

# CAPÍTULO 8

## HÍGADO GRASO Y SU EVOLUCIÓN A PROBLEMAS PATOLÓGICOS EXTRAHEPÁTICOS

El NAFLD no solo se complica con enfermedades hepáticas sino que genera complicaciones en otros órganos y sistemas. Esto se produce de la siguiente manera:

El hígado graso simple está sometido a dos tipos de noxas 1) una sobrecarga de ácidos grasos libres que vienen tanto de la circulación portal como de la circulación general y 2) una sobrecarga de TNF- $\alpha$  e IL-6 que vienen de la circulación portal provenientes del tejido adiposo intraabdominal. Juntos estos dos factores activan las células Kupffer que son la mayor fuente de TNF- $\alpha$  del organismo. El TNF- $\alpha$ , a su vez pasa a la circulación general y produce resistencia sistémica a la insulina.

La resistencia periférica a la insulina puede ser identificada fácilmente por el test HOMA-IR y cuando se presenta es el preámbulo para el establecimiento de varios de los componentes del síndrome metabólico así como de cuadros que no se consideran parte del mismo. Dado que el hígado graso lleva a resistencia a la insulina y ésta se complica con diferentes enfermedades se puede también afirmar que el hígado graso es el copartícipe de las complicaciones de la resistencia a la insulina.

A continuación se describirán todas las complicaciones extrahepáticas que la dupla NAFLD/resistencia a la insulina producen y que son entre otros: hiperinsulinismo, obesidad, hipertensión, dislipidemia, diabetes, aterosclerosis, estados

protrombóticos y síndrome de ovario poliquístico. Asimismo, la relación NAFLD/resistencia a la insulina es factor de riesgo para hiperuricemia, cálculos biliares, hipertrofia prostática y diferentes tipos de cáncer.

## **A) DESARROLLO DE HIPERINSULINISMO**

La resistencia a la insulina puede llevar a hiperinsulinismo por los siguientes mecanismos:

1) Aumento compensatorio en la secreción de insulina: la resistencia a la insulina produce hiperglicemia, el páncreas frente al aumento de glucosa plasmática trata de compensar la poca respuesta de las células a la insulina aumentando su producción de insulina. Sin embargo, no en todas las personas ocurre este mecanismo compensador, puesto que el 50% de personas con resistencia a la insulina tienen insulinemia normal.

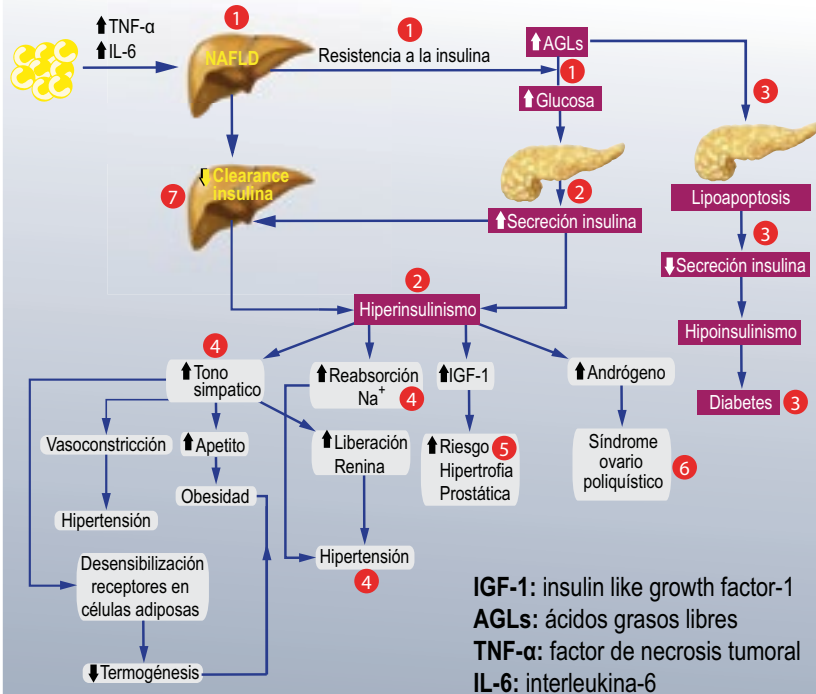
A nivel molecular el aumento de glucosa en plasma (derivado de la resistencia a la insulina) provoca aumento de glucosa en las células beta y posteriormente aumento de N-acetil glucosamina lo que activa los factores de transcripción (como el PDX o Pancreatic Duodenal Homeobox) que controlan la actividad del gen de la insulina lo que se manifiesta con un aumento de su producción (450, 451). Concomitantemente, el aumento de glucosa produce aumento de ATP en las células beta. Esto inactiva la bomba de potasio dependiente del ATP, lo cual produce despolarización de la célula y aumento de la liberación de

insulina. El resultado, hiperinsulinismo (442).

2) Disminución del clearance de la insulina por parte del hígado. Se conoce que el 80% de la insulina producida por el páncreas es eliminada de la circulación por el hígado. En hígados con esteatosis se ha visto que el clearance hepático de insulina está disminuido lo cual aumenta su concentración en sangre (227,228). El mecanismo para que ello ocurra es el siguiente: al unirse la insulina a su receptor hace que éste fosforile una proteína llamada CEACAM (Carcino Embryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule), la cual es la encargada de iniciar el proceso de endocitosis del complejo insulina-receptor de insulina y su posterior degradación por proteólisis (229). En casos de resistencia hepática a la insulina, esta proteína no se fosforila, lo cual disminuye el ciclo de endocitosis-proteólisis, se reduce entonces el clearance de insulina y se produce hiperinsulinismo (230, 231).

El hiperinsulinismo asociado con resistencia a la insulina a su vez es causante de algunas alteraciones metabólicas como: **i)** obesidad por aumento del apetito a nivel hipotalámico (235) **ii)** aumento del tono simpático (hiperactividad simpática) que lleva a hipertensión y posible daño renal y cardíaco (232, 233, 234), y **iii)** aumento de andrógenos plasmáticos que lleva a síndrome de ovario poliquístico o riesgo de hipertrofia prostática como se describirá más adelante. La **figura # 19** resume el mecanismo por el cual el NAFLD lleva a hiperinsulinismo e hipertensión.

