



ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS FRENTE A LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHOLICA: EMPLEO DEL RESVERATROL

Trabajo Fin de Grado
Irene Hiniesto Íñigo

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Introducción y antecedentes

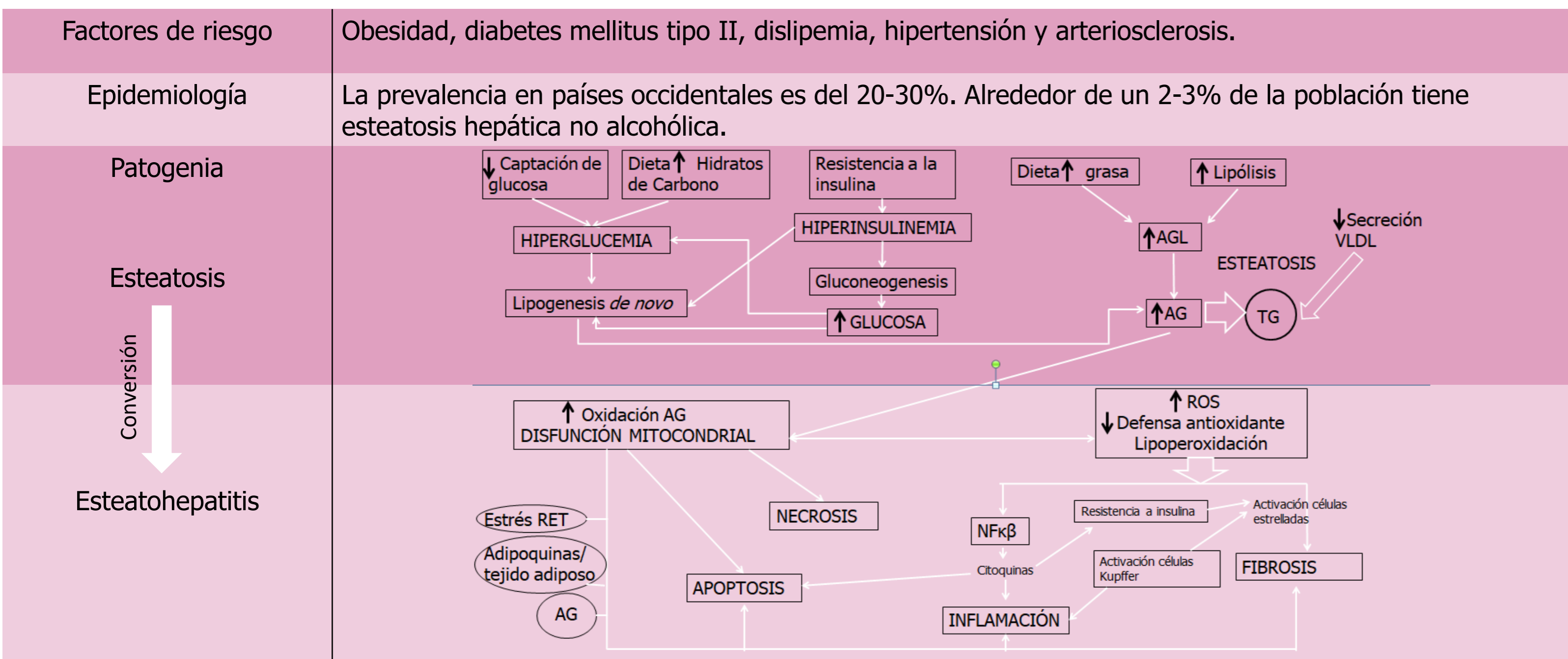
El hígado graso no alcohólico (HGNA) está considerado como la manifestación del síndrome metabólico y se caracteriza por un aumento de lípidos en el hígado. La forma más común de esta enfermedad es la esteatosis simple macrovesicular, de curso clínico favorable, que puede complicarse hasta una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) relacionada con inflamación y fibrosis.

