



**UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE  
MADRID**

**TIAZOLIDINDIONAS: DIANAS TERAPÉUTICAS EN LA  
ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA.**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**LUIS RAMOS PINAZO**

**MADRID, FEBRERO 2018**

**TUTORA: MARIA ELVIRA LOPEZ-OLIVA MUÑOZ**

## ÍNDICE

1. Resumen .....	3
2. Introducción y antecedentes .....	4-11
3. Objetivos.....	11
4. Material y métodos .....	11-12
5. Resultados y discusión .....	12-18
6. Conclusiones.....	19
7. Bibliografía .....	20-21

## **THIAZOLIDINDIONES: DIANAS TERAPÉUTICAS EN LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA.**

### **RESUMEN**

A lo largo de la historia se han descubierto diversas estrategias para la mejoría clínica de la esteatosis hepática y para impedir su progresión hacia estadios más avanzados. Las tiazolidionas (TZDs), por ser agonistas del receptor PPAR-gamma y lo que ello conlleva, son una prometedora estrategia terapéutica, ya que estos ligandos del PPAR, inducen la expresión de genes que disminuyen la insulino-resistencia, el correcto almacenamiento lipídico y la correcta homeostasis de la glucosa, a la par que intervienen en procesos inmunes e inflamatorios. Por tanto, las TZDs, como fármacos sensibilizantes de insulina, son capaces de modular simultáneamente distintas patologías relacionadas directamente con el síndrome metabólico como son las que comprende el hígado graso no alcohólico. Otros agonistas recientemente descubiertos, como son los moduladores selectivos del PPAR (SPPARMs), que se pueden encontrar en productos naturales de consumo habitual, y que podrían llegar a suplantar a las TZDs debido a su menor incidencia de reacciones adversas y a su mayor selectividad de acción.

### **ABSTRACT**

Through the history different therapeutical strategies have been found out in the treatment of fatty liver disease. Thiazolidiones(TZDs) are probably the best of the currently therapy options. These ligands bind to PPAR-gamma receptor, which enhances the expression of genes that plays different roles at insulin-resistance, lipid storage, glucose homeostasis, inflammation and immune system. This is why TZDs are able to modulate different diseases related to fatty liver at the same time. On the other hand, there are other examples of PPAR agonists recently discovered such us specific modulators of PPAR-gamma(SPPARMs), which we could find in common food. These ones are more specific and for this reason, have less adverse reactions. It is known that SPPARs will remove TZDs.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El hígado graso no alcohólico (EHGNA), es una enfermedad metabólica adquirida que se caracteriza por el acúmulo de triglicéridos (TG) en el hígado, al superarse la capacidad de almacenaje de TG del tejido adiposo blanco. El EHGNA se produce en pacientes que no consumidores de alcohol (<20 o 40 g/semana) y exentos de enfermedades virales, congénitas o autoinmunes del hígado (1).

Esta patología comprende diferentes grados de afectación hepática (Figura 1). En el EHGNA las lesiones hepáticas poseen un aspecto similar a las producidas por el alcohol, con acumulación lipídica en los hepatocitos en forma de ácidos grasos y triglicéridos, principalmente macrovesicular, favorable y reversible, que pueden complicarse y generar una esteatohepatitis (EHNA). La EHNA se caracteriza por presentar vacuolas de grasa con balonización, alteraciones necroinflamatorias de tipo lobulillar de los hepatocitos, hinchazón y edema y un grado variable de fibrosis. En los infiltrados inflamatorios predominan neutrófilos, aunque también están presentes linfocitos y macrófagos. Finalmente, todo ello puede desembocar en una cirrosis. En la cirrosis puede haber desaparecido tanto la esteatosis como los cambios inflamatorios, por lo que sería difícil averiguar la etiología del caso. Los cuerpos de Mallory no constituyen un requisito, pero aparecen con mucha frecuencia (2). En la Figura 1 y la Tabla 1 se presentan los valores y los grados de EHGNA, EHNA y fibrosis, los cuales determinarán la gravedad y el pronóstico de la enfermedad para cada caso.



Figura 1. Grados de afectación hepática de menor a mayor gravedad.

Tabla 1. Tabla resumen de las características de los valores y los grados de EHGNA, EHNA y fibrosis, que permiten el diagnóstico y determinan la gravedad y el pronóstico de la enfermedad (modificada de (2))

EHGNA (Depende del % de hepatocitos afectados)	0-33%
	33-66%
	66-100%
EHNA	Grado 1: esteatosis, balonamiento ocasional y ligera inflamación lobulillar o portal
	Grado 2: balonamiento evidente, e infiltrados inflamatorios más intensos
	Grado 3: esteatosis importante, balonamiento e inflamación tanto lobulillar como portal
Fibrosis	Estadío 1: fibrosis perisinusoidal especialmente centrolobulillar
	Estadío 2: fibrosis perisinusoidal y portal
	Estadío 3: más puentes de fibrosis
	Estadío 4: Cirrosis