## MECANISMO POR EL CUAL NAFLD LLEVA A HIPERINSULINISMO, DIABETES O HIPERTENSIÓN



**FIGURA 19.-** 1) El NAFLD produce resistencia a la insulina por lo que se aumentan los niveles de AGLs y glucosa en sangre; 2) el aumento de glucosa en sangre en páncreas estimula factores de transcripción que aumentan la síntesis de insulina y se produce hiperinsulinismo 3) como camino alternativo el exceso de glucosa y de AGLs alcanzan el páncreas y generan lipoapoptosis de las células beta lo que reduce la población de estas células y produce hipoinsulinemia y diabetes. Por otro lado el hiperinsulinismo 4) aumenta el tono simpático y la absorción de sodio en riñones lo que lleva a hipertensión 5) igualmente el hiperinsulinismo aumenta el riesgo de hipertrofia prostática o 6) produce el síndrome de ovario poliquístico. 7) La reducción del clearance de insulina hepática puede llevar también a hiperinsulinismo.

## HIPERINSULINISMO Y OBESIDAD

El hiperinsulinismo también puede llevar a obesidad (236, 237). El mecanismo de producción es doble: 1) el exceso de insulina aumenta el apetito en hipotálamo y 2) se aumenta el tono simpático. Si bien es cierto que la insulina en el hipotálamo disminuye el apetito, sin embargo un hiperinsulinismo provoca la sensación de hambre (238, 239). Por otro lado, la sobreactividad simpática derivada del hiperinsulinismo provoca con el tiempo una desensibilización de los receptores beta adrenérgicos tipo 3 que están presentes en los adipocitos (las células no responden a la noradrenalina de las terminaciones nerviosas) y por tanto se reduce la termogénesis. El resultado es la obesidad (240).

Otros mecanismos que se cree que funcionan en la producción de obesidad secundaria a hiperinsulinismo son: 1) La producción de resistencia a la leptina. El hiperinsulinismo aumenta la síntesis de SOCS-3 que es una sustancia que bloquea el receptor de leptina (448). La resistencia a la leptina en hipotálamo aumenta el apetito; 2) el aumento de TGs circulantes induce resistencia a la leptina a nivel central (444) aumentando el apetito y 3) El hiperinsulinismo reduce el transporte de la insulina hacia el SNC a través de los capilares que forman la barrera hematoencefálica (466). La baja de insulina en SNC aumenta el apetito.

El vínculo epidemiológico que se ha visto entre la obesidad y ciertos tipos de cáncer como el de mama, colon, pulmón o próstata está relacionado con el hiperinsulinismo el cual aumenta el IGF (Insulin-like Growth Factor) que es un factor mitogénico. El eje hiperinsulinismo-IGF es entonces el vínculo que explica la relación obesidad-riesgo de cáncer (241).

## **B) DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN**

Existen al menos 3 mecanismos por los cuales la dupla hígado-grasa/resistencia a la insulina puede llevar a hipertensión. Estos son:

**1) Hipertensión debido a resistencia a la insulina:** cuando el receptor de la insulina se activa genera dos cascadas de señales paralelas: la una a través de la fosforilasa AKT (ya descrita anteriormente) y que controla principalmente el metabolismo de la glucosa y lípidos y la otra a través de un grupo de fosforilasas que en conjunto se llaman MAPKs (Mitogen Activated Protein Kinases) que controla la síntesis de endotelina. La insulina aumenta la producción de ON (óxido nítrico) a través de la vía de transducción dependiente de AKT en el endotelio. Una de las funciones del ON es producir vasodilatación. Cuando existe resistencia a la insulina, la producción de ON disminuye y se produce hipertensión por deterioro en la vasodilatación vascular. Paralelamente, la insulina mantiene activa la vía MAPK ya que ésta es más sensible a la insulina (los niveles de insulina que no alcanzan a activar la vía de la AKT son suficientes para activar la vía de la AMPKs) y consecuentemente se aumenta la síntesis de endotelina lo que produce vasoconstricción e hipertensión (184, 242).

La resistencia a la insulina también puede producir hipertensión debido a que provoca exceso de ácidos grasos libres los cuales aumentan la vasoreactividad de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  (248).

**2) Hipertensión secundaria a disfunción endotelial:** en este caso lo primero en ocurrir es el establecimiento del estrés oxidativo sistémico debido a un exceso de  $O_2^{\bullet}$ . Este

reacciona con el óxido nítrico (ON) liberado por las células endoteliales arteriales y forma peroxinitrito (ONOO), por lo tanto se produce una reducción en la biodisponibilidad de ON, su disminución produce disfunción endotelial y vasoconstricción llevando a hipertensión (190) como se describirá mas adelante.

**3) Hipertensión secundaria a hiperinsulinismo:** una de las facetas menos conocidas de la insulina es su influencia sobre la presión arterial. En caso de hiperinsulinismo las funciones normales de la insulina se exageran y se produce dos cosas: a) aumento de la absorción de sodio en el riñón (242) y b) aumento del tono simpático por estimulación central por parte de la insulina lo que aumenta la secreción de renina en el riñón y la activación del sistema renina-angiotensina (82, 243).

El aumento del tono simpático y de reabsorción del sodio en riñones se da por el siguiente mecanismo: el hiperinsulinismo activa una enzima llamada SGK (Serum Glucocorticoid Inducible Kinasa), la cual está localizada en el hipotálamo y en el riñón (244). Esta enzima activa una proteína transportadora de sodio en estos sitios llamada ENaC (Epitelial Sodium Channel o canal de sodio del epitelio) cuya actividad se traduce en aumento de reabsorción de sodio en los riñones y aumento de la descarga central simpática a tejidos periféricos (245, 246).

Otros estudios han demostrado que la hiperinsulinemia puede producir daños renales directos (aumento de la matriz extracelular, proliferación celular, incremento de la presión hidrostática intrarrenal) y contribuir de esta forma al grado de hipertensión (479).

