6.7. Enfermedad hepática metabólica y DM2

PUNTOS CLAVE

1. Dos de cada tres personas con DM2 tienen hígado graso, y la mayoría de quienes ya tienen fibrosis avanzada lo ignoran y tienen transaminasas normales.
2. Calcular el FIB-4 en todo adulto con DM2 o prediabetes, con independencia de la ALT y la AST. Es gratuito y automatizable en el laboratorio.
3. Con FIB-4 ≥ 1,3 —o ≥ 2 por encima de los 65 años— hace falta un segundo escalón: elastografía o test ELF.
4. El objetivo ponderal es del 10 %: por debajo se gana en grasa e inflamación, pero no en fibrosis.
5. La semaglutida 2,4 mg es hoy el único antidiabético con aprobación específica para la MASH con fibrosis F2-F3 (el resmetirom también está autorizado, pero no actúa sobre la glucemia ni el peso), y aporta además beneficio cardiometabólico. Los iSGLT-2 se mantienen por su indicación cardiorrenal, no "por el hígado".

1. El tamaño del problema

La prevalencia agrupada de enfermedad hepática metabólica (EHmet) en personas con DM2 es del 65,3 % (intervalo de confianza [IC] del 95 % 62,4-68,2), y no ha dejado de crecer: del 55,9 % en 1990-2004 al 68,8 % en 2016-2021. Entre quienes llegan a biopsia, el 66,4 % presenta esteatohepatitis y el 15,5 % fibrosis avanzada (Younossi ZM, 2024). Dicho de otro modo: en un cupo de 200 personas con diabetes cabe esperar una veintena con fibrosis avanzada, la mayoría sin saberlo y con transaminasas normales. La diabetes actúa aquí como acelerador de la progresión hacia cirrosis y hepatocarcinoma, y es el motivo por el que las guías han pasado del cribado oportunista al sistemático (EASL-EASD-EASO, 2024; Cusi K, 2025; ADA, 2026, secc. 4).

2. A quién buscar fibrosis y con qué

Los *Standards of Care* de 2026 y el documento de consenso de la ADA de 2025 recomiendan calcular el índice de fibrosis 4 (FIB-4) en todo adulto con DM2 o prediabetes, con independencia de las cifras de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) (Cusi K, 2025; ADA, 2026, secc. 4). La guía conjunta EASL-EASD-EASO plantea el mismo circuito de dos pasos y añade algo que conviene no olvidar en atención primaria: antes de etiquetar hay que descartar un consumo de alcohol relevante —más de 20 g/día en la mujer o 30 g/día en el varón— y otras hepatopatías (EASL-EASD-EASO, 2024). El FIB-4 es gratuito, se calcula con la edad, las plaquetas y las transaminasas, y debería automatizarse en el propio informe de laboratorio (Tabla 1).

Tabla 1. Circuito de cribado en dos escalones

Resultado del FIB-4	Qué hacer	Dónde se maneja
< 1,3 (< 2 si más de 65 años)	Riesgo bajo de fibrosis avanzada. Reevaluar cada 2 años.	Atención Primaria: manejo de la obesidad y de los factores de riesgo cardiovascular.
1,3-2,67 (2-2,67 si más de 65 años)	Segundo escalón: elastografía de transición (VCTE) o test ELF. Menos de 8 kPa orienta a F0-F1; más de 8 kPa, a F2-F4.	Atención Primaria si el resultado es bajo; multidisciplinar si es alto.
> 2,67	Riesgo alto. Derivar directamente.	Digestivo o Hepatología, con foco en la prevención de cirrosis.

Código de colores: verde, riesgo bajo de fibrosis avanzada; amarillo, indeterminado; rojo, riesgo alto. ELF: prueba *Enhanced Liver Fibrosis;* FIB-4: índice de fibrosis 4; VCTE: elastografía de transición con vibración controlada. Los resultados indeterminados también se derivan.

Fuente: EASL-EASD-EASO, 2024; Fundación redGDPS, 2024; Cusi K, 2025; ADA, 2026, secc. 4.

