

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

Entendiendo a la enfermedad de hígado graso no alcohólica: Un peso corporal saludable no es sinónimo de un hígado sano

Karina Galache · Friday, June 30th, 2023

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta

Las enfermedades crónicas son un gran desafío para la salud mundial. La enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) no es la excepción; es un padecimiento crónico que va en aumento y ha adquirido gran relevancia en el mundo en años recientes. A pesar de su importancia, las afecciones hepáticas han recibido muy poca atención pública y se ha subestimado el impacto económico y social de su cronicidad.

La EHGNA es una constelación de alteraciones que van desde la acumulación de lípidos mayor al 5% (esteatosis) en los hepatocitos, las principales células del hígado, hasta el desarrollo de procesos inflamatorios y fibróticos a lo largo de los años. Las formas más graves de la enfermedad hepática son la esteatohepatitis no alcohólica y la cirrosis hepática, que pueden culminar en el cáncer hepatocelular (CHC).

Si bien la expresión de ciertos genes podría aumentar la probabilidad de desarrollar la EHGNA, el sobrepeso y la obesidad son, en apariencia, sus principales impulsores. Sin embargo, no solo en las personas obesas puede evolucionar esta enfermedad; la EHGNA también puede estar en personas con un índice de masa corporal (IMC) clasificado como normal o saludable. Por tanto, un peso saludable no es sinónimo de un hígado sano. El índice de masa corporal se define como: $\text{Peso (Kg)} / \text{Estatura al cuadrado (m}^2\text{)}$. Un IMC clasificado como normal o saludable es de 18.5 a 25 Kg/m^2 .

Se estima que la prevalencia de la EHGNA está entre el 7% y el 20% en la población occidental y del 5% al 26% en la población oriental. En México se estima que más del 60% de la población con un IMC considerado como normal tiene EHGNA. Este índice tiende a aumentar con la edad y uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la EHGNA es una dieta alta en calorías, colesterol, grasas saturadas y carbohidratos simples, principalmente fructosa, presente en altas concentraciones en los alimentos procesados y bebidas, que facilita el establecimiento y el progreso de la enfermedad hepática.

Las alteraciones metabólicas como el síndrome metabólico (niveles altos de triglicéridos, colesterol, hemoglobina glicosilada y presión arterial) podrían ser una llamada de alerta para el

cuidado de la salud, ya que aumentan el riesgo de desarrollar la EHGNA, también definida como la enfermedad metabólica de hígado graso (EMHG) (Tabla 1). La asociación entre presentar el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial (HTA) y el desarrollo de la EHGNA en individuos con peso normal es superior al 50% y tienen un mayor riesgo de severidad de la enfermedad hepática. Por lo que, en estos pacientes se debería descartar cualquier afección hepática, porque además tienen un riesgo alto de sufrir una enfermedad aterosclerótica cardiovascular. Esto sugiere que, aunque la tasa de mortalidad es particularmente más elevada en los pacientes con EHGNA con obesidad, tener un peso corporal normal no les confiere protección contra la enfermedad aterosclerótica cardiovascular, en donde aparentemente los hombres alrededor de los cuarenta años y las mujeres de cerca de los cincuenta años resultan las más afectadas. Por lo tanto, es probable que una de las causas de muerte en pacientes con EHGNA con peso normal sea la enfermedad cardiovascular y no la propia enfermedad hepática.



Tabla 1. Definiciones de enfermedad metabólica de hígado graso y síndrome metabólico.

Abreviaturas: Enfermedad metabólica de hígado graso (EMHG); Lipoproteínas de alta densidad (HDL); Diabetes mellitus tipo II (DM-II); Hemoglobina glicosilada (HbA1c).

La grasa visceral y la enfermedad de hígado graso no alcohólica en individuos con peso saludable.