Es de interés mencionar que los hepatocitos con esteatosis y las células estelares activadas expresan todo el sistema renina-

angiotensina y sintetizan angiotensina II (501, 502), lo cual colabora también en el establecimiento de hipertensión en NAFLD al aumentarse la acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (247). Una fuente extra de angiotensinógeno son los adipocitos hipertrofiados los cuales contribuyen con cantidades casi iguales a las que produce el hígado en personas obesas (469, 481, 503) y colaboran de esta manera al aumento de la presión arterial. En un estudio la reducción de peso en un 5% redujo la expresión de angiotensinógeno en los adipocitos en un 20% y bajó la presión arterial en 5mm de Hg (481).

## **C) DESARROLLO DE DISLIPIDEMIA**

La insulina a nivel hepático normalmente reduce la secreción de VLDL. Esta acción la lleva a cabo porque reprime la síntesis de las Apo B, el principal componente de las VLDL (249). En el NAFLD donde hay un estado de resistencia a la insulina hepática se aumenta la síntesis de triglicéridos y la producción de VLDL (139). Igualmente en intestino hay un aumento de la síntesis de apo B-48 y el transporte de grasas procedentes de la alimentación al hígado se aumenta (249).

Las VLDL pasan a la sangre en donde finalmente se transforman a LDL. Sin embargo parte de las VLDL a través de la enzima CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) transfiere ácidos grasos desde las VLDL a las HDL (130) transformando las HDL normales a HDL pequeñas y densas que son eliminadas fácilmente por el hígado (250). Se reduce entonces la concentración de HDL al mismo tiempo que aumenta las VLDL y las LDL. Las LDL son transformadas a sdLDL (small dense LDL o LDL pequeñas y densas) por la lipasa hepática. Las sdLDL son partículas altamente



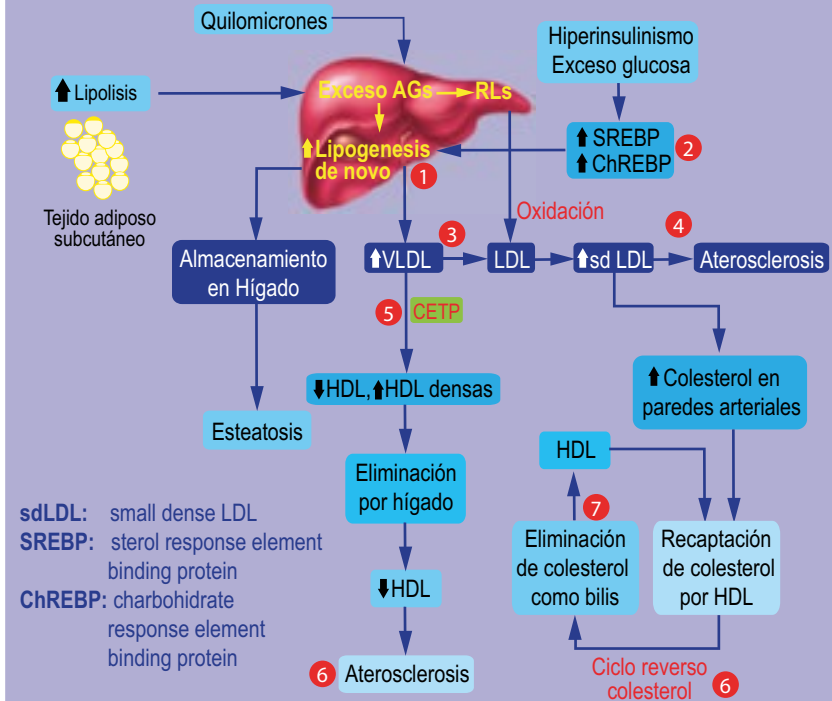
aterogénicas. Se conforma así la clásica dislipidemia observada en el hígado graso, síndrome metabólico o la resistencia a la insulina: hipertrigliceridemia, aumento de sdLDL y reducción de HDL (251, 252).

Por otro lado, un aumento de LDL representa un aumento del transporte del colesterol desde el hígado a los tejidos periféricos donde lo deposita. El HDL toma este colesterol y lo transporta desde los tejidos periféricos de regreso al hígado donde es transformado en ácidos biliares y eliminado por el intestino (el ciclo reverso del colesterol) (253, 254). Una baja de HDL disminuye el ciclo reverso del colesterol y el mismo se acumula en las células. Las células más propensas a acumular colesterol son los macrófagos de las paredes arteriales que se transforman en células espumosas que son parte de la placa aterosclerótica.

De esta forma se explica como el hígado graso y/o la resistencia a la insulina llevan a dislipidemia y aterosclerosis. De hecho hasta el 50% de pacientes con NAFLD tienen aterosclerosis significativa (255), la cual no solo es exclusiva de la hipercolesterolemia. En varios estudios de ecosonografía de carótida en distintas poblaciones, se encontró que los pacientes con NAFLD tienen un aumento del grosor de la íntima de la carótida (medida por ultrasonido) que varía entre el 13% al 30% (255, 256, 257) con relación a controles (es decir, las placas ateromatosas de pacientes con NAFLD son más gruesas que lo normal). Esto explica la razón por la que los pacientes con hígado graso tienen más riesgo de padecer infartos cerebrales o cardíacos, de ahí que la recomendación actual sea realizar una ecografía de carótida en pacientes con NAFLD para descubrir posibles riesgos de insuficiencia cerebral.

La **figura # 20** resume el mecanismo por el cual el NAFLD lleva a dislipidemia y aterosclerosis.