Objetivos

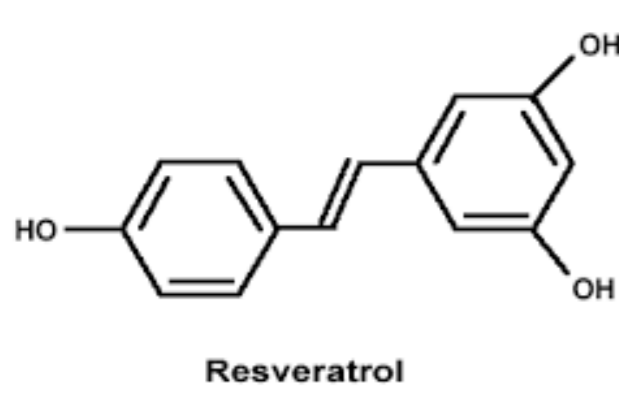
1. Estudiar los mecanismos implicados en la enfermedad del HGNA y su progresión a EHNA.
2. Definir qué es el Resveratrol y su posible utilización como estrategia terapéutica para prevenir y tratar la enfermedad.
3. Estudiar los mecanismos moleculares por los cuales el Resveratrol podría mejorar HGNA y EHNA.
4. Comprender cómo el resveratrol puede resultar efectivo a partir de la revisión de estudios realizados en diversos modelos animales, tanto *in vitro* como *in vivo* y en ensayos clínicos.

Metodología

Se ha realizado una revisión bibliográfica mediante la búsqueda con las palabras clave "resveratrol", "esteatosis hepática no alcohólica", "enfermedad hígado graso no alcohólico" en las bases de datos Pubmed, Elsevier y Google académico, con el objetivo de acceder a los estudios y revisiones más recientes en inglés y castellano.