Una de las herramientas antropométricas más utilizadas para determinar un peso saludable es el IMC, el cual no es una referencia de la composición corporal ni de la grasa visceral, por lo que, en apariencia, el parámetro de circunferencia de la cintura resulta más adecuado, ya que evalúa apropiadamente la acumulación de la grasa visceral. La circunferencia de la cintura podría establecer diferencias entre las personas delgadas metabólicamente sanas y las personas delgadas con riesgo de alteraciones metabólicas. Debido a que el aumento de la adiposidad visceral contribuye al acrecentamiento en la liberación de los triglicéridos en el torrente sanguíneo, inicia la acumulación de lípidos en el hígado hasta el establecimiento de la EHGNA. El aumento de las lipoproteínas de baja densidad y la disminución de las lipoproteínas de alta densidad, principales transportadoras de colesterol pavimentan el camino para el desarrollo de la aterosclerosis en la EHGNA. El incremento en la producción de insulina inducida por la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia suponen un posible vínculo entre la EHGNA y la enfermedad cardiovascular. Las causas del incremento de la adiposidad visceral podrían relacionarse con una disminución en la actividad (Figura 1).



Figura 1. El papel de la grasa visceral en la enfermedad de hígado graso no alcohólica. La disminución de la actividad física y el incremento en el consumo de energía favorecen la acumulación de grasa visceral, que al ser rebasada la capacidad metabólica de los adipocitos permitirá una entrega mayor de lípidos al hígado, el desarrollo de esteatosis, la resistencia a la insulina y la inflamación, estableciéndose así la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA). Esteatosis es la acumulación de lípidos mayor al 5% en los hepatocitos.

El tejido muscular y la enfermedad de hígado graso no alcohólica en individuos con peso saludable.

La disminución del músculo esquelético es otro factor importante en los individuos con peso normal o saludable con riesgo a desarrollar la EHGNA. Estudios recientes indican que el aumento en la adiposidad visceral es importante, pero lo es aún más el desbalance entre el aumento de la grasa visceral y la disminución del tejido muscular. Recientemente, la masa muscular disminuida ha adquirido singular importancia por su asociación con un mayor riesgo de presentar EHGNA, porque cuando se excede la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo, se promueve la redistribución y la acumulación de los lípidos en el músculo, lo que genera una condición denominada mioesteatosis, que se define como la acumulación excesiva de triglicéridos, principalmente en el espacio intermuscular. La mioesteatosis promueve un músculo esquelético pobre en nutrientes y decrece la difusión de la insulina, que marcan la pauta de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético.

Otro mecanismo secundario en el desarrollo de la mioesteatosis es la generación de las especies lipídicas tóxicas, las cuales incrementan el estrés oxidativo que afecta las vías de señalización de la insulina. La intercomunicación del músculo esquelético con el tejido adiposo y el hígado regula el almacenamiento de grasa intrahepática. En este contexto, se considera necesario realizar regularmente actividad física para permitir una disminución efectiva del componente lipídico intrahepático (Figura 1). Se ha observado que el ejercicio aeróbico podría reducir alrededor del 2.5 % la grasa del hígado en ocho semanas, pudiéndose presentar la remisión de la enfermedad de hígado graso leve si el ejercicio es efectuado con regularidad. Sin embargo, antes de cualquier intervención se debe considerar el estado de salud general del paciente.

El rol de la microbiota intestinal en la enfermedad de hígado graso no alcohólica en individuos con peso saludable.

La microbiota está compuesta por billones de microorganismos que se localizan en el cuerpo humano y que colonizan en su mayoría al intestino. La microbiota intestinal es un ecosistema diverso en donde los filos Bacteroidetes y Firmicutes constituyen el 90 % de esta diversidad. La actividad metabólica de la microbiota intestinal sana aporta un gran beneficio para la salud humana, contribuye al metabolismo general y a la conversión de los alimentos en nutrientes y energía.