## Producción de Dislipidemia en La Resistencia a la Insulina



**FIGURA 20.-** La resistencia a la insulina aumenta: 1) la lipogénesis de novo en el hígado 2) en casos de hiperinsulinismo o exceso de glucosa, propios de la resistencia a la insulina, se aumentan los niveles de los factores de transcripción lo que aumenta también la lipogénesis 3) por lo tanto se aumenta la producción de VLDL. 4) La VLDL se transforma finalmente en sd LDL que es aterogénica 5) paralelamente la VLDL puede intercambiar triglicéridos por colesterol con las HDL por medio de la enzima CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) y las transforma en HDL densas que son metabolizadas en el hígado. Se produce así: hipertrigliceridemia (aumento VLDL) y baja de HDL. Esta es la dislipidemia típica del NAFLD/resistencia a la insulina. Por otro lado 6) la baja de HDL bloquea el ciclo reverso del colesterol y se produce aterosclerosis. En condiciones normales la HDL lleva el colesterol de la periferie al hígado donde se elimina 7) por la bilis.

## D) DESARROLLO DE DIABETES TIPO 2

El aumento de los ácidos grasos (AGs) en sangre y el estrés oxidativo característicos de la resistencia a la insulina (258, 259) afectan las células beta del páncreas e inician un proceso denominado lipotoxicidad (260).

Se ha observado que el nivel de producción de la enzima superóxido dismutasa es menor en las células beta con relación a otras células y por lo tanto éstas son especialmente sensibles a los radicales libres. Un aumento en la producción de RLs como consecuencia del exceso de AGs, no puede ser neutralizado por las células beta desencadenándose el mecanismo de apoptosis (189). Por otro lado, el aumento de AGs, *per se* incrementa la síntesis de un fosfolípido especial llamado ceramida. La ceramida activa por otro mecanismo el programa apoptótico y la célula se destruye (189). Las células beta son especialmente sensibles a este proceso que se ha denominado “muerte celular desencadenada por lípidos”, lipoapoptosis o glucolipoapoptosis porque se ha demostrado que el exceso de glucosa también participa en el mismo (261). De esta forma, la resistencia a la insulina induce la lipoapoptosis de las células beta y como consecuencia se reduce su masa celular en el páncreas produciéndose diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Este mecanismo ocurre independientemente del grado de producción de insulina (261) y por lo tanto el concepto de que las células beta se “queman” y “mueren” por producir un exceso de insulina, no es del todo correcto, pues no explicaría cómo se reduce la población de células beta en pacientes que no tienen hiperinsulinismo. La teoría actual de que la lipotoxicidad y los RLs destruyen las células beta parece que se ajusta más a los hechos observados. Este proceso se puede detener con el uso de

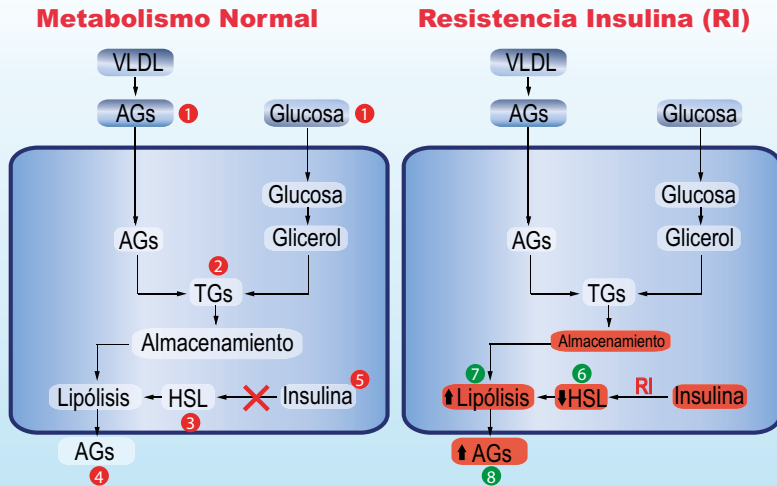
antioxidantes o fármacos que mejoran la resistencia a la insulina para evitar la lipoapoptosis.

A nivel molecular se ha observado que el aumento de glucosa incrementa los niveles de N-acetilglucosamina (el metabolito obligado en casos de hiperglicemia). Esta molécula se une a varios factores de transcripción (por ejemplo, Sp1, p53) y los activa mediante una glicosilación (adición de la N-acetilglucosamina a un aminoácido serina, algo parecido a una fosforilación). Estos factores activados a su vez inducen la síntesis de proteínas apoptóticas y la muerte celular provocando la glucotoxicidad o glucoapoptosis de las células beta (451).

Por el contrario, el mecanismo que opera en la lipoapoptosis es el siguiente: el exceso de ácidos grasos libres provoca el aumento de oxidación de los mismos en el retículo endoplasmático (oxidación  $\omega$ ), lo cual es fuente de ácidos dicarboxílicos que alteran la permeabilidad de las membranas de los lisosomas lo que permite el escape de una enzima llamada catepsina que a su vez produce proteólisis de las proteínas citoplasmáticas y muerte celular (14, 142). Es de resaltar el papel tóxico que tienen los ácidos grasos libres sobre el páncreas pues están presentes en todos los mecanismos de lipoapoptosis ya sea a través de la formación de ceramidas, generación de RLs o la  $\omega$  oxidación.

¿De dónde proviene este exceso de ácidos grasos libres?, del aumento de lipólisis periférica ocasionada por la resistencia a la insulina/hígado graso. Los acontecimientos moleculares que llevan al aumento de lipólisis en el adipocito se resumen en **figura # 21**.

## CONSECUENCIAS METABÓLICAS DE LA INSULINA Y LA RESISTENCIA A LA MISMA EN LOS ADIPOCITOS



**FIGURA 21.-** 1) En condiciones normales tanto los ácidos grasos (AGs) transportados por las VLDL como la glucosa alcanzan el tejido adiposo. 2) La glucosa produce glicerol y conjuntamente con los AGs forman triglicéridos (TGs), los cuales son degradados nuevamente por una enzima 3) llamada lipasa sensible a las hormonas (HSL-hormone sensible lipasa-) para producir AGs que pasan 4) a la sangre. Este último proceso se llama lipólisis. La función de la insulina en los adipocitos es 5) bloquear la HSL y por tanto disminuir la lipólisis y consecuentemente la liberación de AGs hacia la circulación. En casos de resistencia a la insulina, 6) se desbloquea la HSL, lo cual 7) aumenta la lipólisis y 8) los niveles de AGs que pasan a la sangre se elevan. Cuando este exceso de AGs alcanza el hígado vía circulación arterial se deposita en las células y se contribuye a la esteatosis.

