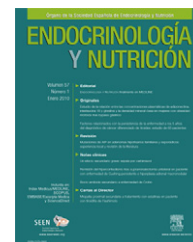




ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



EDITORIAL

Adolescencia, obesidad y papel de las lipoprotein lipasas en el hígado graso no alcohólico

Adolescence, obesity, and the role of lipoprotein lipases in the non-alcoholic fatty liver disease

Eva Pardina y Julia Peinado-Onsurbe*

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, del inglés *non-alcoholic fatty liver disease*) representa un amplio espectro de enfermedades que van desde la esteatosis benigna, pasando por la esteatohepatitis (NASH, del inglés *non-alcoholic steatohepatitis*), hasta la cirrosis y el cáncer hepatocelular, en los casos más graves.

A pesar de que la NAFLD tiene similitudes con el daño hepático provocado por el consumo excesivo de alcohol, esta enfermedad se desarrolla en pacientes que no consumen alcohol o lo hacen en cantidades pequeñas. Histológicamente el NAFLD se caracteriza por una acumulación de grasa en el hígado superior al 5-10% de su peso, la aparición de focos de inflamación, cuerpos de Mallory, fibrosis e incluso alteraciones propias de la cirrosis¹.

La NAFLD está asociado con la obesidad, la diabetes mellitus de tipo 2, la hiperlipidemia, la hiperuricemia y los ovarios poliquísticos, así como con la apnea del sueño y las lipodistrofias^{1,2}. También se encuentra asociado a un mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular, dislipidemia e hipertensión arterial (aunque no se ha demostrado una asociación significativa)³. En el caso concreto de la obesidad, personas con NAFLD tienen perímetro de cintura e índice de masa corporal (IMC) superiores a los de las personas sin NAFLD. Sin embargo, la distribución de la grasa, en concreto la visceral, parece tener una importancia más marcada en la patogénesis de la enfermedad, tanto por su asociación con la resistencia a la insulina (IR), como por ser

una posible fuente de ácidos grasos libres (NEFA), hasta el punto de que la acumulación de grasa en esta zona correlaciona positivamente con la grasa hepática y la IR hepática⁴. La severidad de la esteatosis está mejor correlacionada con la cantidad de grasa visceral, en comparación con el IMC o la grasa total, y correlaciona levemente con el adiposo subcutáneo⁵. Sin embargo, hay estudios que no han encontrado ninguna relación entre este depósito de grasa y el NAFLD⁶.

La prevalencia de la NAFLD ha aumentado en paralelo con el incremento de los casos de obesidad y de diabetes, y se está convirtiendo en la causa más frecuente de enfermedad hepática en el mundo occidental⁷. En la población general, la prevalencia de la NAFLD es del 15-30%^{3,8}, mientras que la del NASH es de aproximadamente del 3-5%. En la población obesa, la esteatosis tiene una prevalencia del 75-91% y el NASH del 25-70%^{3,4}. Especial importancia adquiere el NAFLD cuando se evalúa en niños y adolescentes.

En el trabajo de Santomauro et al.⁹ que se publica en este número de la revista, llevado a cabo en una población de Venezuela de entre 7 y 18 años con obesidad, se demostró que había una prevalencia (con diversos grados de severidad) de hígado graso del 66,7% y que este se asociaba a individuos con IMC, cintura, área grasa, insulina basal y HOMA-IR más elevados que los individuos que no presentaban hígado graso.

La alteración de las enzimas hepáticas (AST y ALT, aspartato transaminasa y alanina transaminasa, respectivamente) se ha utilizado en ocasiones como herramienta diagnóstica del NAFLD. Numerosos estudios han descrito concentraciones elevadas de AST y ALT en los pacientes obesos mórbidos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jpeinado@ub.edu (J. Peinado-Onsurbe).

con NAFLD y NASH, aunque no encuentran relación entre NASH y la relación AST/ALT³. Otros autores, en cambio, no han visto valores de transaminasas fuera del rango de normalidad en personas no obesas con NAFLD⁸.

En el estudio venezolano comentado anteriormente, el autor constata que ni la presencia, el grado ni la elevación de las transaminasas es específica, y que hasta un 70% de los individuos con NAFLD no muestran ninguna anomalía en dichas enzimas⁹.