3. Estilo de vida: la base, pero con umbrales concretos

La pérdida de peso funciona por escalones, y merece la pena explicarlo así en la consulta: por encima del 5 % baja la grasa hepática, entre el 7 y el 10 % mejora la inflamación, y solo a partir del 10 % se observa mejoría de la fibrosis (EASL-EASD-EASO, 2024). El patrón mediterráneo y 150 minutos semanales de actividad aeróbica moderada siguen siendo la recomendación de referencia, y los análisis en red confirman que combinar dieta y ejercicio rinde más que cualquiera de los dos por separado sobre la grasa hepática y las transaminasas (Wang X, 2024). Conviene ser realista: pocas personas alcanzan y mantienen ese 10 %, y ahí es donde el tratamiento farmacológico deja de ser opcional.

4. Qué ha demostrado cada opción

Véase la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados comparados de las principales intervenciones

Intervención	Estudio (n)	Resolución de MASH	Mejoría de fibrosis ≥ 1 estadio	Lectura para la consulta
Semaglutida 2,4 mg s.c.	ESSENCE, fase 3 (1.197)	62,9 % vs 34,3 %	36,8 % vs 22,4 %	Único antidiabético autorizado para la MASH con fibrosis F2-F3 (autorización condicional en la Unión Europea en 2026). Peso −10,5 %, mejora HbA1c, triglicéridos y presión arterial (Sanyal AJ, 2025; Bansal MB, 2026).
Tirzepatida 5-15 mg s.c.	SYNERGY-NASH, fase 2 (190)	51,8-73,3 % vs 13,2 %	53-59 % vs 32,8 %	Efecto dosis-dependiente y cifras llamativas, pero muestra pequeña y fase 2: pendiente de confirmación histológica en fase 3 (Loomba R, 2024).
Resmetirom 80/100 mg	MAESTRO-NASH, fase 3 (966)	25,9 % / 29,9 % vs 9,7 %	24,2 % / 25,0 % vs 14,2 %	Hepatoselectivo, sin efecto sobre peso ni HbA1c. Autorización condicional en la Unión Europea desde 2025; conviene confirmar su disponibilidad en España (Harrison SA, 2024).
Pioglitazona 30-45 mg	Metanálisis de ensayos con histología	Mejoría consistente	Beneficio modesto	Barata y actúa sobre la resistencia a la insulina, pero el peso, el edema, la insuficiencia cardíaca y las fracturas limitan su uso (Tran QT, 2026).
iSGLT-2	Metanálisis y metanálisis en red	Sin datos histológicos	Sin datos histológicos	La dapagliflozina reduce el CAP y la rigidez hepática; con empagliflozina mejoran las transaminasas pero no los marcadores de esteatosis ni de fibrosis. Se mantienen por indicación cardiorrenal (Gómez DP, 2026; AlHussaini KI, 2026).
Cirugía metabólica	BRAVES, aleatorizado (288)	56 % bypass / 57 % manga vs 16 %	Sin empeoramiento de la fibrosis	La intervención más potente en obesidad grave con esteatohepatitis (Verrastro O, 2023).

CAP: parámetro de atenuación controlada; HbA1c: hemoglobina glicada; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; MASH: esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica.

Fuente: Elaboración propia.

5. ¿Y los desenlaces que de verdad importan?