## E) DESARROLLO DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y COMIENZO DE LA FORMACIÓN DE LA PLACA ATEROMATOSA

El endotelio arterial no solamente tiene como función recubrir las paredes de los vasos sanguíneos sino que se considera ahora un

órgano endócrino porque secreta una serie de sustancias como el óxido nítrico (ON), endotelina, factores de crecimiento, moléculas de adhesión, prostaglandinas, etc. La principal sustancia secretada es el ON, la cual cumple funciones vasodilatadoras, antitrombóticas y de antiagregación plaquetaria (262). Es fácil inferir entonces que una disminución en su concentración producirá los efectos contrarios.

El principal factor que disminuye la concentración de ON es el superóxido ( $O_2^{\bullet}$ ). El superóxido puede reaccionar químicamente con dos sustancias 1) la enzima superóxido dismutasa (SOD) y 2) con el ON, con afinidades similares, es decir no existe preferencia entre una y otra reacción.

Fisiológicamente la SOD está en concentraciones tales que es capaz de neutralizar todo el  $O_2^{\bullet}$  producido y funciona como una barrera protectora. Sin embargo, un exceso de  $O_2^{\bullet}$ , como ocurre en casos de estrés oxidativo sistémico, escapa de la acción protectora de la SOD y alcanza el ON generando peroxinitrito (ONNO) el cual es un radical libre sin las funciones del ON. Por lo tanto, un aumento de  $O_2^{\bullet}$ , disminuye el ON y se reducen sus acciones fisiológicas generándose vasoconstricción, aumento de la agregación plaquetaria y tendencia a la formación de coágulos. A este colapso en la función endotelial se lo define como disfunción endotelial (184) y se cree es la principal causa de hipertensión, inicio de la placa aterosclerótica y trombosis (263). Todos estos factores contribuyen en la producción de enfermedad arterial periférica (desde insuficiencia circulatoria leve hasta gangrena) y explica el hecho de que el 59.8% de pacientes con enfermedad arterial periférica padecen de resistencia a la insulina (264). Dada la fuerte correlación de resistencia a la insulina e hígado graso se puede afirmar que el mismo es factor de riesgo de la insuficiencia periférica.

Para cerrar este círculo vicioso la hipertensión aumenta el llamado “estrés de estiramiento” en las paredes de las arterias y

este es un estímulo para que las células endoteliales produzcan la enzima NADPH oxidasa (NOX) la cual es una fuente adicional de  $O_2^{\bullet}$  lo que profundiza la disfunción endotelial (263).

El exceso de  $O_2^{\bullet}$  por otro lado bloquea también la enzima ON sintetasa de tal manera que finalmente no solo que se inactiva el ON ya sintetizado sino que se evita su formación. La coenzima Q10, siendo parte de la cadena transportadora de electrones en la mitocondria y un antioxidante puede minimizar o neutralizar la producción de  $O_2^{\bullet}$  en las mitocondrias, puede bloquear otros radicales libres y ayuda a combatir la disfunción endotelial y a conservar los valores normales de ON (265).

Finalmente, la insulina aumenta normalmente la síntesis de óxido nítrico sintetasa (ONS). En los estados de resistencia a la insulina que caracterizan al hígado graso no alcohólico, la ONS disminuye su concentración y contribuye así a la producción de disfunción endotelial (262).

## **F) ESTADOS PROCOAGULANTES, PROTROMBÓTICOS Y PROINFLAMATORIOS**

Los adipocitos viscerales y las células de Kupffer activadas del hígado graso son fuente de grandes cantidades de IL-6, el cual activa los genes que producen las proteínas de fase aguda en los hepatocitos (266) y como consecuencia hay un aumento de síntesis y de los niveles plasmáticos de: PCR (proteína C reactiva), factores de coagulación como el PAI (Plasminógeno Activator Inhibitor) (86), el fibrinógeno que puede llevar a hiperfibrinogenemia (definido como una concentración de fibrinógeno mayor a 350 mg/dl) (267), el factor VII y el factor von Willebrand, entre otras proteínas (268).

La PCR, es un marcador de inflamación aguda o crónica. Una vez que se descarta procesos infecciosos, un valor de PCR

elevado por sobre los 3 mg/L nos hace sospechar procesos inflamatorios subclínicos crónicos. La obesidad intraabdominal, la arterosclerosis o el NASH son tres de esos estados.

La PCR, a su vez, tiene varias acciones deletéreas en el organismo (ver tabla # 14) y contribuye enormemente en la formación de placas ateromatosas, trombos y enfermedad cardiovascular (269).

**TABLA # 14.** Consecuencias del aumento de PCR en el organismo (269). Un aumento sobre 3 mg/L en sangre es un factor de riesgo que lleva a enfermedad cardiovascular por los mecanismos enumerados abajo. (270).

#### ACCIONES DE LA PCR EN SANGRE:

- 1) Aumenta la formación de RLS vía la activación del complemento y el aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias por los monocitos.
- 2) Aumenta la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 (vascular cell adhesión molecule), ICAM-1 (intercelular cell adhesión molecule), E-Selectin (una molécula que adhiere los leucocitos al endotelio) y de MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) y contribuye a la formación de trombosis.
- 3) Colabora en la formación de células espumosas al promover la recaptación de LDL oxidadas pues aumenta la expresión de receptores de LDL (271) y promueve la formación de ateromas.
- 4) Desestabiliza las placas ateromatosas.
- 5) Aumenta la formación de PAI-1.

La función normal del PCR es recubrir patógenos para optimizar su fagocitosis (función de opsonización). Aumenta en procesos infecciosos. Sin embargo, su incremento persistente refleja estados inflamatorios crónicos y es un factor de riesgo cardiovascular.

