



Tiazolindionas

Dianas Terapéuticas en la esteatohepatitis no alcohólica

Luis Ramos Pinazo

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

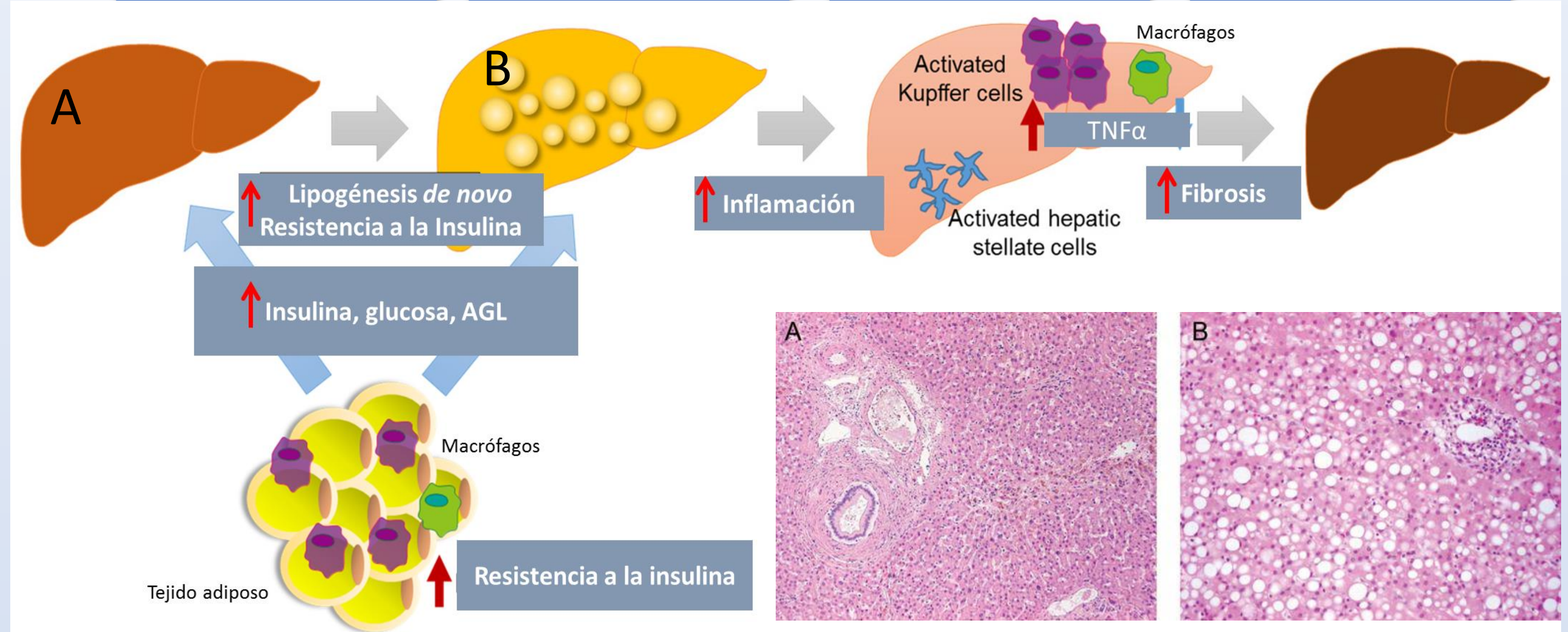
Introducción

El **hígado graso no alcohólico** (EHGNA) es una enfermedad relacionada con el síndrome metabólico y común en diabéticos. Se caracteriza por una acumulación lipídica en los hepatocitos, principalmente macrovesicular, favorable y reversible, que puede complicarse y generar una **esteatohepatitis** (EHNA), con balonización, alteraciones necroinflamatorias, hinchazón y edema y un grado variable de fibrosis. Todo ello puede desembocar en una cirrosis.

