



EDITORIAL

Hígado graso no alcohólico: Conexiones entre los triglicéridos plasmáticos y su depósito hepático

Non-alcoholic fatty liver: Connections between plasma triglycerides and their deposition in liver

Juan Pedro-Botet ^{a,b,*} y Àngels Pedragosa ^{a,b}

^a Unitat de Lípids i Risc Vascular, Hospital del Mar, Barcelona

^b Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona

Atendiendo al informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis de 2007¹ la concentración media de triglicéridos en la población adulta ha aumentado entre un 25% y un 30%. Este incremento debe atribuirse en gran parte al estilo de vida poco cardiosaludable de la población, caracterizado por un consumo de alimentos de alta densidad calórica junto a un progresivo sedentarismo, lo cual se relaciona con una creciente prevalencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2².

El Grupo de Unidades de Lípidos del Registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis³, uno de los grupos más activos y con una notable producción científica a pesar de su "juventud", describe en este número de Clínica e Investigación en Arteriosclerosis la prevalencia de hígado graso no alcohólico (HGNA) en pacientes con hipertrigliceridemia y los posibles factores relacionados. De entre los principales hallazgos cabe resaltar que la mitad de los sujetos con una concentración de triglicéridos por encima de 200 mg/dl presentaron un HGNA, y éstos una mayor prevalencia de obesidad abdominal y de síndrome metabólico. Asimismo, el riesgo cardiovascular estimado de esta población fue muy elevado, y no difirió en función de la presencia o ausencia de HGNA.

La esteatosis hepática, denominada en la actualidad como HGNA, fue descrita por primera vez en 1.980 por

Ludwig et al⁴ del departamento de anatomía patológica de la Clínica Mayo, como una entidad clínico-patológica cuyos hallazgos histológicos se correspondían con los propios de una hepatitis alcohólica, pero sin el consumo de enol. El HGNA incluye un espectro de enfermedades que van desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis no alcohólica, la fibrosis hepática, la cirrosis y el hepatocarcinoma⁵. La mayoría de los pacientes con HGNA es obesa e insulinresistente^{6–8}. Todavía no se ha esclarecido qué proporción de pacientes con HGNA tienen una esteatohepatitis no alcohólica, pero según los informes disponibles puede variar del 10% al 20%. Este dato es relevante ya que la inflamación y/o fibrosis son los factores determinantes del pronóstico a largo plazo de la enfermedad, y en cambio la esteatosis por sí misma no afecta negativamente el pronóstico^{9–12}. La historia natural del HGNA es todavía poco conocida, y, en particular, se desconoce por qué ciertos pacientes evolucionan hacia la inflamación, fibrosis y cirrosis, y otros no.

El hígado graso es el resultado de la acumulación de varios lípidos¹³, habiéndose descrito los siguientes mecanismos: 1) aumento del aporte de ácidos grasos libres debido a aumento de la lipólisis tanto del tejido adiposo subcutáneo como visceral y/o aumento de la ingesta de grasa dietética, 2) disminución de la oxidación grasa, 3) aumento de la lipogénesis hepática de *novo* y 4) disminución de la secreción hepática de lipoproteínas muy baja densidad (VLDL)¹⁴. La entrega de ácidos grasos libres al hígado representa casi dos tercios de los lípidos depositados¹⁵.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [\(J. Pedro-Botet\).](mailto:86620@parcdesalutmar.cat)

El aumento de los ácidos grasos periféricos y de la lipogénesis hepática de *novo* juegan un papel determinante en la acumulación de grasa hepática en el HGNA. Además de factores bien establecidos en el control de la lipogénesis, como las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroles (SREBP) o proteínas de unión a elementos de respuesta de carbohidratos (ChREBP), recientemente se ha caracterizado el factor de transcripción XBP1 como regulador de la lipogénesis hepática, además de sus funciones ya conocidas en el control de la expresión de genes importantes para el correcto funcionamiento del sistema inmunológico y en la respuesta al estrés celular¹⁶.