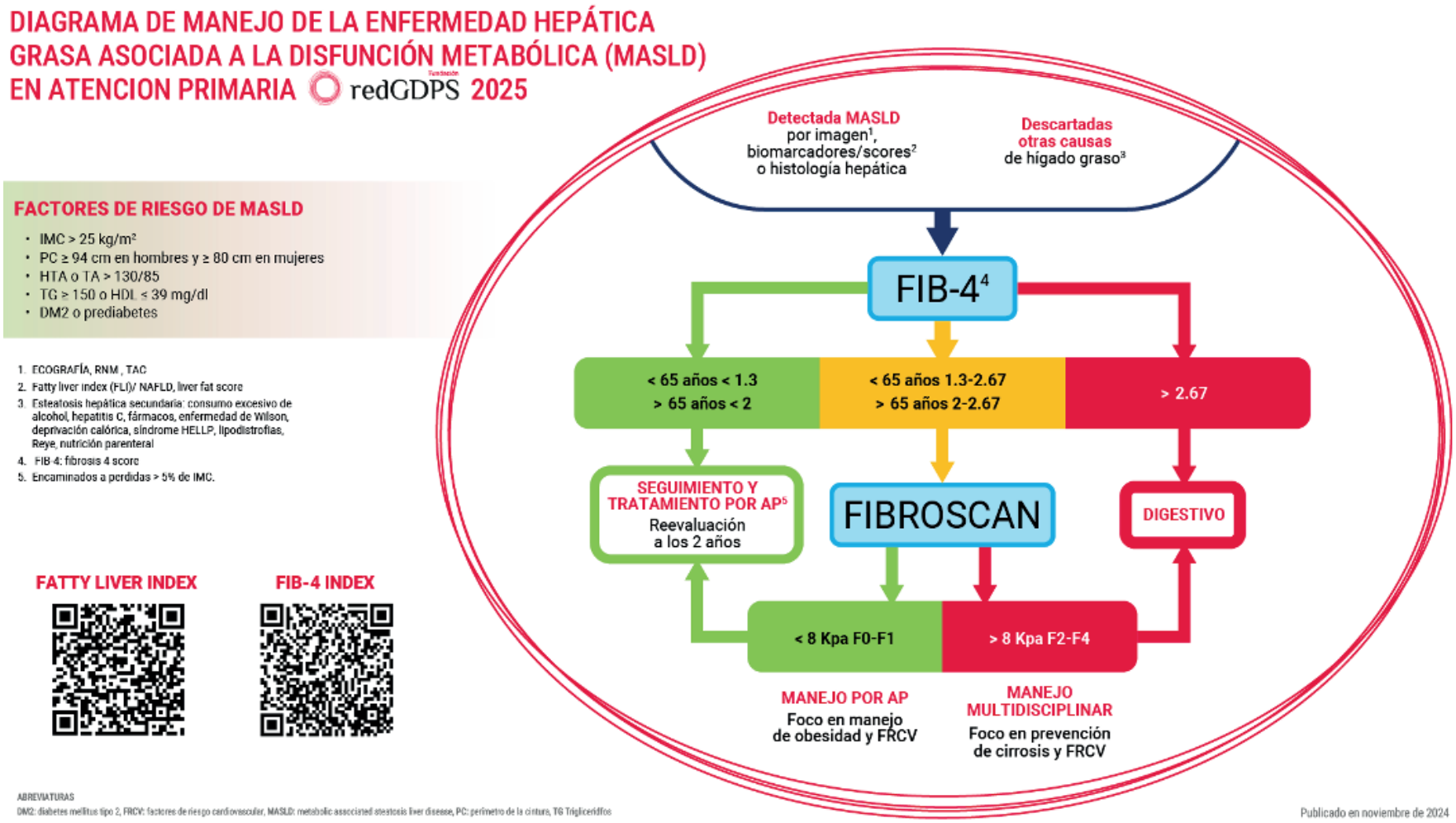
Ningún ensayo ha demostrado todavía reducción de eventos hepáticos duros: las aprobaciones son aceleradas y se sostienen en criterios histológicos subrogados (Bansal MB, 2026). La señal disponible es observacional pero coherente. Un metaanálisis con más de 640 000 personas con diabetes asocia el uso de agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) a una reducción del 58 % en la incidencia de hepatocarcinoma, con una tendencia no significativa en descompensación hepática (Pasta A, 2025); y una cohorte poblacional apareada por propensión encuentra menor riesgo de hepatocarcinoma (HR ajustada 0,64; IC 95 % 0,42-0,98) y de mortalidad por cualquier causa (Chen WM, 2025). Son datos que apoyan la decisión, no que la demuestran.

En desarrollo, el lanifibranor demostró resolución de la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) en fase 2b y tiene prevista la lectura de su fase 3, NATiV3, para la segunda mitad de 2026 (Francque SM, 2021). La survodutida ya ha publicado su fase 3: en SYNCHRONIZE-MASLD, 216 adultos con obesidad y EHmet de riesgo, el 84,2 % de los tratados alcanzó una reducción de al menos el 30 % de la grasa hepática por resonancia frente al 24,3 % con placebo, con una pérdida de peso del 12,2 % frente al 1,0 % (Figura 1; Kaplan LM, 2026).