La etiología de la EHGNA está asociada a un estado de resistencia a la insulina. Esta asociación permite utilizar fármacos sensibilizantes frente a la insulina como las Tiazolindionas (TDZ) también llamadas Glitazonas.

Objetivos

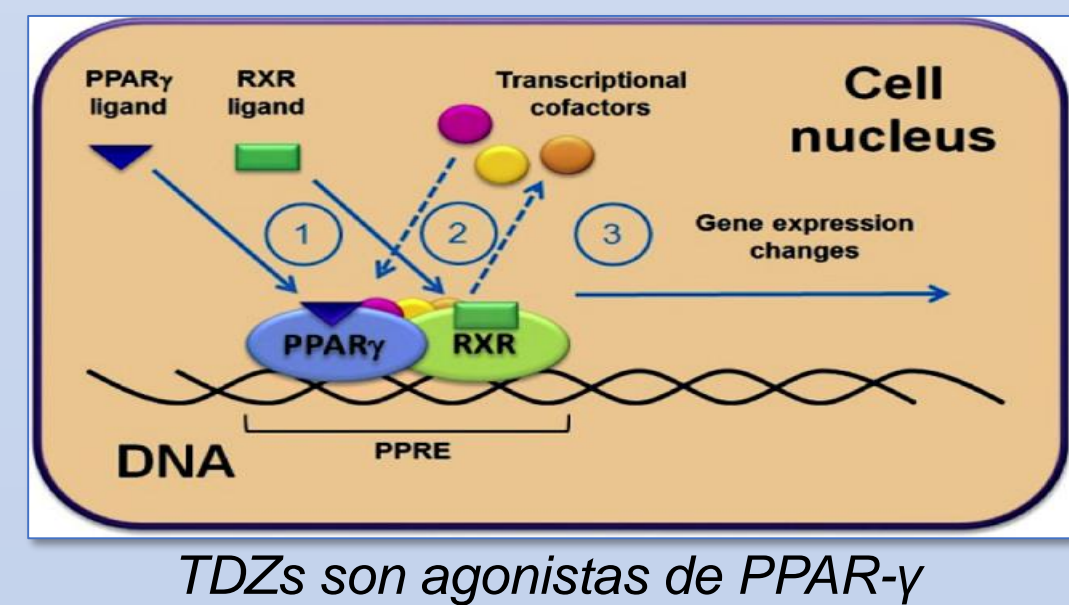
- Estudio de los mecanismos patogénicos de EHGNA y su progresión.
- Definir la resistencia a la insulina como factor desencadenante de EHGNA.
- Estructura, función y mecanismo de acción de las TDZs
- Uso de las TDZs como estrategia terapéutica para prevenir y tratar EHGNA y EHNA.