En relación al cuadro clínico y el diagnóstico, la mayoría de los pacientes son asintomáticos. Hay diferentes métodos y pruebas que nos guían y aproximan a un correcto diagnóstico. En la exploración física podemos encontrar hepatomegalia, solo en los pacientes que ya presentan cirrosis pueden presentar estigmas cutáneos y esplenomegalia. Exámenes de laboratorio inespecíficos (elevación moderada de las transaminasas). A diferencia de la esteatohepatitis causada por el alcohol, el cociente ASAT/ALAT es menor de 1(2). Es frecuente la elevación moderada de la fosfatasa alcalina y de la gammaglutamil transpeptidasa. Solo los pacientes cirróticos tendrán alterados los niveles de bilirrubina, albúmina y o la tasa de protrombina. En algunos pacientes se da la aparición de títulos bajos de anticuerpos antinucleares. También es frecuente la elevación de lípidos séricos e hiperglicemia. Puede darse un aumento de hierro del hígado

acompañado de una saturación de la transferrina y de una ferritina sérica elevada. Algunos autores hablan de una mutación Cys282Tyr del gen de la hemocromatosis.

La ecografía es la técnica más económica y fiable en el diagnóstico de la esteatosis. Además, es capaz de estimar la intensidad de la misma. Sin embargo, la sensibilidad para detectar la fibrosis asociada es mucho menor. La esteatosis también puede objetivarse mediante otras técnicas como la tomografía axial o resonancia magnética. Lo primero es necesario comprobar que no ha habido un abuso en la ingesta de alcohol. Para ello, es muy importante la anamnesis del paciente y de sus familiares, comprobar el cociente ASAT/ALAT y en caso de existir duda se acudirá a otras pruebas más específicas. A pesar de todo, la diagnosis debe basarse en la biopsia hepática. Esta es necesaria para confirmar la presencia, gravedad y extensión de la fibrosis. (2)

La etiología de la EHGNA está asociada a un estado de resistencia a la insulina, siendo la expresión hepática del síndrome metabólico, por lo que es considerado un factor de riesgo para todas sus manifestaciones: obesidad, diabetes tipo 2, dislipemia, hipertensión y aterosclerosis (3). Este estado de resistencia a la insulina da lugar a un elevado aporte de ácidos grasos libres (AGL) al hígado y un incremento de la lipogénesis de *novo* hepática y, en menor medida, causa la disfunción de la oxidación de los ácidos grasos (AG) y/o de la secreción de VLDL en hígado, produciéndose un desequilibrio que favorece el excesivo acúmulo de TG en el hígado (4). La etiología será clave a la hora de decidir qué fármacos serán los adecuados en el tratamiento, ya que las diferentes terapias actuarán sobre los distintos orígenes de la enfermedad. Así la asociación de EHNA con un aumento de la resistencia a la insulina permite utilizar fármacos sensibilizantes frente a la insulina que al disminuir la resistencia a la insulina mejoran el cuadro de EHGNA. Además, puede estar relacionada con alteraciones metabólicas congénitas o adquiridas ( $\alpha\beta$ -lipoproteinemia, enfermedad de Weber-Christian, galactosemia, tirosinemia), nutricionales (nutrición parenteral, desnutrición), procedimientos quirúrgicos (derivación yeyunoileal o yeyunocólica, gastroplastia, derivación biliopancreática), fármacos (amiodarona, tamoxifeno, corticoides, estrógenos, perhexilina, nifedipino) y otros tóxicos.

Tabla 2. Tabla resumen de los factores etiológicos de EHGNA y EHNA (2)

#### Relacionados con aumento de la resistencia a la insulina

- Diabetes tipo 2
- Obesidad
- Dislipemia

#### Técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad mórbida

- Derivación yeyunoileal

Teniendo en cuenta la diversa etiología de la enfermedad el tratamiento de EGHNA /EHNA debería ir dirigido a (5):

1.-Tratamientos sensibilizantes frente a la insulina: con esto se conseguirá una disminución de la lipólisis y una menor llegada de ácidos grasos al hígado, un aumento en su oxidación y que disminuya la formación de triglicéridos. De estos hablaré y profundizaré más adelante puesto que son los fármacos objeto de mi estudio y desde mi punto de vista más prometedores (6).

2.- Combatir la obesidad visceral: la modificación del estilo de vida es fundamental ya que con ello se puede conseguir disminuir la masa de tejido adiposo, aumentar la sensibilidad a la insulina, aumentar la masa muscular y el consumo de glucosa. Se recomienda una dieta pobre en calorías y en grasas complementada con un aumento del ejercicio físico. La pérdida de peso consecuente debe de ser moderada ya que si es alta y rápida existe el riesgo de que las lesiones empeoren. Un fármaco empleado con este fin ha sido el **Orlistat**, este disminuye la absorción de grasas a nivel intestinal. Con este fármaco se ha comprobado que con un descenso de peso del 5% en 9 meses mejora la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática pero que si es superior al 9% también mejoran los cambios histológicos.

Se ha hablado también de antagonistas del receptor cannabinoideas como el **rimonabant** con el fin de disminuir el apetito.

