



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES DEL HÍGADO I

Esteatosis y esteatohepatitis

M. Uribe-Esquivel

Profesor de Medicina, UNAM. Fundación Clínica Médica Sur

Recibido el 3 de junio de 2014; aceptado el 27 de junio de 2014

Estudios básicos

Efecto de algunas sustancias conocidas que mejoran la esteatosis y la esteatohepatitis (Asociación Americana de Gastroenterología [AGA] 2014, Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas [AASLD] 2014, Asociación Europea para el Estudio del Hígado [EASL] 2014).

Morrison et al.¹ sugieren que los extractos de frutas rojas o arándano atenúan la esteatohepatitis no alcohólica en ratones ApoE3L (ratón aterosclerótico). Los autores realizan un estudio utilizando 2 grupos de ratones, uno de control que comparan con otro al que administran extracto de arándano durante 20 semanas, luego de las cuales se observó que en el grupo tratado con arándano hubo diferencias cuantitativas en la biopsia hepática observándose disminución de acumulación de lípidos y del contenido de colesterol; este efecto antiesteatósico se acompañó de menor respuesta inflamatoria y redujo la expresión proinflamatoria del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), anticuerpo monoclonal Rat (F4/80), receptor de quimiocina (Mpo) humano recombinante (Cxcl1 y Cxcl2) responsables parciales de la inflamación y esteatohepatitis. Este estudio confirma el potencial efecto benéfico del arándano.

Ikejima et al.² especulan sobre el papel de los aminoácidos que pueden reducir la aparición de esteatohepatitis no alcohólica; para ello diseñaron un estudio de 8 semanas en ratones KK-A (cepa de ratones diabéticos) en el que experimentaron la suplementación de 5% de glicina vs. 5% de caseína alimentándolos con estas dietas durante 8 semanas y

teniendo una curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal inyectando 2 g/kg. Al inicio y al final determinaron también insulina, leptina y adiponectina y células NKT, se analizaron por citofluorometría. Los resultados del experimento demostraron en la biopsia hepática una severidad menor de esteatosis y un menor infiltrado inflamatorio en el grupo de ratones alimentados con glicina; hubo también una reducción de la sintetasa de ácidos grasos y de la enzima acetil carboxilasa y una mejor curva de tolerancia a la glucosa (intraperitoneal). Concluyeron que la glicina en esa cepa de ratones mejora la resistencia a la insulina, disminuye la expresión hepática de inflamación y consideran prometedor el uso de la glicina por sus mecanismos antiinflamatorios a nivel hepático. Este efecto de la glicina fue tesis doctoral en 2012 de un alumno de la UAM³.

Según Miura⁴, la homocisteína que es considerada un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y que puede elevarse en pacientes con esteatohepatitis principalmente, está asociada a esteatosis hepática; sin embargo, con la disminución de los niveles de homocisteína no se reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares. El papel de la elevación de homocisteína en hígado graso se desconoce; con esta duda realizaron un experimento en el que suplementaron con homocisteína a un grupo de ratones durante 8 semanas alimentados con una dieta especial deficiente en el aminoácido colina (CDAA) para producir hígado graso. Hubo un grupo control sin la suplementación de homocisteína. La dieta CDAA indujo obesidad y resistencia a la insulina según el modelo de valoración de homeostasis (HOMA); el hígado

de estos ratones mostró esteatosis severa con infiltración de fibrosis hepática asociada al aumento de las citocinas proinflamatorias. Para sorpresa de los investigadores, los ratones recibiendo homocisteína presentaron menos esteatosis, infiltrado inflamatorio y menos fibrosis. En este estudio paradójico se concluye que la suplementación con homocisteína disminuye el daño producido por la dieta CDAA y reduce las citocinas proinflamatorias.

Marin et al.⁵ de la Universidad de Trieste, utilizan un modelo que ya ha sido validado con cultivo de células HuH7 (células de hepatocarcinoma inmortalizadas), las incuban con una mezcla de ácidos grasos y silibina de 1.5 a 7.5 μM . La silibina mostró un efecto antiinflamatorio aun a bajas dosis reduciendo los niveles de citocinas proinflamatorias y NAF probablemente por la disminución de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). No hubo efecto en infiltración grasa y se concluye que la silibina tiene un efecto antiinflamatorio que podría utilizarse en casos clínicos.