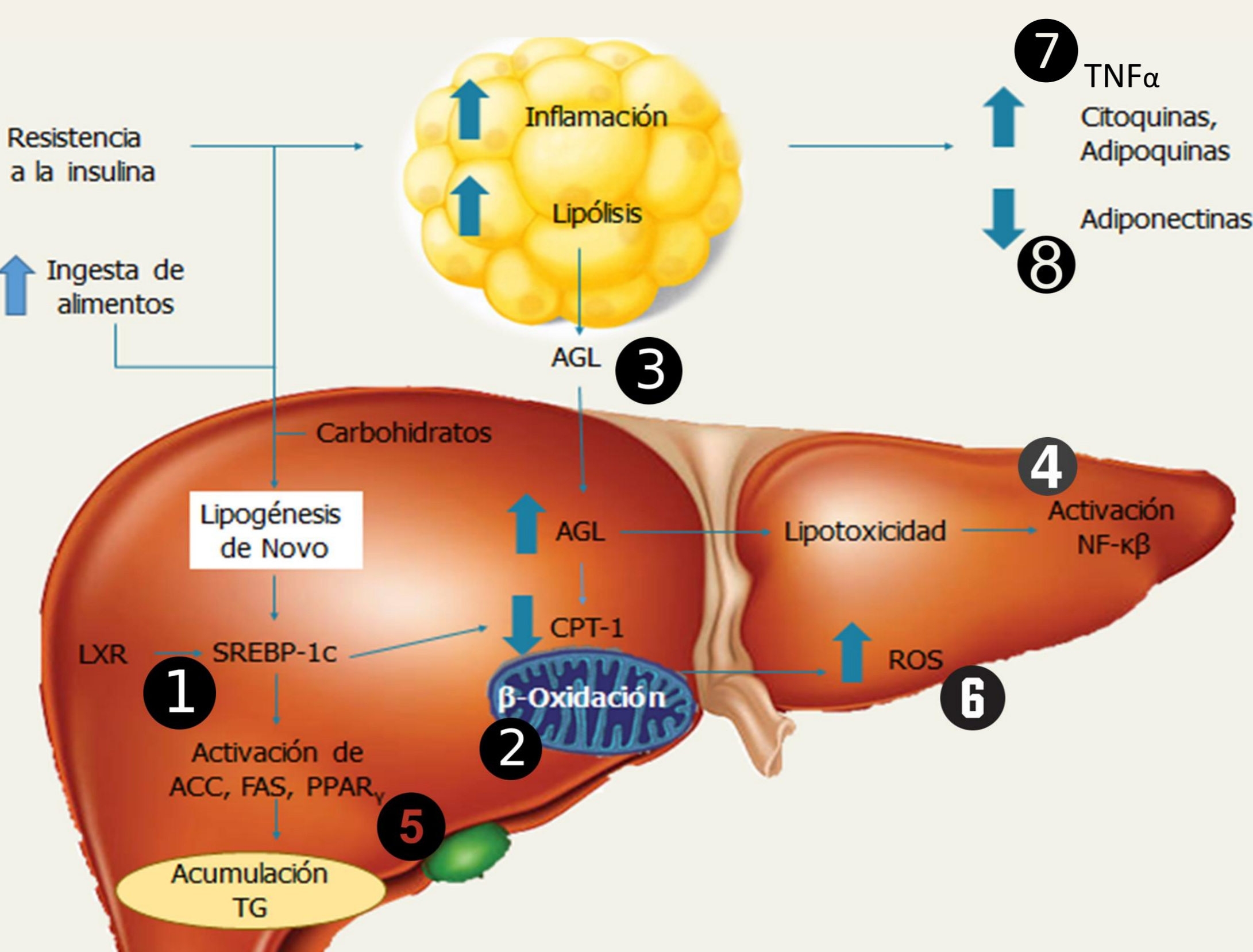
Resultados y discusión



El resveratrol es una **fitoalexina** presente en numerosos alimentos: Uvas, bayas, cacahuets y en el vino tinto.



Mecanismo de acción Resveratrol



Mecanismos mediados por AMPK:

- 1 **Supresión de lipogenesis *de novo*:** El aumento de AMPK impide la activación de la enzima ACC, implicada en el proceso de generación de nuevos ácidos grasos y disminuye el factor SREBP-1c, evitando la expresión de los genes que codifican las enzimas lipogénicas.
- 2 **Aumento de beta oxidación:** La disminución de ACC genera menos malonil-CoA, sustrato que inhibe la enzima CPT-1, implicada en la beta-oxidación. Resveratrol incrementa el flujo de CPT-1 y la oxidación los AG.
- 3 **Aumento de la función mitocondrial:** La fosforilación de AMPK disminuye el estado de resistencia a la insulina y evita que los AGL circulen por el organismo.

Mecanismos mediados por SIRT1:

- 4 **Inhibe la inflamación** al activar NF- κ B, proteína que modula la transcripción de ADN en los procesos inflamatorios y apoptóticos.
- 5 **Se activa PPAR γ** lo que induce la transcripción de genes relevantes en el metabolismo de la **oxidación de ácidos grasos**.

Efecto antioxidante:

- 6 **La activación de Nrf $_2$** disminuye el estrés oxidativo por regulación a la alta las enzimas antioxidantes.

Efecto antiinflamatorio:

- 7 **Reduce la infiltración hepática de los macrófagos** y los niveles de TNF α
- 8 **Mejora la secreción de adiponectina**, la cual está implicada en la mejora de la respuesta antiinflamatoria.

Estudios que demuestran la actividad del resveratrol en HGNA y EHNA

In vivo: Los estudios reportan efectos beneficiosos del tratamiento con resveratrol. Normalmente, el tratamiento con este es capaz de reducir los niveles de insulina y glucosa en sangre, el peso, las transaminasas y los lípidos.

Referencia	Modelo animal	Dosis RSV y duración	Efectos	Mecanismos
Poulsen <i>et al.</i> 2012	Ratones macho Wistar alimentados con dieta normal	100 mg/kg por peso corporal al día. 8 semanas	No hepatitis Niveles TG normalizados	\uparrow UCP2 \uparrow numero de mitocondrias
Alberdi <i>et al.</i> 2013.	Ratones macho Sprague-Dawley con dieta rica en grasa	30 mg/kg por peso corporal al día. 6 semanas	\downarrow TG	\uparrow n $^{\circ}$ enzimas implicadas en β -oxidación \uparrow fosforilación de ACC y AMPK

In vitro: Son menos estudios que los realizados *in vivo* pero las conclusiones que muestran son similares.

Ensayos clínicos: Son pocos los estudios realizados en humanos que demuestran la eficacia del resveratrol. Además, ninguno de los estudios está centrado en la enfermedad hepática *per se*.