La **cirugía bariátrica** (Intervenciones como el bypass gástrico con Y de Roux, bypass bilio-intestinal y las bandas gástricas ajustables en algunos casos). En los pacientes con obesidad u obesos con otras patologías que dificultan el tratamiento si consiguen mantener la pérdida de peso proporcionada por la cirugía durante al menos 10 años aumenta la supervivencia. Además, un meta-análisis que llegó a incluir 766 biopsias antes y después de la cirugía mostró que todos los cambios relacionados con la EGHNA mejoraron, incluido la EHNA y la fibrosis. (6)

3.- Antioxidantes: se han empleado la vitamina E, la betaína y la N-acetil-cisteína. La **vitamina E** es económica y potente, aunque los resultados no han sido muy convincentes. No se recomienda por su dudosa eficacia y existe la sospecha de riesgo cardiovascular. La betaína ha demostrado en un estudio con 35 pacientes la disminución del grado de esteatosis, pero no de la inflamación, fibrosis o de las tasas de insulina y glucosa. La N-acetil-cisteína aumenta los niveles de glutatión intracelular y neutraliza ROS, potente antioxidante. Se carece de información fiable, aunque es prometedora. (6)

4.- Agentes anti-estrés nitrogenado: hay una hipótesis que sostiene que el peroxinitrito tiene un papel importante en la patogenia de las alteraciones de las funciones mitocondriales que se observan en el EGHNA. Por ello medidas que vayan en contra del estrés provocado por las sustancias reactivas derivadas del nitrógeno (RNS) deberían corregir las alteraciones funcionales, prevenir el desarrollo del EGHNA y evitar su empeoramiento. El ácido úrico es capaz de unirse al peroxinitrito y anular sus efectos, pero no parece aconsejable su uso en el hombre.

De los agentes con capacidad antiperoxinitrito de uso clínico en humanos destaca la melatonina. Posee gran potencia debido a que actúa sobre ROS y sobre RNS y sus derivados, en especial sobre el potente peroxinitrito. (6)

En la tabla 3 se resumen algunos ensayos clínicos con los efectos de distintos tratamientos en la EGHNA/EHNA

*Tabla 3. Ensayos clínicos y tratamientos de EHGNA/EHNA (7)*



Ensayo	Tratamiento	Nº de pacientes	Tipo de Estudio	Duración(meses)	Nivel de enzimas	Esteatosis	Inflamación	Fibrosis
Andersen	Dieta	41	Abierto	4-23	Mejora	Mejora	Variable	Variable
Dixon	Cirugía Bariátrica	36	Serie Casos	26	<b>Mejora</b>	<b>Mejora</b>	<b>Mejora</b>	<b>Mejora</b>
Luycks	Cirugía Bariátrica	69	Serie Casos	27	Mejora	Mejora	Empeora	Sin cambios
Harrison	Orlistat	10	Abierto	6	Mejora	Mejora	Sin cambios	Variable
Hasegawa	Vit E	10	Abierto	12	Mejora	Variable	Variable	Variable
Harrison	Vit E y C	45	CP	6	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Mejora
Laurin	Clofibrato	16	Abierto	12	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Nair	Metformina	15	Abierto	12	Mejora	Variable	Variable	Variable
Uygun	Metformina	34	CP	6	Mejora	Mejora	Sin cambios	Sin cambios
Promrat	Pioglitazona	18	Abierto	12	<b>Mejora</b>	<b>Mejora</b>	<b>Mejora</b>	<b>Mejora</b>
Neuschwander-tetri	Rosiglitazona	30	Abierto	12	<b>Mejora</b>	<b>Mejora</b>	<b>Mejora</b>	<b>Mejora</b>
Abdelmalek	Betaína	10	Abierto	12	Mejora	Mejora	Variable	Mejora
Lindor	AUDC	126	CP	24	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios

Debido a que los mecanismos moleculares de la patogénesis de EHGNA no han sido totalmente definidos, la terapia se dirige directamente al tratamiento de los factores de riesgo y a evitar los tóxicos hepáticos. Por ello, son recomendables las modificaciones en el estilo de vida, incluyendo cambios dietéticos y la práctica de ejercicio. En la actualidad no existe una terapia específica de EHGNA que haya mostrado ser universalmente eficaz y los fármacos que muestran algún beneficio presentan muchos efectos adversos. Dada la estrecha relación entre EHGNA, obesidad y resistencia a la insulina, en la terapia farmacológica se han utilizado agentes sensibilizadores a la insulina (metformina, tiazolidindionas) y antilipémicos (fibratos) (Tabla 4), además de antioxidantes (vitamina E), inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) entre otros, para poder combatir la necroinflamación y la fibrosis hepática (Tabla 5) (8).

Tabla 4. Tabla resumen de los agentes sensibilizadores de la insulina y antilipemiantes (7)

<b>Reducir el consumo de grasa</b>	<b>Hipolipemiantes</b>	<b>Sensibilizadores a la Insulina</b>
Dieta y ejercicio	Estatinas	Metformina
Orlistat	Clofibrato	Tiazolindinedionas
Sibutramina	Gemfibrocilo	
Phentermine	Benzafibrato	
Cirugía Bariátrica		

Tabla 5. Tabla resumen de las estrategias cuyo objetivo es el foco de inflamación (8)

<b>Antioxidantes</b>	<b>TNF-alfa/citoquinas</b>	<b>Citoprotectores</b>
Vitamina E	Pentoxifilina	Ácido urdeoxicólico
Betaina	Losartán	Esteroides
N-Acetilcisteina		
S-adenosilmetionina		