Los triglicéridos son los principales lípidos almacenados en el hígado de los pacientes con HGNA. Aunque un gran cuerpo de las evidencias actuales sugiere las lipoproteínas ricas en triglicéridos muestran una relación causal con la enfermedad cardiovascular¹⁷, un estudio reciente apunta que los triglicéridos pueden ejercer funciones protectoras. La enzima diacilglicerol aciltransferasa 1 y 2 (DGAT1/2) cataliza el paso final en la síntesis de los triglicéridos. En un modelo experimental de obesidad inducida por dieta, los ratones con sobreexpresión de DGAT1 en los adipocitos y los macrófagos, están protegidos de la activación de estos últimos y su acumulo en el tejido adiposo blanco, de la inflamación sistémica y de la resistencia a la insulina¹⁸. La inhibición de la síntesis de triglicéridos mediante oligonucleótidos antisentido contra la DGAT2 mejora la esteatosis hepática, pero empeora el daño hepático, sugiriendo también que la acumulación de triglicéridos del hígado puede ser un mecanismo de protección¹⁹. La esteatosis hepática, es decir, la acumulación de triglicéridos, está desvinculada de la resistencia a la insulina en los pacientes con hipobetalipoproteinemia familiar, demostrando que el aumento del contenido intrahepático de triglicéridos puede ser más un marcador que una causa de la resistencia a la insulina²⁰. Cabe destacar que a pesar de que en el estudio de Brea et al³, era un Registro de Hipertrigliceridemias, y por tanto todos los pacientes incluidos presentaban una hipertrigliceridemia, no existían diferencias en la concentración de triglicéridos en función de la presencia o no de HGNA.

En resumen, la síntesis de triglicéridos parece ser una respuesta adaptativa, beneficiosa en situaciones en las que los hepatocitos están expuestos a los metabolitos potencialmente tóxicos de los triglicéridos. Por lo tanto, las evidencias abogan en que la acumulación de grasa en el hígado, en muchos casos no debe considerarse como un proceso patológico, sino más bien una respuesta fisiológica a un consumo calórico aumentado.

Bibliografía

- Villar F, Banegas JR, Donado J de M, Rodriguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: Sociedad Española de Arteriosclerosis 2007.
- Meseguer C, Galán I, Herruzo R, Rodríguez-Artalejo F. Trends in leisure time and occupational activity in the Madrid region, 1995-2008. Rev Esp Cardiol. 2011;64:21-7.
- Brea A, Mosquera D, Mostaza JM, Aranda JL, Argimón J, San Clemente C, et al. Hipertrigliceridemia, esteatosis hepática y riesgo cardiovascular. Clin Invest Arterioscl. 2011 en prensa.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;55:434-8.
- Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. Annu Rev Pathol. 2010;5:145-71.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes. 2001;50:1844-50.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology. 2001;120:1183-92.
- Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. Hepatolog. 2010;51:679-89.
- Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. Gut. 2004;53:750-5.
- Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. J Hepatol. 2005;42:132-8.
- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology. 2006;44:865-73.
- Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. Gut. 2009;58:1538-44.
- Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. J Clin Invest. 2008;118: 829-38.
- Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2008;134:424-31.
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Invest. 2005;115:1343-51.
- Lee AH, Scapa EF, Cohen DE, Glimcher LH. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1. Science. 2008;320:1492-6.
- Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet. 2010;375:1634-9.
- Koliwad SK, Streeper RS, Monetti M, Cornelissen I, Chan L, Terayama K, et al. DGAT1-dependent triacylglycerol storage by macrophages protects mice from diet-induced insulin resistance and inflammation. J Clin Invest. 2010;120:756-67.
- Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Yu XX, Pandey SK, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2007;45:1366-74.
- Amaro A, Fabbri E, Kars M, Yue P, Schechtman K, Schonfeld G, et al. Dissociation between intrahepatic triglyceride content and insulin resistance in familial hypobetalipoproteinemia. Gastroenterology. 2010;139:149-53.