Varios estudios han examinado el origen de los lípidos del hígado y el efecto de la cirugía bariátrica para inducir la pérdida de peso, pero la fisiopatología exacta aún no está clara; sin embargo, la patogenia del hígado graso es claramente multifactorial, y se ha sugerido que la presencia de IR es un requisito esencial para la acumulación de grasa hepatocelular³.

Nuestro grupo ha demostrado que la presencia de la lipoproteína lipasa (LPL, EC 3.1.1.34), enzima que limita la velocidad a la que los tejidos circulantes captan triacilglicéridos (TAG), en el hígado de pacientes obesos, podría ser la causa de la esteatosis hepática¹⁰.

Los ácidos grasos libres producidos en la hidrólisis de los TAG contenidos en las VLDL o los QM son captados por los tejidos subyacentes donde dichos ácidos grasos serán re-esterificados, almacenados, utilizados para la obtención de energía o re-exportados en forma de lipoproteínas¹¹. La actividad de la LPL está presente en una gran variedad de tejidos (músculo cardíaco y esquelético, tejido adiposo blanco y marrón, pulmón, glándula mamaria lactante, etc). En el hígado adulto, en condiciones normales, no se expresa LPL y, cuando se detecta, se supone que procede los tejidos periféricos (principalmente tejido adiposo y músculo). El dímero funcional de la LPL de los tejidos periféricos se encuentra en la luz capilar, donde, después de una corta vida media, monomeriza, se vuelve inactiva, y se transporta unida a las lipoproteínas al hígado, donde es endocitada y degradada. Sin embargo, una pequeña fracción de la LPL puede ser transportada de forma dimérica (y por tanto activa), captada por los receptores hepáticos y mantener cierta actividad efímera que confiera al hígado una mínima capacidad para captar TAG circulante¹².

De forma similar, el hígado humano normal también presenta niveles detectables de actividad de la LPL, pero su origen debe considerarse extrahepático ya que su ARNm no es detectable en este órgano. Sin embargo, en el hígado de pacientes obesos mórbidos, el origen de la LPL podría ser hepático, ya que tanto la actividad como el nivel de ARNm de la enzima en el hígado son altos¹⁰.

Los pacientes con obesidad mórbida presentan niveles elevados de TAG y ácidos grasos no esterificados (NEFA), tanto en plasma como en hígado, dando lugar a la condición característica del NAFLD^{13,14}. En estudios recientes, hemos podido observar, que los obesos mórbidos no solo tienen un incremento de la masa de adipocitos sino que también presentan un aumento de la hidrólisis de TAG como consecuencia de un incremento de la actividad de la lipasa sensible a las hormonas (HSL), lo que contribuye a un elevado nivel plasmático de NEFA¹⁵.

Así, el exceso de captación de NEFA, debido a los elevados niveles plasmáticos, podría resultar en un aumento de la tasa de re-esterificación hepática en relación con la tasa de exportación, que, a su vez, aumentaría la acumulación

de TAG en el hígado y conduciría a la esteatosis hepática¹⁶. Por otra parte, la presencia de actividad LPL en el hígado de las personas obesas, permitiría al hígado hidrolizar TAG de los quilomicrones y VLDL, ayudando a eliminar así los lípidos del plasma; sin embargo, esto conduciría a un aumento, aún mayor, en la captación hepática de NEFA y, por lo tanto, al aumento de la esteatosis¹⁰.

Nuestro grupo también ha descrito cómo en el hígado de pacientes obesos mórbidos existen niveles más elevados de actividad y ARNm de la enzima lipasa hepática (HL, EC 3.1.1.3) que en las personas de peso normal; esta actividad permite un aumento en la cantidad de fosfolípidos (PL) y colesterol total (CT) en este órgano¹⁷.

Sin embargo, después de la cirugía bariátrica, hay una reducción drástica de los niveles de TAG en el hígado y el plasma, así como en los niveles de colesterol total. Esta reducción del contenido de TAG en hepatocitos está acompañada por una reducción en la cantidad de otros lípidos (CT, PL, etc.), y la cantidad de lípidos por ADN disminuye un 62% un año después de la cirugía bariátrica¹⁷.