La disbiosis microbiana intestinal se caracteriza por la disminución en el número y la diversidad de las bacterias beneficiosas y el aumento de las bacterias patógenas. La disbiosis favorece el crecimiento excesivo de bacterias Gramnegativas y, por consiguiente, un aumento de los lipopolisacáridos (LPS), la permeabilidad intestinal y la producción endógena de etanol, entre otras alteraciones. Múltiples estudios sugieren que la disbiosis está involucrada en la patogénesis de la EHGNA. Los individuos con EHGNA con peso normal muestran una microbiota distinta a los individuos obesos y con normopeso sin EHGNA, por lo que estos hallazgos son los primeros acercamientos del estado en el que se pudiese encontrar la microbiota en los pacientes en peso normal con EHGNA, el cual parece favorecer un estado inflamatorio. Sin embargo, aun cuando algunos estudios clínicos señalan que los pacientes con EHGNA con peso normal podrían tener un desbalance en las comunidades microbianas intestinales, se requieren más investigaciones para establecer si la composición de la microbiota intestinal de las personas delgadas es el origen o una consecuencia de la EHGNA (Figura 2).



Figura 2. Posibles mecanismos fisiopatológicos en la enfermedad de hígado graso no alcohólica y su interacción con otros tejidos. La acumulación de tejido adiposo visceral y muscular por el excedente de triglicéridos y la disbiosis intestinal podrían ser los eventos que preceden a la enfermedad de hígado graso no alcohólica en las personas con peso normal. Enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA); Índice de Masa Corporal (IMC). Disbiosis es la disminución en el número y la diversidad de las bacterias beneficiosas y el aumento de las bacterias patógenas.

Conclusiones

La presencia de la EHGNA en pacientes con peso normal o saludable es un enorme reto en el entendimiento de su desarrollo, ya que a pesar de que existen diversos estudios sobre los mecanismos que conducen a EHGNA en individuos obesos, el número de investigaciones en pacientes delgados es muy limitado. Y si bien se ha descrito el posible papel que juega la intercomunicación de los tejidos adiposo y muscular en la enfermedad hepática, hacen falta más investigaciones para esclarecer los mecanismos que conllevan al establecimiento de este padecimiento.

Algunos autores sugieren que el consumo alto de fructosa y una escasa actividad física, fomentan la acumulación de triglicéridos en el hígado, en el espacio intraabdominal y en algunos músculos que, con la intercomunicación entre los tejidos, activan diversas vías lipogénicas, inflamatorias y profibrogénicas, y por lo tanto favorecen el establecimiento y el desarrollo de la EHGNA (Figura 2).

La detección oportuna de la EHGNA en el paciente con peso saludable precisa establecer parámetros específicos y puntos de corte que permitan identificar precozmente a la enfermedad. Aparentemente el incremento de la grasa visceral y la disminución del tejido muscular, así como algunas alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, o comorbilidades como la diabetes tipo 2 o la HTA podrían sugerir riesgo de presentar EHGNA en pacientes con peso saludable. Por lo tanto, la circunferencia abdominal mayor de 80 cm en mujeres y 90 cm en hombres, los niveles elevados de triglicéridos y presión arterial y los niveles disminuidos de HDL podrían ser los primeros rasgos de la presencia de la EHGNA en los individuos con peso saludable antes de que la enfermedad progrese a etapas irreversibles como el CHC.

De igual manera, en los ensayos clínicos de la EHGNA deberían ser incluidos individuos con peso normal en la búsqueda de blancos terapéuticos de la EHGNA, ya que los posibles tratamientos farmacológicos también son escasos. Para concluir, el paciente con la EHGNA podría verse favorecido en su estado de salud si realiza cambios en el estilo de vida, como restringir el consumo de bebidas altas en fructosa y alimentos ricos en grasas saturadas e incrementar la actividad física, pero se requiere una atención multidisciplinaria antes de realizar cualquier recomendación.

Referencia bibliográfica

Muriel P., Cardoso-Lezama I., Vargas-Pozada E.E., Ramos-Tovar E. “Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease development in normal-weight individuals.” *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 35 (5), 2023, pág. 521-529. Doi: 10.1097/MEG.0000000000002530.

This entry was posted on Friday, June 30th, 2023 at 11:02 pm and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud](#), [Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.