Material y métodos

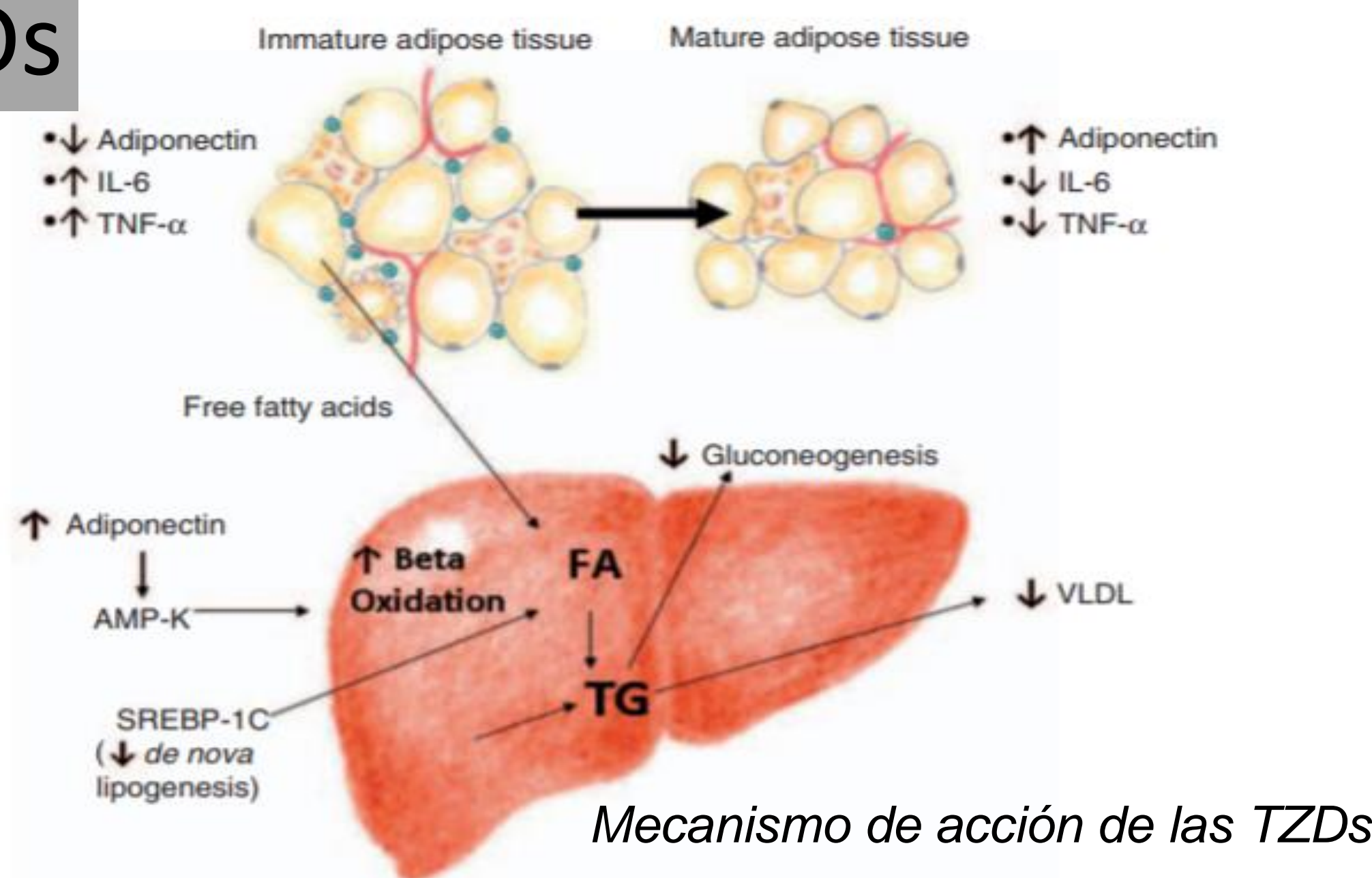
Se ha realizado una búsqueda bibliográfica informatizada utilizando las bases de datos Medline y Pubmed como fuente. Las palabras clave utilizadas: Tiazolindionas, glitazonas, resistencia a la insulina, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis.