La reducción en TAG, sin embargo, se produce sin ninguna disminución concomitante en los niveles plasmáticos de NEFA. En otras palabras, sin la absorción reducida de NEFA por el hígado (que depende del gradiente de concentración entre el plasma y el citosol). En contraste, los niveles de actividad de la LPL en el hígado muestran una clara reducción después de la cirugía bariátrica, en línea con el descenso observado para los TAG hepáticos. También se ha observado una buena correlación entre el nivel de actividad de la LPL en el hígado y el grado de daño hepático, tanto antes como después de la cirugía bariátrica. Todas las observaciones anteriores apoyan la hipótesis de que el aumento de actividad de la LPL en el hígado de pacientes obesos contribuye a la acumulación de TAG en hígado y, por lo tanto, a la esteatosis asociada¹⁰.

El efecto de la cirugía bariátrica y la pérdida de peso sobre el hígado graso es controvertido^{5,6}. No obstante, en el caso de niños y adolescentes, como es el estudio de Santomauro et al.⁹, el simple hecho de un cambio en la dieta y la práctica de ejercicio físico fue suficiente para que desapareciera el hígado graso en un 37,5%, aunque no se modificó en un 62,5%⁹. Aunque estos resultados puedan parecer un fracaso, hay que tener en cuenta que en la niñez y la adolescencia se requiere una implicación total de la familia, no solo para cambiar el estilo de vida sino para controlar el seguimiento de la actividad física. La prescripción de una dieta ha de ser parte de un programa de tratamiento bien estructurado para mantener y lograr el control del peso que, posiblemente, pueda tener más éxito que una sencilla orientación genérica o algunas recomendaciones de cambios en el estilo de vida realizado por pediatras o en una unidad general de la gastroenterología.

Bibliografía

1. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37:1202-19.
2. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1341-50.

3. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45:600-6.
4. Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4753-61.
5. Angulo P. NAFLD, obesity, and bariatric surgery. *Gastroenterology*. 2006;130:1848-52.
6. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3023-8.
7. Dowma JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2009;103:71-83.
8. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2008;51:444-50.
9. Santomauro M, Paoli-Valeri M, Fernández M, Camacho N, Molina Z, Cicchetti R, Valeri L, Dávila de Campagnaro E, Arata-Bellabarba G. Hígado graso no alcohólico y su asociación con variable clínicas y bioquímicas en niños y adolescentes obesos: efecto de un año de intervención en el estilo de vida *Endocrinol y Nutr*. 2012, doi: 10.1016/j.endonu.2012.03.009.
10. Pardina E, Baena-Fustegueras JA, Llamas R, Catalán R, Galard R, Lecube A, et al. Lipoprotein lipase expression in livers of morbidly obese patients could be responsible for liver steatosis. *Obes Surg*. 2009;19:608-16.
11. Enerback S, Gimble JM. Lipoprotein lipase gene expression physiological regulators at the transcriptional and post-transcriptional level. *Biochim Biophys Acta*. 1993;1169:107-25.
12. Vilaró S, Llobera M, Bengtsson-Olivecrona G, Olivecrona T. Lipoprotein lipase uptake by the liver: localization turnover and metabolic role. *Am J Physiol*. 1988;254:711-22.
13. Gibbons GF, Islam K, Pease RJ. Mobilisation of triacylglycerol stores. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1483:37-57.
14. Ishii M, Yoshioka Y, Ishida W, Kaneko Y, Fujiwara F, Taneichi H, et al. Liver fat content measured by magnetic resonance spectroscopy at 3.0 tesla independently correlates with plasminogen activator inhibitor-1 and body mass index in type 2 diabetic subjects. *Tohoku J Exp Med*. 2005;206:23-30.
15. Pardina E, Lecube A, Llamas R, Catalán R, Galard R, Fort JM, et al. Lipoprotein lipase but not hormone-sensitive lipase activities achieve normality after surgically induced weight loss in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2009;19:1150-8.
16. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 2004;114:147-52.
17. Pardina E, Baena-Fustegueras JA, Catalán R, Galard R, Lecube A, Fort JM, et al. Increased expression and activity of hepatic lipase in the liver of morbidly obese adult patients in relation to lipid content. *Obes Surg*. 2009;19:894-904.