PPAR $\gamma$  pertenece a la subfamilia de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs), que son receptores nucleares que actúan como factores de transcripción activados por ligando y regulan la expresión de genes implicados en varias vías metabólicas tales como el control de la homeostasis lipídica, el metabolismo glucídico, la inflamación, el crecimiento y la diferenciación celular (9,10). Sin embargo, su función y su mecanismo de acción en la EHGNA es controvertida. Sus agonistas sintéticos (TDZ) y naturales (grasas poliinsaturadas) han recibido gran atención en el tratamiento del hígado graso, presentando tanto efectos beneficiosos como pro-esteatósicos en diferentes modelos de experimentación. En la actualidad, es muy intensa la búsqueda de nuevos agonistas y antagonistas de síntesis que puedan modular a PPAR $\gamma$  y conseguir respuestas específicas, modulando la sensibilidad a la insulina, sin efectos secundarios no deseables (11).

## **OBJETIVOS**

En esta revisión se desarrollan y aplican conocimientos, capacidades y competencias adquiridos a lo largo del Grado de Farmacia, para profundizar en el estudio de los mecanismos patogénicos de EHGNA y su progresión hacia EHNA y examinar los antecedentes más relevantes y recientes sobre el tratamiento con TDZ de la EHGNA. Su mecanismo de acción como agonistas de PPAR $\gamma$  es lo que les permite actuar como regulador esencial de la homeostasis lipídica, glucídica y de la inflamación, haciendo énfasis en su potencial terapéutico en el tratamiento del EHGNA.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una búsqueda documental informatizada para la identificación y manejo de fuentes bibliográficas y recursos de información utilizando las bases de datos:

MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

La búsqueda de artículos se llevó a cabo mediante el empleo de palabras clave en inglés: "Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)", "Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)", "liver fat", "insulin resistance", "receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPARs)", "Tiazolindinedionas".

Se incluye la bibliografía empleada que se presenta siguiendo las reglas de Vancouver. Las referencias bibliográficas fueron ordenadas y clasificadas mediante el programa de

gestión de citas bibliográficas Enote para dar formato a las citas y crear listados bibliográficos en Microsoft Office™ Word 2010.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### Resistencia a la insulina y EHGNA

La asociación de EHGNA y EHNA con la resistencia a la insulina (RI) determina que el tratamiento de RI sea una diana terapéutica para tratar el hígado graso. Esta observación data de hace más de 60 años. Desde entonces, múltiples estudios han confirmado esta asociación y demuestran que RI subyace a la base de EHGNA. La prevalencia de RI en la población general se aproxima al 45%, sin embargo, en pacientes con RI o síndrome metabólico, el EHGNA está presente hasta en una 95% de los pacientes. No es sorprendente que el grado de RI empeore también la gravedad de EHNA. Además, RI predice la presencia de EHNA, incluso en personas con transaminasas hepáticas normales. Por lo tanto, la resistencia a la insulina es un lógico objetivo terapéutico para tratar el hígado graso.

La RI es un desajuste en la capacidad de dicha hormona para regular el metabolismo glucídico y lipídico en tejidos diana típicos, tales como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo. Es un defecto temprano y crucial del que se derivan numerosos desórdenes metabólicos y parece ser un factor determinante en el desarrollo y la progresión del HGNA. En situación de RI se produce un efecto supresor de la insulina en el tejido adiposo aumentando la lipólisis, ya que no es capaz de revertir la activación de la lipasa sensible a hormonas (HSL), liberándose AG desde el tejido adiposo al torrente sanguíneo de forma desregulada y dando lugar a un aumento de la circulación de ácidos grasos libres al hígado (12). Además, el aumento de AGL inhibe la lipoproteín lipasa (LPL) impidiendo la metabolización de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (QM y VLDL) originando hipertrigliceridemia. La resistencia a la insulina también incrementa la gluconeogénesis y la glucogenólisis en hígado, produciéndose un aumento de la glucosa hepática que será transformada en AG a través de la lipogénesis de *novo* al activarse la transcripción de genes lipogénicos (13)

### Tiazolidindionas (TZDs): Dianas terapéuticas de EHNA

Las TZDs son agonistas selectivos de los PPAR- $\gamma$ , que mejoran la sensibilidad a insulina y, por ello, son ampliamente utilizados como antidiabéticos orales. Sin embargo, tienen otras propiedades que los hacen candidatos a la terapia de pacientes con HGNA (14). El descubrimiento de TZD como agonistas sintéticos y su utilización como fármacos “sensibilizadores de insulina” ha permitido un rápido avance en la investigación en el tratamiento de la diabetes y enfermedades relacionadas como EHNA. Las TZDs tienen un complejo mecanismo de acción que se encuentra actualmente en estudio. Las TDZs regulan la expresión génica en tejido adiposo, músculo estriado e hígado. El factor PPAR $\gamma$  se expresa en adipocitos, macrófagos y músculo esquelético donde regula los genes implicados en la adipogénesis, coordinando las rutas bioquímicas del metabolismo lipídico y la mejora de la sensibilidad a la insulina, metabolismo de la glucosa y también la inflamación, dando como resultado una eficaz utilización de los depósitos de energía. La unión de las TDZs al receptor PPAR $\gamma$  estimula la maduración de la grasa visceral, y por lo tanto cambian el perfil de secreción de adipocitoquinas segregadas por tejido adiposo tejido. Así las TZDs conducen a un aumento en los niveles en la adiponectina, contrarrestando la liberación de citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y, además, promueven la beta oxidación de ácidos grasos a través de la proteína quinasa activada por adenosina monofosfato (AMP-K) (12,13). Además del aumento en beta oxidación, las TDZ reducen la lipogénesis *de novo* y disminuyen la gluconeogénesis (13) (Figura 1). Además, promueve el almacenamiento de las grasas en los adipocitos y disminuye la lipólisis en el tejido adiposo de forma que se disminuye la concentración de ácidos grasos que llegan al hígado. Hay discrepancias en los datos preclínicos aportados por estudios de estos receptores ya que se cree que son muy distintos en el caso de roedores frente a humanos. Por tanto, no se sabe hasta qué punto los datos son significativos (6).

