

MECANISMOS MOLECULARES DE LA PROGRESIÓN DESDE LA RESISTENCIA A LA INSULINA ASOCIADA A LA OBESIDAD HACIA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Autora: Marta García Esteban

Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia. Junio de 2018.



Introducción

- La **obesidad** se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Esta patología es la consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético.
- ✓ Una de las consecuencias de más relevancia en la obesidad es la aparición de **resistencia a la insulina** (se requieren cantidades de insulina superiores a las habituales para producir una respuesta biológica normal).
- La **diabetes mellitus (DT2)** es una patología que aparece ante la incapacidad del organismo de responder a la insulina de manera eficiente o cuando el páncreas no produce insulina de manera suficiente.

Sobrepeso y obesidad → Factor independiente más poderoso para la DT2

✓ Un exceso de los ácidos grasos en obesidad y la acumulación de la grasa ectópica genera **lipotoxicidad** con daño en diversos orgánulos como:

- **Retículo endoplásmico (RE):** un exceso de lípidos van a dar lugar a un mal ensamblaje proteico que causa una acumulación de proteínas mal plegadas ocasionando una sobrecarga proteica (estrés). El RE lleva a cabo adaptaciones para responder a esta situación de estrés y se activan vías de señalización proinflamatorias como las mediadas por la quinasas JNK e IKKβ.
- **Mitocondria:** un exceso de ácidos grasos libres satura la capacidad oxidativa de este orgánulo ocasionando una síntesis de especies reactivas de oxígeno responsables del estrés oxidativo empeorando la resistencia a insulina y las alteraciones en la homeostasis de glucosa. Hay un daño en componentes celulares como pueden ser los lípidos, proteínas y DNA en órganos clave como lo es el hígado.
- **Células beta-pancreáticas:** si permanece de manera crónica termina desencadenando una respuesta apoptótica, fenómeno que se conoce como fallo de la célula beta (del inglés beta cell failure). Es en este momento cuando se impide la hipersecreción de insulina necesaria para compensar la resistencia periférica a dicha hormona y se progresa hacia la DT2.
- **Fallo en autofagia:** se ha observado una alteración en este sistema lisosomal encargado de la degradación de orgánulos intracelulares que permite mantener la homeostasis energética y la eliminación de orgánulos de las células dañadas. La alteración de este proceso parece importante en la fisiopatología de los trastornos que resultan de la excesiva acumulación de lípidos, tales como la NAFLD.
- **Hipoxia:** respuesta específica del tejido adiposo en la obesidad que se manifiesta como una disminución de la vascularización ya que en este contexto la angiogénesis se ve reducida. El mecanismo de la hipoxia incluye, entre otros, la inducción del factor de transcripción HIF-1α que se encarga de la activación de genes proinflamatorios como los que codifican para las citoquinas TNF-α, IL-1 o IL-6.

✓ Modificación del perfil secretor del tejido adiposo causa **enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado:**

- ↑ Niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias como TNF-α, resistina y retinol binding protein 4 (RBP4)
- ↓ Adipoquinas antiinflamatorias como adiponectina
- ↑ Infiltración de macrófagos en tejidos periféricos

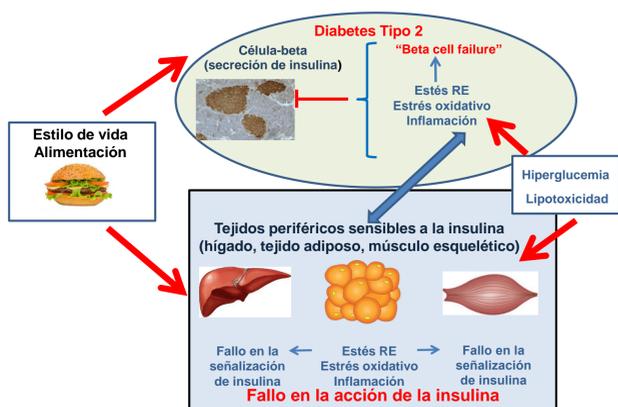
Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los últimos estudios que relacionan el papel de la obesidad y la resistencia a insulina con la aparición y progresión de la NAFLD. Para ello, se ha buscado información acerca de los mecanismos moleculares, los métodos diagnósticos y del desarrollo de la patología, así como información sobre los posibles tratamientos.

Material y métodos

Búsqueda bibliográfica, consultando bases de datos científicas, libros y tesis doctorales. Dentro de las bases de datos se consultan principalmente PubMed NCBI, Research Gate y Medline.

Prevalencia de un 23% en países occidentales



Resultados

Acumulación de grasa en **hígado** dentro de un contexto de obesidad y resistencia a insulina

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (en inglés, **Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD**)

Efecto en hígado durante obesidad:

- Incremento del contenido lipídico de las células hepáticas lo que conduce a la esteatosis
- Activación y reclutamiento de las células de Kupffer (macrófagos hepáticos)
- Incremento de los niveles de citoquinas como TNF-α, IL-1 e IL-6 secretadas por las células de Kupffer
- Estrés oxidativo (mitocondria) y estrés del retículo endoplásmico