Aunque no es tema de este libro, sin embargo, es interesante hacer notar que existen muchas infecciones que llevan a un estado inflamatorio crónico como las causadas por Chlamydia



pneumoniae, Helicobacter pylori, Herpes zoster o Bacteroides gingivalis que producen aumento de PCR e incrementan el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. La relación inflamación crónica/PCR explica el por qué muchos estudios han revelado un aumento de riesgo de padecer enfermedad coronaria en pacientes con cuadros tan diversos como gastritis o gingivitis (263)

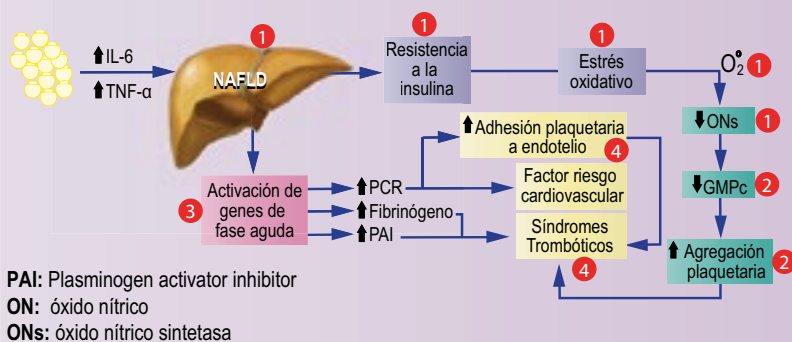
Por otro lado, el aumento de PAI, fibrinógeno y factor VII en el NAFLD generan un estado procoagulante de la sangre (268,272). El PAI, el cual es un inhibidor del plasminógeno, evita la formación de plasmina, su incremento aumenta la capacidad de la sangre de formar coágulos lo que puede derivar en trombosis, insuficiencia circulatoria y enfermedad cardiovascular.

Otro factor cuya secreción está aumentada en el hígado graso y por lo tanto contribuye a establecer el estado procoagulante observado en el NAFLD es el TAFI (Trombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor o inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina) cuyo papel es reducir la fibrinólisis (272).

El aumento de PCR y de los factores de la coagulación o antifibrinolíticos son alteraciones consideradas por algunos autores como componentes adicionales del síndrome metabólico y representan factores de riesgo independientes de enfermedad cardiovascular.

Un último comentario merece ser mencionado. Normalmente la insulina aumenta los niveles de GMPC en las plaquetas vía la activación de la oxido nítrico sintetasa, lo cual atenúa la liberación de calcio de sus depósitos intracelulares y produce un efecto antiagregante plaquetario. En estados de resistencia a la insulina disminuye esta función y se genera una hiperreactividad de las plaquetas a diferentes estímulos (como ADP) y por tanto existe mayor propensión a la agregación plaquetaria y la formación de trombos (273). La **figura # 22** nos explica cómo el NAFLD lleva a estados procoagulantes y enfermedades trombóticas.

## PRODUCCIÓN DE ESTADOS PROCOAGULANTES E INFLAMATORIOS EN NAFLD



**FIGURA 22.-** 1) El NAFLD lleva a resistencia a la insulina la cual produce estrés oxidativo y exceso de producción de superóxido. El superóxido reduce la producción de ON. 2) Su reducción baja el GMPc en plaquetas y por tanto aumenta la agregación plaquetaria. Por otro lado 3) el aumento de TNF- $\alpha$  e IL-6 que van del tejido adiposo intraabdominal hipertrofiado via circulación portal al hígado activan los genes de las proteínas de fase aguda como el PCR, fibrinógeno y PAI. 4) Estos factores aumentan la formación de trombos y la tendencia a la formación de coágulos sanguíneos. Se produce así un estado con alto riesgo de producción de enfermedades trombóticas. El PCR aumentado a su vez es un marcador de inflamación crónica (como la aterosclerosis) y promueve la formación de ateromas.

## G) SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El 50% de pacientes con resistencia a la insulina desarrollan un hiperinsulinismo compensatorio el cual es un signo presente en el 60% de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (274, 275).

El hiperinsulinismo lleva a síndrome de ovario poliquístico debido a que la insulina aumenta la síntesis de andrógenos en el ovario y disminuye la producción de la SHBG (Sex Hormone Binding Protein) que es la proteína que transporta la testosterona. Al reducirse la concentración de esta proteína se aumenta la

testosterona libre en sangre (276). El hiperandrogenismo resultante a su vez produce anovulación, alteraciones en la menstruación, cambio de voz, acné, hirsutismo y quistes en el ovario (277).

Algunos estudios han demostrado que la reducción farmacológica de los niveles aumentados de insulina redujo la hiperandrogenemia y restauró la ovulación. Por el contrario la reducción de andrógenos por agonistas de la GnRH o antiandrógenos no redujo el hiperinsulinismo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico como se hubiera esperado si es que el exceso de andrógenos produjera hiperinsulinismo. Esto confirma que el hiperinsulinismo produce hiperandrogenemia y no viceversa y es la causa primaria que desencadena ovario poliquístico (276). Ver **figura # 23**

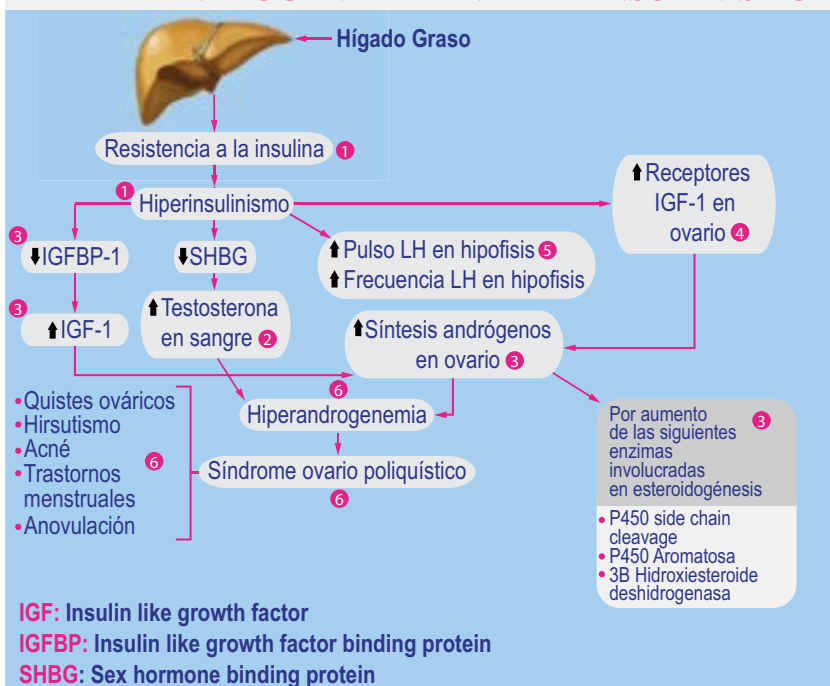
Se observa entonces una relación directa entre resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico. Hay que recalcar que no todas las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen hiperinsulinismo, por lo que existen otras etiologías de este síndrome a más del hiperinsulinismo.