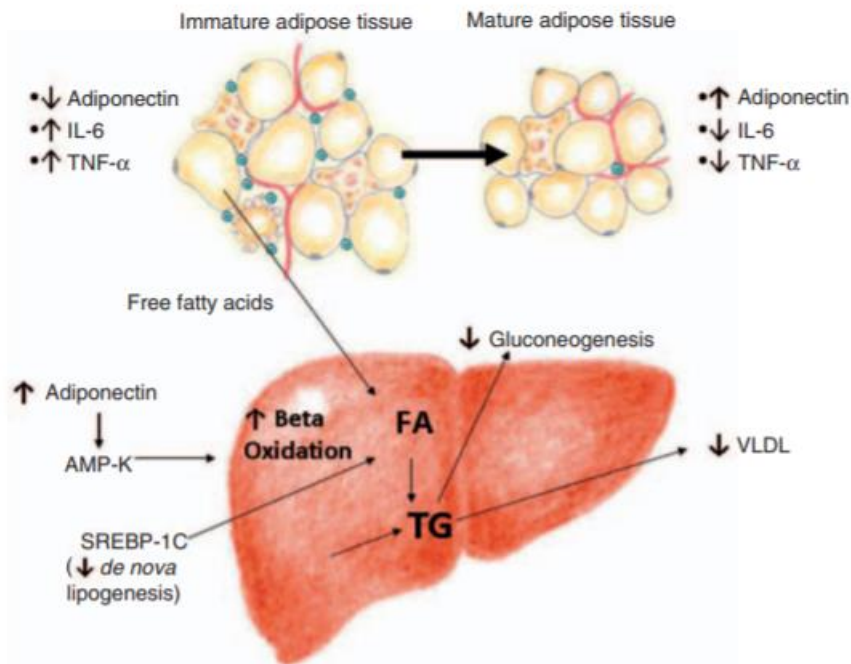
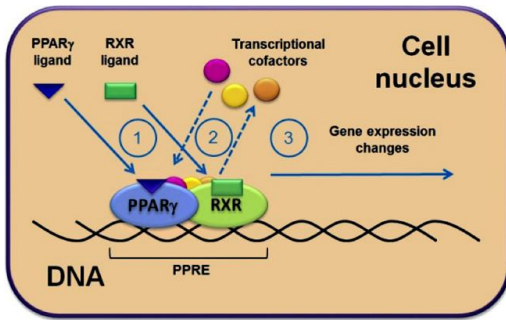


Figura 2. Mecanismo de acción de las TDZs mejorando la sensibilidad a la insulina tras su unión a PPAR- $\gamma$ .

La troglitazona fue la primera TDZ comercializada. A pesar de mejorar la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, produjo casos de hepatotoxicidad idiosincrásica muy grave y tuvo que ser retirada. Se han comercializado rosiglitazona y pioglitazona (Figura 3) que tienen un buen perfil de seguridad, rara vez producen hepatotoxicidad. Incrementan los depósitos de glucosa, disminuyen el boqueo de la liberación de glucosa hepática, inhiben también la expresión de los genes de la resistina y TNF $\alpha$  en los adipocitos y, también, estimulan la expresión hepática de adiponectina y su incremento en plasma. Además, se comportan como antiinflamatorios y en concreto la pioglitazona ha sido capaz de evitar la activación de las células estrelladas del hígado y por tanto es capaz de detener la fibrogénesis hepática. Aunque mejoran la sensibilidad a la insulina,

provocan un aumento del peso considerable y de la grasa total corporal, ya que desplazan la grasa desde el hígado y músculo al tejido adiposo.

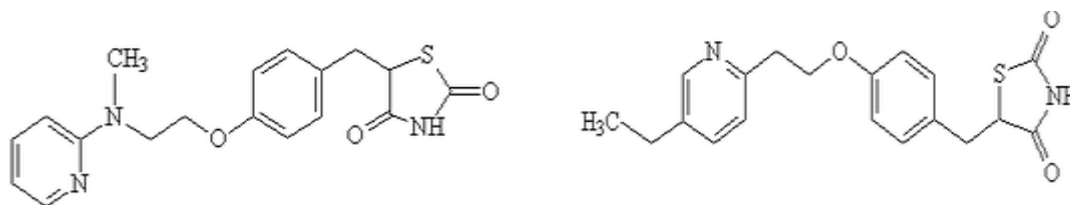


Figura 3. Estructura química de las TDZ: rosiglitazona (izquierda) y pioglitazona (derecha)