Resultados y Discusión

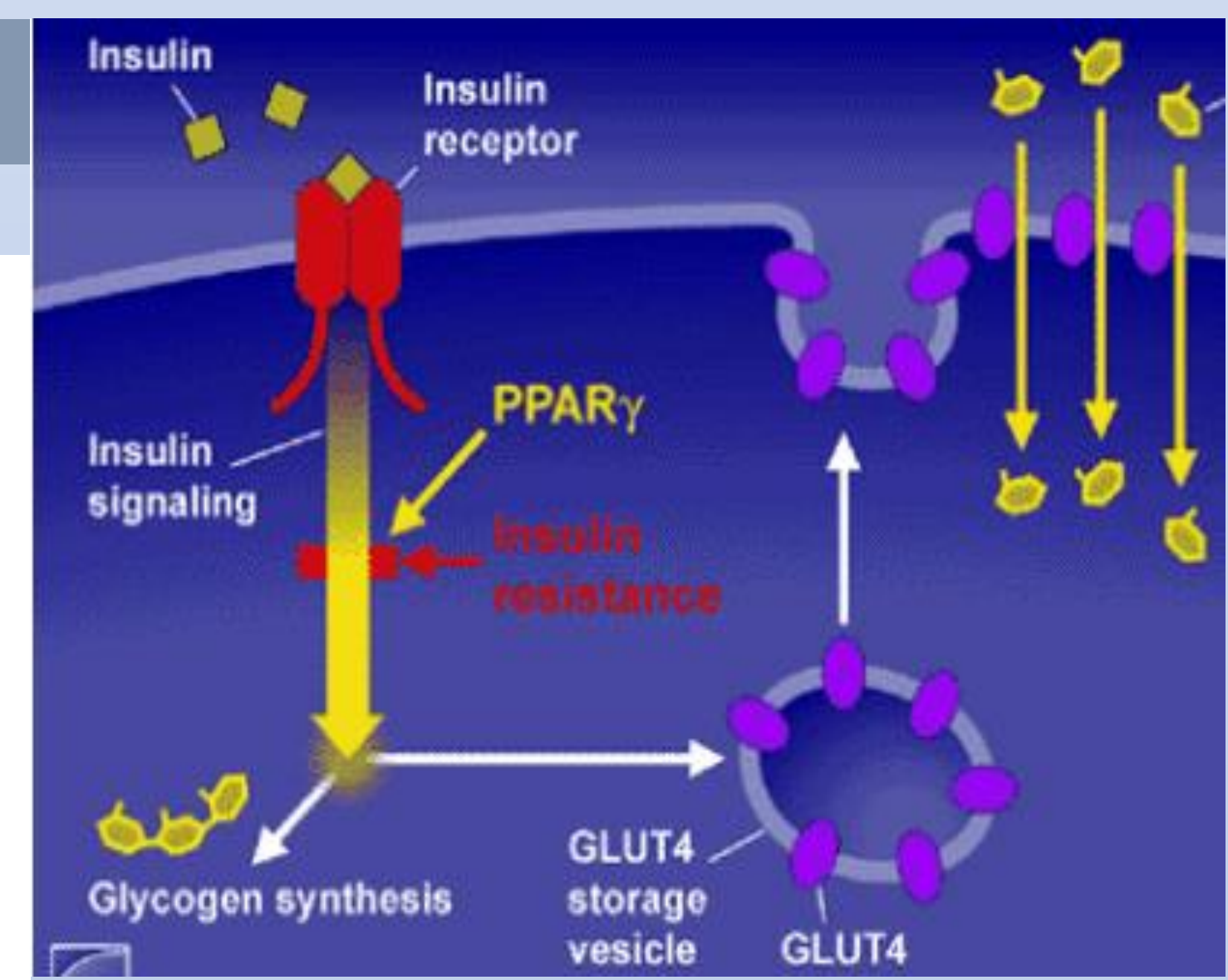


TDZs son agonistas de PPAR-γ

TZDs



Mecanismo de acción de las TZDs

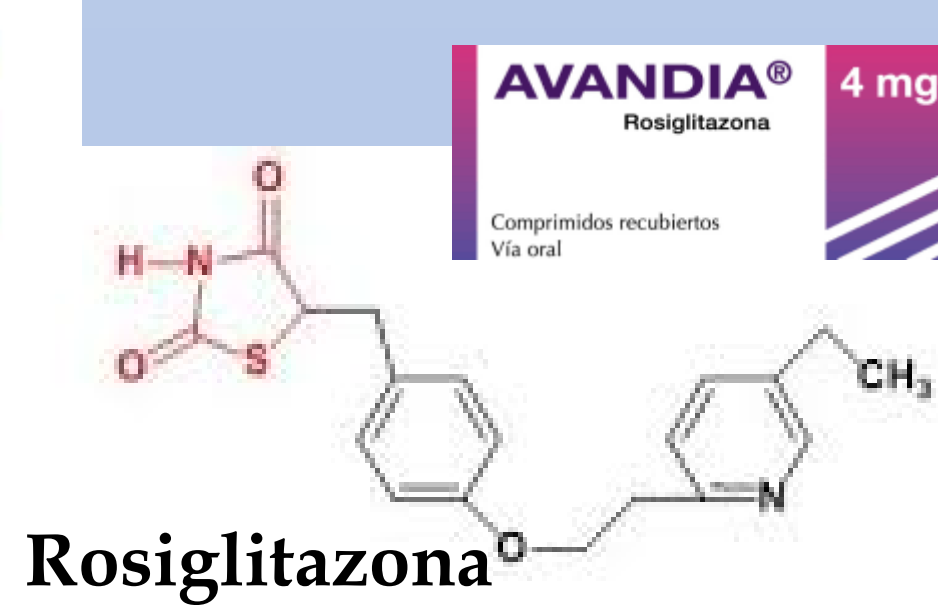


PPARγ favorece la translocación de GLUT4 en la membrana.

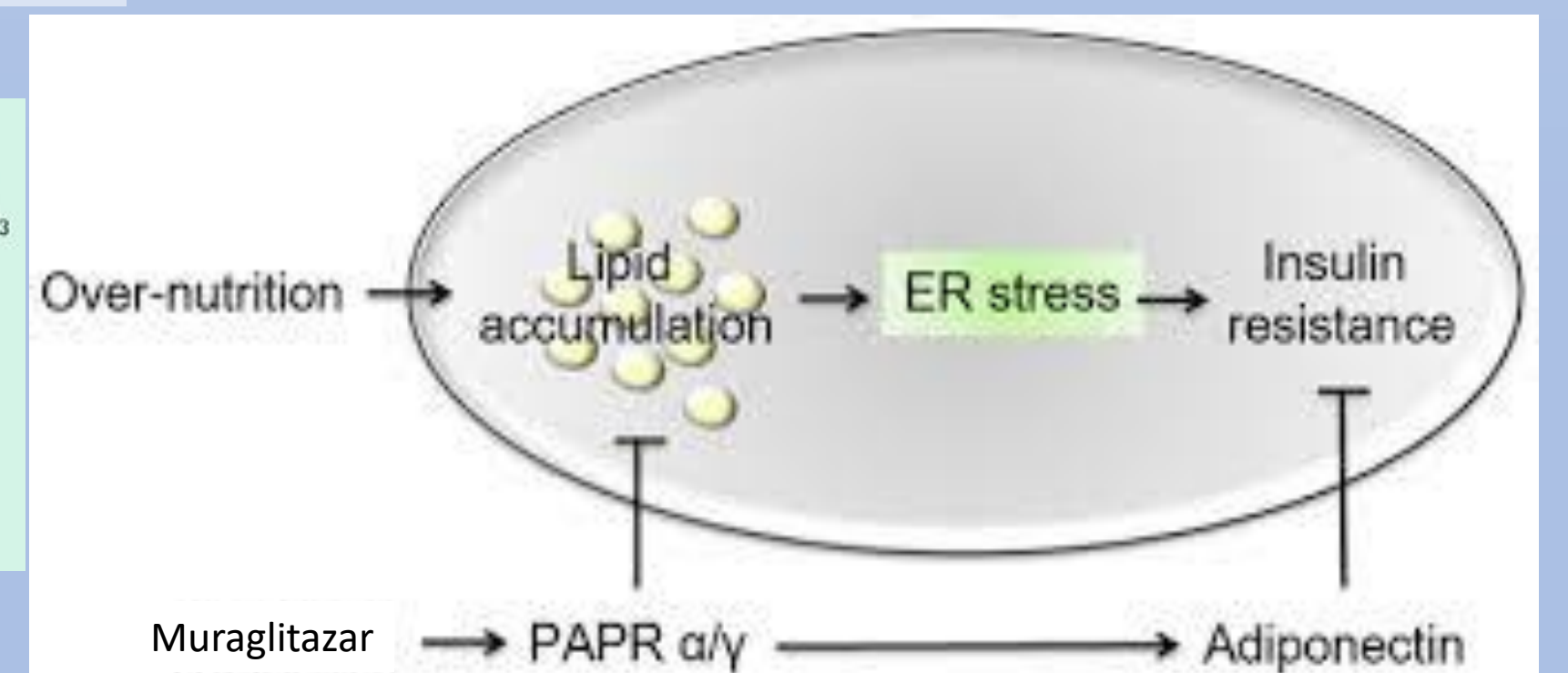
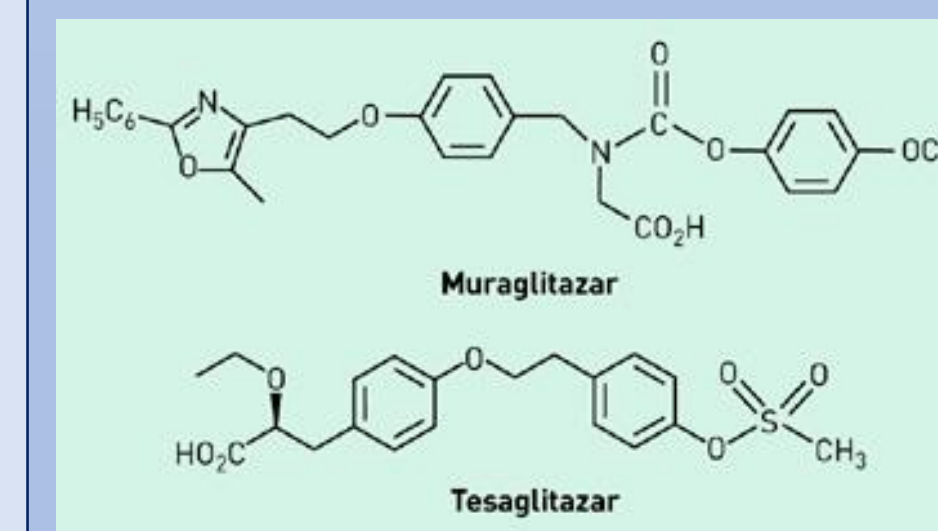
- **Mejoran la sensibilidad a la insulina:** Favorecen la captación de la glucosa (+Glut4) y la acumulación del glucógeno y disminuyen el aporte de AGL al hígado. Inhiben la gluconeogénesis hepática y estimulan lipólisis.
- **Inhiben la expresión citoquinas:** leptina, TNFα
- **Estimulan la expresión de adiponectina**
- Se comportan como **antiinflamatorios**