PARA LLEVARSE A LA CONSULTA

1. Calcular el FIB-4 a toda persona con DM2 o prediabetes, aunque las transaminasas sean normales.
2. Con FIB-4 ≥ 1,3, pedir elastografía o ELF antes de derivar. Con FIB-4 bajo, reevaluar cada dos años.
3. Fijar el objetivo de peso en el 10 %: por debajo se gana en grasa e inflamación, pero no en fibrosis.
4. Si hay fibrosis significativa y obesidad, priorizar semaglutida 2,4 mg. La tirzepatida es prometedora, pero aún sin fase 3 histológica.
5. No confundir el papel de los iSGLT-2: mejoran la esteatosis, pero se indican por protección cardiorrenal.

Figura 1. Diagrama de manejo de la EHmet en Atención Primaria.



Fuente: Fundación redGDPS, 2024.

Bibliografía

1. AlHussaini KI. Efficacy of empagliflozin in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with or without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Med (Lausanne). 2026;12:1712586. doi:10.3389/fmed.2025.1712586
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S61-88. doi:10.2337/dc26-S004
3. Bansal MB, Patton H, Morgan TR, Carr RM, Dranoff JA, Allen AM. Semaglutide therapy for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: November 2025 updates to AASLD practice guidance. Hepatology. 2026;83(5):1326-40. doi:10.1097/HEP.0000000000001608
4. Chen WM, Ng HJ, Jao AT, Wu SY, Soong RS. GLP-1 receptor agonists and risk of hepatocellular carcinoma and all-cause mortality in patients with MASLD and type 2 diabetes: a propensity score-matched population-based cohort study. Diabetes Res Clin Pract. 2025;227:112407. doi:10.1016/j.diabres.2025.112407
5. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, Balapattabi K, Bannuru RR, Barb D, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in people with diabetes: the need for screening and early intervention. A consensus report of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2025;48(7):1057-82. doi:10.2337/dci24-0094
6. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024;81(3):492-542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031
7. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. N Engl J Med. 2021;385(17):1547-58. doi:10.1056/NEJMoa2036205
8. Fundación redGDPS. Diagrama de manejo de la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica (MASLD) en atención primaria. Madrid: Fundación redGDPS; noviembre de 2024.
9. Gómez DP, Hababag WF, Ong-Ramos CC. Comparative efficacy of SGLT2 inhibitors in MASLD: Bayesian network meta-analysis of CAP-LSM outcomes and time effects. JGH Open. 2026;10(3):e70364. doi:10.1002/jgh3.70364
10. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. N Engl J Med. 2024;390(6):497-509. doi:10.1056/NEJMoa2309000
11. Kaplan LM, Startseva E, le Roux CW, Wharton S, Bozkurt B, Mazo DF, et al. Survodutide in adults with obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: SYNCHRONIZE-MASLD, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Nat Med. 2026;32(8):2948-58. doi:10.1038/s41591-026-04479-3
12. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. N Engl J Med. 2024;391(4):299-310. doi:10.1056/NEJMoa2401943
13. Pasta A, Facciorusso A, Plaz Torres MC, Giannini EG, Sacco R. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on incidence of hepatocellular carcinoma and liver decompensation in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2025;55(6):e70000. doi:10.1111/eci.70000
14. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, et al. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. N Engl J Med. 2025;392(21):2089-99. doi:10.1056/NEJMoa2413258
15. Tran QT, Bui TT, Ngo LT, Yang BR, Baek IH, Nguyen VH, et al. Model-based meta-analysis of the relationship between pioglitazone and histological outcomes in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis patients. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2026;15(2):e70034. doi:10.1002/psp4.70034
16. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, De Gaetano A, Lembo E, Capristo E, et al. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet. 2023;401(10390):1786-97. doi:10.1016/S0140-6736(23)00634-7
17. Wang X, Zhang L, Dong B. Optimized strategy among diet, exercise, and pharmacological interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev. 2024;25(3):e13727. doi:10.1111/obr.13727
18. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owrangi S, Gundu-Rao N, Satchi R, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(10):1999-2010.e8. doi:10.1016/j.cgh.2024.03.006