Su eficacia en el tratamiento de la EHNA ha sido evaluada en siete estudios, cuatro de ellos controlados y aleatorizados donde el tratamiento con TDZs muestra una mejoría de la analítica hepática y del grado de esteatosis, pero otros efectos histológicos no son tan claros. (15,16). No obstante, en los estudios realizados con la pioglitazona se observó una mejoría de la inflamación, de la degeneración hidrópica y de la fibrosis, y la suspensión del tratamiento revirtió los efectos beneficiosos obtenidos. Sería necesario mantener estos fármacos a largo plazo, aunque la seguridad no está garantizada, especialmente en el caso de la rosiglitazona, ya que se ha observado un aumento del riesgo de infarto de miocardio. El National Institute of Health (NIH), realizó un estudio controlado y multicéntrico (**estudio PIVENS**).

El estudio PIVENS es el ensayo controlado y aleatorizado (ECA) más conocido. Este es un estudio aleatorio doble ciego con grupo placebo-control con biopsia confirmada de ENHA, en el que 247 pacientes no diabéticos con ENHA fueron situados aleatoriamente en uno de los siguientes de tres grupos (pioglitazona, vitamina E o placebo). En el de la pioglitazona, a lo largo de 96 semanas se demostró una mejoría significativa en el puntaje de NAS en comparación con el placebo. Aunque no se vio mejorada realmente la fibrosis. Por otro lado, estos pacientes ganaron más peso que aquellos que recibieron vitamina E o placebo. En el caso de la vitamina E se administraron 800UI/día durante 96 semanas con mejoría de la esteatosis, degeneración hidrópica hepatocelular y de la inflamación lobulillar, sin observarse mejoría de la fibrosis. Los datos más recientes apuntan a que la

suplementación crónica con vitamina E, se relaciona con un mayor riesgo de cáncer de próstata. Además, la seguridad cardiovascular también se cuestiona.

En otro ensayo con pacientes diabéticos con EHNA tratados con **pioglitazona** durante 6 meses se examinó la RI en el tejido adiposo y la histología hepática, y se observó una reducción significativa de las concentraciones de la resistencia a la insulina del tejido adiposo (RI-adipo) (15,16). Por tanto, hubo mejoría en el puntaje de la necro inflamación y esteatosis, pero sin efecto sobre la fibrosis. Los efectos adversos más frecuentes de la pioglitazona son el edema y el aumento de peso. En un meta análisis en pacientes con DM2 se asoció a mayor riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. Y su uso crónico ha sido relacionado con pérdida ósea y cáncer de vejiga urinaria (15,16).

En resumen, en ECA amplios las TZDs se han asociado a mejorías de la necro inflamación, mientras que la fibrosis no ha mejorado. Aun así, la pioglitazona tiene más tendencia a ser efectiva en la fibrosis que la rosiglitazona. (15,16).

Un estudio reciente publicado en 2016, estudió el efecto de la pioglitazona en pacientes prediabéticos o con DM tipo 2 y con EHNA. Tras 18 meses de tratamiento los pacientes tratados han demostrado significancias estadísticas favorables en el pronóstico de ENHA. Aunque hubo una modesta disminución de la fibrosis hubo una ganancia de peso notable en los que usaron pioglitazona. Aunque solo el 50% de los pacientes eran diabéticos en este estudio y no se incluyeron en un subgrupo de análisis por lo que la aplicabilidad de los descubrimientos es limitada.

Un reciente estudio sistemático de 3 ensayos con pioglitazona y 1 ensayo con rosiglitazona, ha demostrado que hay una relación inversa entre niveles de adiponectina y puntaje histológico. En los tres estudios los niveles de adiponectina fueron aumentados. Esto sugiere que la adiponectina puede que juegue un papel clave en el en la mejora histológica de EHNA y los autores proponen el desarrollo de moduladores selectivos de PPAR-gamma (SPPARMs), que aumenten los niveles de adiponectina sin los efectos colaterales de las clásicas TZDs (15,16). Los SPPARMs son ligandos cuya estructura puede activar el receptor y dar lugar a efectos selectivos de la expresión de genes al interaccionar con regiones del receptor distintas a AF-2, alterando la unión de los corre reguladores y obteniendo respuestas favorables con menos efectos indeseados (Figura 4). Algunos son FMOC-L-leucina, INT131, telmisartán y nTZDpa que mantienen las acciones de agentes sensibilizadores de insulina con descensos significativos de los efectos no buscados (17).