Pioglitazona

Hepatotóxico . Retirado del mercado



SPPARMs/ Glitazars



Los moduladores selectivos de PPAR γ (SPPARMs) o agonistas duales PPARα /PPARγ añaden a los efectos de las TDZs la acción agonista sobre el PPARα favoreciendo la beta-oxidación de los AGL , por incremento de los niveles de **adiponectina** , citoquina que juega un papel clave en la mejora de EHGNA.

CONCLUSIONES

- ✓ EHGNA está asociado con un incremento de la resistencia a la insulina. Los fármacos sensibilizadores de insulina son candidatos para su tratamiento.
- ✓ TDZs son agonistas del PPAR γ y reducen la RI al aumentar la captación de glucosa y el almacenamiento de los AGL evitando que vayan al hígado.
- ✓ La Pioglitazona es el mejor candidato para el tratamiento de EHGNA.
- ✓ Debido a los efectos adversos de las TDZs, es necesario seguir investigando otros agonistas de receptores PPAR γ más específicos, como los SPPARMs.

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, Nº 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. 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.
4. 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.
5. Liss K, Finck B. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease. Biochimie 136 (2017) 65-74.).
6. Ables, G. P. (2012). Update on Ppar γ and Nonalcoholic Fatty Liver Disease, PPAR Res. 2012;2012:912351.