciones de la diabetes, los lleva no solo a recurrencia sino a aparición nueva de esteatohepatitis en el hígado trasplantado.

Conclusión

Falta aún mucho por conocer de esta enfermedad en cuanto a su patogenia y por consiguiente en cuanto a su manejo, pero basta con tomar conciencia de su existencia para hacer un diagnóstico oportuno y tratar de prevenir un desenlace fatal mientras avanza la investigación médica.

Bibliografía

- Angulo P, Keach JC, et al Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; **52**:1356-1362
- Bacon BR, Farahvasch MJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; **107**: 1103-1109
- Brunt EM, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histologic lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**:2467-2474
- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; **121**:91-100
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gremlich, Boparai, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; **116**: 1413-1419
- Méndez. Esteatohepatitis no alcohólica: Conferencia en CD-Rom II Curso Internacional de Enfermedades Hepáticas. Cartagena de Indias mayo 31, 2003.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; **37**: 1202-1219
- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1977; **126**:137-145
- Sheth SG, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. Medline Up to Date version 11.1, last changed on January 9, 2003
- Wellman MD, Geoffrey CF, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Luddi C. Hepatic Cytochrome P450 2E1 is increase in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; **27**:128-133.