## H) SÍNDROME METABÓLICO

Se denomina síndrome metabólico al conjunto de factores de riesgo que aumenta la probabilidad de que el paciente desarrolle enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, infarto cerebral, insuficiencia arterial periférica) (278).

La OMS introdujo por primera vez este término en 1998 y definió la presencia de los factores de riesgo requeridos para diagnosticar síndrome metabólico. En el 2001 el National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III

## PRODUCCIÓN DE OVARIO POLIQUÍSTICO E HIPERANDROGENEMIA EN HIPERINSULINISMO



**FIGURA 23.-** 1) El NAFLD/resistencia a la insulina pueden provocar hiperinsulinismo secundario. El aumento de insulina puede 2) aumentar los niveles de testosterona 3) la síntesis de andrógenos, vía aumento del IGF (insulin like growth factor) o 4) vía aumento de los receptores de IGF en ovario y 5) aumentar el pulso de LH en hipófisis. 6) Todo esto produce hiperandrogenismo lo cual lleva al síndrome del ovario poliquístico.

propuso una definición simple requiriendo 3 de 5 factores de riesgo (ver tabla # 15). Estos criterios se actualizaron en el 2005 por la International Diabetes Federation y son los que junto con los criterios de la OMS son los más usados al momento (279).

La prevalencia de este síndrome varía según las poblaciones y según los criterios escogidos para el diagnóstico y van desde 8% en la India hasta el 43% en Iran (280), 31% en

Asia (277) o 40% en ancianos del Ecuador (467). En Estados Unidos usando los criterios de la NCEP/ATP III se calcula en 34.4% (278)

Los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico según diferentes entidades se presentan en la **TABLA # 15** (279, 281, 282).

**TABLA # 15.** Criterios diagnósticos de síndrome metabólico según diferentes instituciones

	NCEP/ATP III	IDF	AHA
Definición de SM	3 de los 5 criterios	Aumento de la cintura + 2 de los otros criterios	3 de los 5 criterios
Obesidad abdominal (hombres/mujeres)	Cintura >102/88 cm	Cintura >102/88 cm	Cintura >102/88 cm
Triglicéridos	Sobre 150 mg/100 ml	Sobre 150 mg/100 ml	Sobre 150 mg/100 ml
HDL (hombres/mujeres)	Menor a (40 mg/100 ml ó 50 mg/100 ml)	Menor a (40 mg/100 ml ó 50 mg/100 ml)	Menor a (40 mg/100 ml ó 50 mg/100 ml)
Hipertensión	≥130/≥85 mm Hg	≥130/≥85 mm Hg	≥130/≥85 mm Hg
Glucosa en ayuno	> 100 mg/100 ml	> 100 mg/100 ml	> 100 mg/100 ml

**NCEP/ATP III:** National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III

**IDF:** International Diabetes Federation

**AHA:** American Heart Association

Según la OMS, un trastorno del metabolismo de la glucosa expresado como alguno de estos factores: la intolerancia a la glucosa en ayuno (sobre 110/mg/100ml) o la diabetes o la resistencia a la insulina (HOMA-IR sobre 2.5). A lo cual se suma dos de los siguientes factores, definen el síndrome metabólico:

- 1) Sobrepeso medido por el Índice de Masa Corporal (IMC) sobre 30 o aumento del índice cintura/cadera (sobre 0.85cm en mujeres, sobre 0.90cm en hombres).
- 2) Triglicéridos sobre 150mg/100ml.
- 3) HDL menor a 35mg/100ml en hombres ó 39mg/100ml en mujeres.
- 4) Hipertensión (sobre 140/90mm de Hg)
- 5) Microalbuminuria mayor a 30mg/g de creatinina.

La microalbuminuria tiene fuerte correlación con la resistencia a la insulina (283) y es considerada como marcador de enfermedad cardiovascular, de ahí que del 20% al 38% de pacientes con síndrome metabólico tienen microalbuminuria (284, 285) y es lo que justifica su inclusión como componente de este síndrome, según criterio de la OMS (285).

Los pacientes con NAFLD tienen 3.6 veces más probabilidades de desarrollar microalbuminuria (286), mientras que los pacientes con valores elevados del test HOMA-IR tienen entre 4 a 5 veces más probabilidades de desarrollar microalbuminuria (283). Es probable que la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo jueguen un papel importante en su producción ya que se considera que la pérdida de albúmina por la orina refleja una disfunción endotelial expresada en el glomérulo. La disfunción endotelial lleva posteriormente a enfermedad cardiovascular como se describió anteriormente. La microalbuminuria puede predecir o reflejar ya un daño renal existente, una explicación más amplia sobre su significado clínico se da en el recuadro # 2.