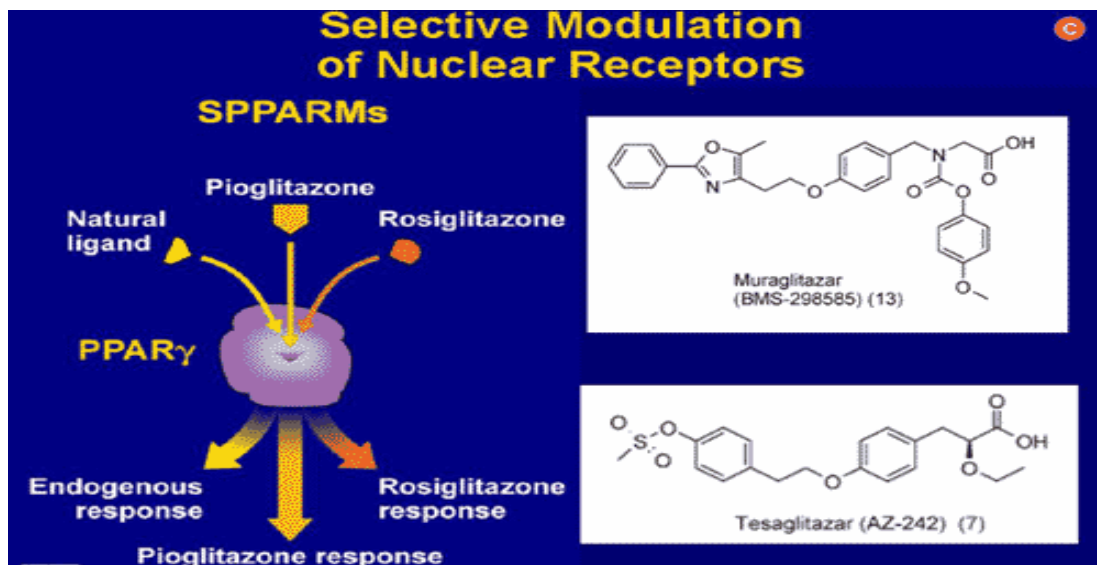


Figura 4: Estructura química de los SPPARMS

Por último, otro estudio con rosiglitazona, en individuos con sobrepeso durante 48 semanas (18), mostró una mejoría significativa tanto en la bioquímica hepática como en la histología y otro estudio también prometedor con pioglitazona en 18 pacientes, en el que se realizó un control histológico, mostró que la fibrosis, la esteatosis y la inflamación parenquimatosa mejoraron de forma significativa y las aminotransferasas se normalizaron en el 72% de los pacientes (19). A pesar de los satisfactorios resultados, la hepatotoxicidad referida es aún alta. Con rosiglitazona un 10% de los pacientes se retiró del ensayo al presentar un aumento de 10 veces los valores de aminotransferasas, mientras que con pioglitazona se han observado casos con una elevación de 3 veces dichas enzimas. También se ha descrito algún caso de fallo hepático agudo. Los mecanismos que inducen la toxicidad se desconocen, aunque, probablemente, estén inmunomediados. Otro efecto secundario de las TZDs es el aumento de peso que, invariablemente, experimenta un porcentaje importante de pacientes haciendo que el tratamiento a largo plazo sea mal tolerado (20).

### Agonistas DUALES

El uso PPAR-alfa/gamma agonista dual demostró que mejoraba la RI pero que poseían efectos colaterales cardiovasculares y renales. Aun así, un nuevo PPAR-alfa/gamma agonista, el saroglitazar, ha aparecido y ha sido aprobado su uso en India. Hay un estudio

en curso comparándolo con pioglitazona en pacientes con NAFLD (16). Debió acabar en septiembre 2015 pero no hay resultados disponibles. También el Benzafibrato, el cual es un agonista que posee afinidad por receptores PPAR alfa, delta y gamma. Este resulta beneficioso porque disminuye la RI, aumenta la oxidación de los ácidos grasos y disminuye la inflamación. Aunque no se han hecho estudios del benzafibrato en EHNA en modelo humano (16).

Otro nuevo agonista dual alfa/delta es el GFT505 ha demostrado que mejora la histología del EHNA disminuyendo el contenido graso del hígado, la expresión de citoquinas inflamatorias y los marcadores de fibrosis. En humanos se ha evaluado su potencial beneficio metabólico. En un estudio doble ciego, placebo-control con 47 pacientes con prediabetes se encontró que los niveles de GGT y ALT disminuyeron significativamente. Pero no se profundizó en el EHNA ya que no se obtuvieron biopsias hepáticas. Más tarde en un estudio multicéntrico (GOLDEN-505) no se demostró claro avance en la resolución del NASH sobre todo debido a las exigencias del propio estudio, a la dudosa randomización del mismo y a una posible intoxicación renal del fármaco. Pero si se llegó a la conclusión de que la fibrosis es el mejor predictor del ENHA. Además, ha motivado a seguir investigando con este tipo de agonistas duales (16).

Por último, muy interesante son los estudios de algunos productos naturales capaces de activar el PPAR-gamma debido a que contienen ciertos SPPARMs. Un estudio en particular que resume a sus precedentes (21) habla de la existencia de ligandos del PPAR-gamma en productos que ingerimos habitualmente tales como el té, aceite de palma, vino, ect...y que por tanto sería muy interesante el uso de nutracéuticos que funcionarán como agonistas de este receptor. Especialmente interesante son los neolignanos: magnolol y honokiol, que son ligandos tanto para el PPAR-gamma como para su dímero el RXR.

## CONCLUSIÓN

La etiología de la EHGNA y su progresión a EHNA está asociada a un estado de RI, lo que determina que el tratamiento de RI sea una diana terapéutica para tratar el hígado graso.

Las TZDs mejoran la esteatosis, la necroinflamación y la resistencia a la insulina del tejido adiposo, disminuyendo la aportación de AGL al hígado. Además aumentan los niveles de adiponectina, contrarrestando la liberación de citocinas proinflamatorias y promueven la beta oxidación de ácidos grasos a través de AMP-k. También, reducen la lipogénesis *de novo* y disminuyen la gluconeogénesis.