Dosis RSV	Tipo de estudio	Características pacientes	Efectos
500 mg/día	Estudio doble ciego aleatorizado con placebo. 12 semanas con cambio en el estilo de vida	Pacientes > 18 años con evidencia de EHGNA y niveles altos de ALT	\downarrow peso corporal, \downarrow IMC, \downarrow circunferencia cintura, \downarrow ALT, \downarrow IL-6, \downarrow NF- κ B,
600 mg/día	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 12 semanas.	Pacientes adultos con NAFLD entre 20 y 60 años	\downarrow ALT, AST, \downarrow glucosa, \downarrow colesterol total y LDL, \downarrow adiponectina =características antropométricas, =esteatosis
3000 mg/día	Estudio doble ciego aleatorizado, controlado con placebo. 8 semanas	Machos con IMC > 25 kg /m2 circunferencia de cintura > 90 cm y esteatosis	=características antropométricas, =esteatosis \uparrow ALT y AST

Conclusiones

1. Es importante conocer la etiología y los mecanismos de acción implicados en HGNA y EHNA. Los antioxidantes, antiinflamatorios y agentes antifibróticos constituyen la primera línea de su tratamiento.

2. El resveratrol es un antioxidante natural presente en numerosas especies de plantas. Su mecanismo de acción se basa en suprimir la lipogenesis *de novo* mediante la reducción de SREBP-1c y la activación del AMPK y SIRT1, promoviendo, además, un incremento de la beta-oxidación. Aumenta los niveles de adiponectina y mejora la resistencia a la insulina. También tiene una acción antioxidante a través de la modulación del factor de transcripción Nrf2 y una actividad antiinflamatoria por disminución de las citoquinas inflamatorias y respuesta inmune.

3. El resveratrol muestra una eficacia significativa frente a la prevención y el tratamiento de la HGNA. Su efecto es dosis dependiente por un proceso denominado "hormesis".

4. Aunque existen números estudios *in vivo* e *in vitro*, los ensayos clínicos realizados en humanos con resveratrol son escasos. Ninguno de los estudios ha incluido pacientes con enfermedad de HGNA verificados con datos histológicos.

Futuros estudios permitirán determinar las dosis necesarias de resveratrol para la prevención y el tratamiento de la HGNA y su progresión a EHNA.

Bibliografía

1. López Oliva Muñoz, E., Muñoz Martínez, E. SREB-1c, ChREBP y LXR: Su influencia en el desarrollo del hígado graso no alcohólico. An. Real Acad. Farm. 2014. Vol 80, N $^{\circ}$ 1, 14 -48
2. Koo S. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. Clinical and molecular hepatology. 2013. Vol 19, N $^{\circ}$ 9, 210-215
3. Solís Herruzo, J., García Ruiz, I., Pérez Carreras y col. Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction. Revista Española de enfermedades digestivas: órgano oficial de la Sociedad Española de Patología digestiva. 2006. Vol 98. N $^{\circ}$ 18, 884-874
4. Aguirre, L., Portillo, M., Hijona, E y col. Effects of resveratrol and other polyphenol in hepatic steatosis. World Journal of Gastroenterology. 2014. Vol 20. N $^{\circ}$ 23. 7366-7380
5. Nakajima, K. Multidisciplinary pharmacotherapeutic options for non-alcoholic fatty liver disease. International Journal of Hepatology. 2012. Vol 2012.
6. Ding, S., Jian, J., Zhang, G., Bu, Y., Zhao, X y col. Resveratrol and caloric restriction prevent hepatitis steatosis by regulating SIRT1-autophagy pathway and alleviating endoplasmic reticulum stress in high-fat diet-fed rats. Plos one. 2017. Vol 12. N $^{\circ}$ 8.
7. Faghihzadeh, D., Hekmatdoost, A., Adibi, P. Resveratrol and liver: A systematic review. Journal of Reseach in Medical Sciences. 2015. Vol 20. N $^{\circ}$ 8. 797-810.
8. Heebøll, S., Thomsen, K., Pedersen, S., Vilstrup, H., George, J., Grønbaek, H. Effects of resveratrol in experimental and clinical non-alcoholic fatty liver disease. World Journal of Hepatology. 2014. Vol 6. N $^{\circ}$ 4. 188-198.

HORMESIS