Procesos implicados en la progresión de la NAFLD

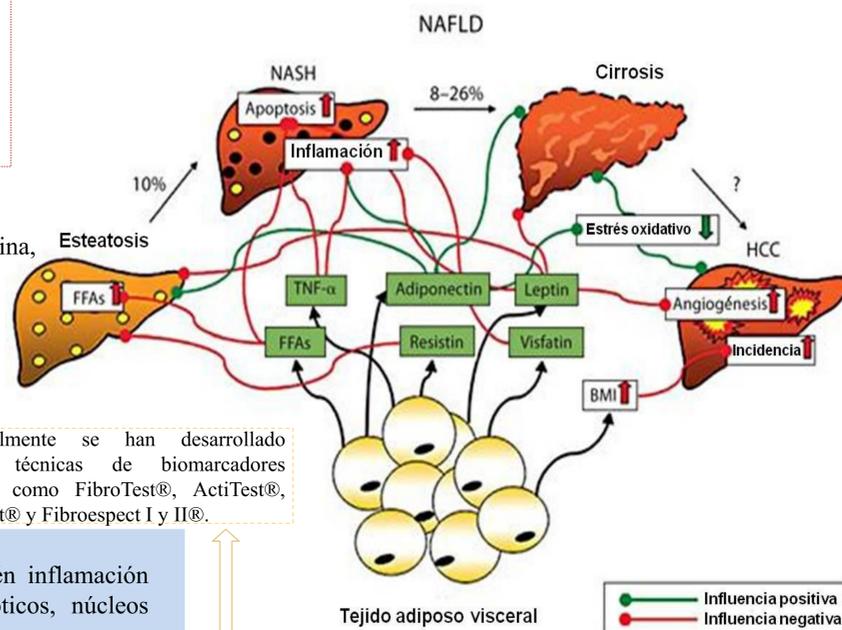
1. Efecto lipotóxico directo.
2. Aumento en la secreción de las adipoquinas y citoquinas proinflamatorias como TNF-α, leptina, adiponectina, resistina y visfatina por parte del tejido adiposo, que actúan a nivel hepático.
3. Estrés oxidativo y estrés del RE disfunción a nivel mitocondrial.
4. Apoptosis.
5. Autofagia.

Progresión clínica de la NAFLD

Esteatosis → Esteatohepatitis → Fibrosis → Cirrosis → CHC

- Activación de cascadas proinflamatorias como IKKβ/NF-κB y JNK/API en los hepatocitos
- Degradación de IRS-1 e IRS-2, lo que genera resistencia a insulina en los hepatocitos

Comercialmente se han desarrollado diversas técnicas de biomarcadores hepáticos como FibroTest®, ActiTest®, SteatoTest® y Fibroespect I y II®.



Diagnóstico NAFLD

- Biopsia hepática: observación de esteatosis, degeneración balonzante e inflamación lobulillar. También inflamación portal, la aparición de infiltrados de polimorfonucleares, cuerpos de Mallory-Denk, cuerpos apoptóticos, núcleos vacuolados claros, esteatosis microvacuolar, megamitocondrias y fibrosis perisinusoidal.
- Evaluación no invasiva. Biomarcadores: medida de aspartato aminotransferasas (AST), alanino aminotransferasas (ALT) y fosfatasa alcalina (biomarcadores de lesión hepática y colestasis). También se debe realizar un seguimiento de la función hepática (bilirrubina sérica, albúmina y tiempo de protrombina).
- microRNAs: secuencias cortas de RNA que tienen un papel fundamental en la expresión génica de la NAFLD. Se han relacionado la presencia de miR-122, miR-34a y miR-16 con una mayor prevalencia de fibrosis y carcinoma hepatocelular. También se ha relacionado miR-122 con niveles elevados de ALT. Otros estudios relacionan los niveles circulantes de miR-128-3p con el grado de fibrosis y niveles elevados de miR-192, miR-19a, miR-19b, miR-125 y miR-375 con la aparición de la NAFLD.
- Diagnósticos diferenciales.

Tratamiento NAFLD

- Buenos hábitos alimenticios y cambios en el estilo de vida.
- Tratamiento farmacológico.
 - Tiazolidinedionas
 - Antioxidantes: Vitamina E

Conclusión

El modo de vida actual se ve estrechamente relacionado con la aparición de la obesidad, con todos los riesgos asociados que ello conlleva. Entre las posibles consecuencias de la obesidad, la resistencia a insulina va a ser determinante en la aparición de comorbilidades tales como la DT2. Tras la revisión de diversos estudios científicos se llega a la conclusión de que la obesidad y la resistencia a insulina son factores clave en la aparición y progresión de la NAFLD.

Bibliografía

1. Serrano Ríos M, Ordovás J, Gutiérrez Fuentes J. Obesity. Amsterdam: Elsevier; 2011.
2. Hassan, K. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic. World Journal of Gastroenterology, 20(34), p.12082.
3. Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. (2014). World Journal of Gastroenterology, 20(36), p.12956.
4. Cusi, K. (2012). Role of Obesity and Lipotoxicity in the Development of Non-alcoholic Steatohepatitis: Pathophysiology and Clinical Implications. Gastroenterology, 142(4), pp.711-725.e6.
5. de Luca, C. and Olefsky, J. (2007). Inflammation and insulin resistance. FEBS Letters, 582(1), pp.97-105.
6. Shulman, G. (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. Journal of Clinical Investigation, 106(2), pp.171-176.
7. Montejano Sánchez, R. (2010). Pioglitazona, vitamina E o placebo para esteatohepatitis no alcohólicas. Revista Clínica Española, 210(11), p.581.
8. He, L., Liu, X., Wang, L. and Yang, Z. (2016). Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis. Medicine, 95(42), p.e4947.
9. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. International Journal of Obesity. 2008;33(1):54-66.