En la actualidad están comercializadas la rosiglitazona y la pioglitazona, fármacos sensibilizantes de insulina, con poca hepatotoxicidad y con tendencia a mejorar la fibrosis.

Por otro lado, los SPPARMs y agonistas duales parecen ser el futuro, debido a que son capaces de aumentar la adiponectina, pero sin los efectos adversos que tienen las TZDs. Además parece que puedan encontrarse en alimentos muy comunes en mayor o menor medida.

En conclusión, las TZDs son, en la actualidad, la mejor línea de tratamiento frente al EHGNA y su progresión a EHNA. Debido a sus efectos adversos, tales como el aumento de peso y el edema, habría que seguir investigando en otros agonistas de receptores PPAR más específicos, tales como los SPPARMs o algunos agonistas duales, que posean mayor beneficio y menores riesgos.

## Bibliografía

1. López-Oliva Muñoz E, Muñoz Martínez E. SREBP-1c, ChREBP y LXR: Su influencia en el desarrollo del hígado graso no alcohólico. An. Real. Acad. Farm. Vol. 80, N° 1 (2014), pág. 14-48.1.
2. Caballería Rovira J. Esteatosis y Esteatohepatitis no alcohólica. En: Rozman C/ Ausina Ruiz V et al. Medicina interna. Volumen I. Decimosexta edición. España: Elsevier; 2010. 379-383.

3. Bettermann, K., Hohensee, T., & Haybaeck, J. (2014). Steatosis and Steatohepatitis: Complex Disorders, 9924–9944.
4. Donnelly, K. L., Smith, C. I., Schwarzenberg, S. J., Jessurun, J., Boldt, M. D., & Parks, E. J. (2005). Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease, 115(5), 1343–1351.
5. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2017 Dec 16. doi: 10.1007/s00535-017-1415-1.
6. Solís Muñoz P. Efectos de la melatonina sobre las alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial en un modelo murino de enfermedad grasa del hígado no alcohólica. Solís Herruzo J, Muñoz Yagüe M. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Madrid, 2010.
7. Martín Castillo A. Efecto de la atorvastatina sobre la enfermedad grasa del hígado inducida en pollos mediante una dieta aterogénica. Castells Mora M, Ayala de la Peña I, García Pérez B. Universidad de Murcia. 2008, pág. 97-124.
8. Tailleux, A., Wouters, K., & Staels, B. (2012). Roles of PPARs in NAFLD: potential therapeutic targets. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1821(5), 809–18.
9. Sun X, Zhang Y, Xie M. (2017) Review. The role of peroxisome proliferator-activated receptor in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Pharm*. 1;67(1):1-13.
10. Grygiel-Górniak, B. (2014). Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications - a review. *Nutrition Journal*, 13(1), 17.
11. Maltarollo VG1, Kronenberger T2, Windshügel B3, Wrenger C2, Trossini GHG4, Honorio KM5 Advances and Challenges in Drug Design of PPAR $\delta$  Ligands. *Curr Drug Targets*. 2017 Apr 14. doi: 10.2174/1389450118666170414113159.
12. Buqué, X., & Ochoa, P. A. B. (2008). Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad, 565–578.
13. Lomonaco, R., Ortiz-lopez, C., Orsak, B., Webb, A., Hardies, J., Darland, C., Cusi, K. (2011). Effect of Adipose Tissue Insulin Resistance on Metabolic Parameters and Liver Histology in Obese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease, 1389–1397.
14. Yki-Järvinen, H. (2004). Drug therapy. Thiazolidinediones. *The New England Journal of Medicine*. 351, 1106-18.

15. Ahmed Akhter M, Abhishek Pulla M, Adnan Said M. Revisión de los tratamientos farmacológicos actuales y futuros de la esteatohepatitis no alcohólica. *Clinical Liver Disease*, 8, 2016.
16. Liss K, Finck B. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochimie* 136 (2017) 65-74.).
17. Ables, G. P. (2012). Update on Ppar  $\gamma$  and Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *PPAR Res.* 2012;2012:912351. doi: 10.1155/2012/912351.
18. Neuschwander-Tetri, B.A., Brunt, E.M., Wehmeier, K.R., Oliver, D., Bacon, B.R. (2003). Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with PPAR- $\gamma$  ligand rosiglitazone. *Hepatology*, 38 (4), 1008-17.
19. García Díaz E, Guagnozzi D, Gutiérrez V, Mendoza C, Maza C, Larrañaga Y, Perdomo D, Godoy T, Taleb G. Effect of incretin therapies compared to pioglitazone and gliclazide in non-alcoholic fatty liver disease in diabetic patients not controlled on metformin alone: An observational, pilot study. *Endocrinol Nutr.* 2016 May;63(5):194-201.
20. Cariou, B., Charbonnel, B., & Staels, B. (2012). Thiazolidinediones and PPAR $\gamma$  agonists: time for a reassessment. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 23(5), 205–15).
21. Wang, L; Waltenberger, B;...; Atanasov,A. (2014). Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ): a review: *Biochem Pharmacol.* 2014 nov 1; 92(1): 73–89.doi: 10.1016/j.bcp.2014.07.018.