Hernandez-Guerra et al.⁶ de la Universidad de Tenerife realizaron un experimento donde incluyeron un grupo de ratas con hígado graso y otro grupo que además fue sometido a respiración de hipoxia intermitente donde introdujeron metoxamina luego determinaron variables de daño hepático, isquemia y citocinas: hematocrito, guanosinmonofosfato cíclico (GMPc), nitrosamina, TNF- α , mieloperoxidasa, p-eNOS, nitrotirosina y al final realizan evaluación histológica de los hígados. La exposición a hipoxia intermitente en ratas con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) provoca disfunción endotelial que está asociada al aumento del estrés oxidativo y sugiere que la disfunción endotelial es un paso precursor o asociado a aparición de la fibrosis y la inflamación.

Estudios clínicos

Pais et al.⁷ del Hospital Pitié Salpêtrière de París Francia sugieren que la enfermedad por hígado graso no alcohólica (NAFLD) se asocia frecuentemente a arteriosclerosis carotídea temprana producida por la alteración de la placa endovascular. Se ha encontrado más engrosada y calcificada al igual que el endotelio carotídeo en pacientes con NASH; en el estudio que se informó, se seleccionan pacientes con menos de 2 grados de riesgo cardiovascular y sin haber presentado accidente cardiovascular previo, con menos de 50 g de alcohol de ingestión diaria. La población la componen 5371 pacientes a quienes se les determinó el grosor de la íntima carotídea, 52% hombres y 48% mujeres con un índice de masa corporal de 26 ± 4 ; los pacientes con NASH tuvieron 44% de placa calcificada en la carótida vs. 39% de los controles. El engrosamiento de la placa íntima resultó 0.64 ± 0.01 vs. 0.61 ± 0.03 . Concluyen que en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, el hígado graso contribuye a la progresión de aterosclerosis y riesgo cardiovascular. Ello parcialmente explica que el origen cardiovascular es común causa de muerte.

Shen⁸ de la Universidad Zhejiang en Hangzhou, China presenta un trabajo de investigación mencionando que hay evidencia creciente de que el hígado graso puede asociarse

a enfermedad crónica renal o acelerarla, especialmente en diabéticos. Menciona que en sujetos hipertensos y no diabéticos este fenómeno también puede observarse. Por ello, se realizó un estudio de corte transversal en sujetos aparentemente sanos (1193 sujetos) para investigar las condiciones de salud, generales y hepáticas así como la función renal (tasa estimada de filtración glomerular, eGFR). La prevalencia de NAFLD fue de 31%. El promedio de eGFR fue significativamente más bajo en el grupo de NAFLD que el grupo de control, señalando que esta nueva comorbilidad debe considerarse y estudiarse en pacientes con hígado graso ya que al igual que en los diabéticos, constituye un factor de riesgo importante.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Morrison MC, Liang W, Salic K, et al. Bilberry extract attenuates of nonalcoholic steatohepatitis in ApoE3L mice. Sesión de carteles presentada en: EASL; 2014 abril 9-13, Londres, Inglaterra, P240.
2. Ikejima K, Takashima S, Arai K, et al. Dietary supplementation of glycine ameliorates diabetic steatohepatitis in KK- a^y mice through immune-metabolic regulation. Sesión de carteles presentada en AASLD; 2014 mayo 3-6, Chicago, IL. Sa1717.
3. Blancas G. La glicina inhibe la activación de NF-KB inducida por TNF- α en adipocitos 3T3-L1. Tesis que para obtener grado de Doctor en Biología Experimental, Universidad Autónoma de México, Sep 2012, México, D.F.
4. Miura K, Tamakawa H, Ohnisi H. Homocysteine supplementation ameliorates diet-induced steatohepatitis by suppressing ER stress in mice. Sesión de carteles presentada en AASLD; 2014 mayo 3-6, Chicago, IL. Sa1713.
5. Marin V, Tiribelli, Sava G, et al. Protective effects of silybin in an in vitro model of non-alcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en: EASL; 2014 abril 9-13, Londres, Inglaterra, P244.
6. Hernandez-Guerra M, Gonzalez-Paredes J, Abrante B, et al. Chronic intermittent hypoxia exacerbates endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en: EASL; 2014 abril 9-13, Londres, Inglaterra, P268.
7. Pais R, Giral P, Perazzo H, et al. NAFLD is an independent predictor of early carotid atherosclerosis: results from a large transversal study and long-term follow-up validation cohort. Sesión de carteles presentada en: EASL; 2014 abril 9-13, Londres, Inglaterra, O26.
8. Shen Z, Qin Y, Zhu H, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and estimated glomerular filtration rate in apparently healthy population. Sesión de carteles presentada en: EASL; 2014 abril 9-13, Londres, Inglaterra, P804.