**RECUADRO # 2:** La microalbuminuria y el daño renal de la glomerulopatía relacionada con la obesidad.

La microalbuminuria del síndrome metabólico puede ser también el primer síntoma del daño renal que puede afectar

a algunos obesos y que se la conoce como glomerulopatía relacionada con la obesidad, una causa independiente de enfermedad renal crónica que puede revertirse con una reducción de peso (474) y que a la biopsia se presenta como glomerulomegalia (100% de casos), glomeruloesclerosis focal (80% de casos) y aumento de matriz mesangial (45% de casos). La glomerulomegalia es la característica que distingue esta entidad de otras como la glomeruloesclerosis idiopática y otras enfermedades renales (469). La glomerulopatía relacionada con la obesidad es progresiva y puede llegar hasta la insuficiencia renal (287), de ahí la importancia de valorar la microalbuminuria como señal de alerta de daño renal en el contexto del síndrome metabólico, obesidad o hígado graso. La asociación entre síndrome metabólico y esta enfermedad crónica renal es tan estrecha que mientras más componentes del síndrome metabólico existan es más probable que exista afectación renal (402).

La glomerulopatía relacionada con la obesidad y resistencia a la insulina ha aumentado en incidencia al menos 10 veces pasando del 0.2% de personas obesas en 1996 al 2% en el 2000 como se reportó en un estudio en 6818 personas a las que se hizo biopsia renal (470). En otra serie de pacientes se reportó una incidencia del 1% en personas con  $IMC > 28$  (471). En otro estudio en 75.000 personas la glomerulopatía relacionada con la obesidad aumentó el riesgo de enfermedad renal terminal o muerte por daño renal independientemente de otros factores en 2 a 7 veces (469).

El peligro de la glomerulopatía de la obesidad es que se desarrolla silenciosamente hasta que el riñón está gravemente afectado. Solo el 40% de pacientes presentan microalbuminuria y apenas el 4% macroalbuminuria. Es decir con una prueba de tira de orina es posible no diagnosticar esta patología en el 96% de veces (469).

Los mecanismos que

causan el daño renal en la glomerulopatía de la obesidad son en su mayor parte relacionados con resistencia a la insulina, estrés oxidativo e hiperplasia del tejido adiposo intraabdominal. Varios estudios han reportado que medidas que mejoran la resistencia a la insulina (472, 475) o cualquiera de los otros dos factores reducen la microalbuminuria (473, 476).

Los mecanismos implicados son los siguientes: la resistencia a la insulina puede provocar hiperinsulinemia compensatoria y estrés oxidativo. Por su parte, la hiperinsulinemia puede causar: 1) una sobreactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (que produce aumento de la presión intraglomerular), 2) incremento de la proliferación de las células mesangiales y de la producción de las proteínas de la matriz extracelular y 3) estimulación de la expresión del TGF- $\alpha$  lo que aumenta la fibrosis. Por otro lado, el estrés oxidativo puede comprometer la estructura de

las proteínas de la membrana basal glomerular y desencadenar un efecto inflamatorio glomerular (469, 477). En este sentido, muchos estudios han reportado una elevación en los niveles de los marcadores de estrés oxidativo (isoprostanos) e inflamación (PCR, IL-6) en pacientes con diferentes enfermedades renales (478).

Al analizar la fisiopatología del daño renal que ocurre en la glomerulopatía relacionada con la obesidad, nuevamente encontramos a dos de los factores que han sido mencionados constantemente en esta obra: resistencia a la insulina y estrés oxidativo. Dado que estos dos factores son principalmente derivados del NAFLD habría que especular hasta qué grado este trastorno colabora en el daño renal de la obesidad.

Por lo tanto la evaluación de la microalbuminuria es indispensable en todo paciente con NAFLD/resistencia a la insulina, pues la misma, con relación a los otros componentes del síndrome metabóli-



co, confiere el mayor riesgo de muerte cardiovascular (479, 480).

Los tratamientos que se han sugerido para la glomerulopatía relacionada con la obesidad incluyen la reducción de peso, sensibilizadores de la insulina, antioxidantes, inhibidores del sistema renina angiotensina y bloqueadores de

la aldosterona. Es importante recalcar que si se considera el mecanismo fisiopatológico, lo más importante es reducir la resistencia a la insulina/hiperinsulinismo/estrés oxidativo, pues el hiperinsulinismo *per se* puede provocar obesidad de difícil tratamiento o hipertensión que empeora el daño renal (479).

Existen otras entidades, a más del NAFLD, que se consideran factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Algunos de ellos, según el NCEP/ATP III, son: diabetes tipo 2 antes de los 60 años , familiares de diabéticos en primer grado, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, proteína C reactiva > 3 mg/L, intolerancia a la glucosa en ayuno y elevación de apo B (287). A estos pacientes hay que prestarles especial atención en sus evaluaciones médicas periódicas buscando señales de posibles complicaciones cardiovasculares o renales y además se recomienda el tratamiento profiláctico para evitar la resistencia a la insulina o el apareamiento de NAFLD.

Como se puede apreciar, cuatro componentes del síndrome metabólico (diabetes, hipertensión, aumento de triglicéridos y baja de HDL) son producidos por la resistencia a la insulina iniciada por el hígado graso. De allí que este último sea considerado como el centro generador de componentes del síndrome metabólico, de enfermedad cardiovascular y otros trastornos.

## **I) HIPERINSULINISMO E HÍGADO GRASO COMO FACTORES DE RIESGO PARA HIPERTROFIA PROSTÁTICA Y ALGUNOS TIPOS DE CÁNCER.**

Estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo para el apareamiento de ciertos tipos de cáncer como el de mama en pacientes postmenopáusicas, endometrio, el de colon, próstata y páncreas está aumentado en personas con hiperinsulinismo u obesidad cuando se los compara con controles (288). Una serie de pacientes demostró que la posibilidad de padecer cáncer de colon en pacientes con hiperinsulinemia u obesidad fue de 1.41 a 2.43 más veces que en relación a controles (289,290), para el cáncer de mama fue de 1.5 veces mayor, (con una probabilidad de  $p < 0.001$  (290) en ambos casos). Igualmente la hipertrofia prostática fue más frecuente en pacientes con hiperinsulinismo.

El mecanismo que relaciona estos hechos es el aumento de IGF-1 (Insulin-like Growth Factor) (288, 291). Este factor de crecimiento (antes llamado somatomedina) es sintetizado principalmente en el hígado y al pasar a la circulación general aumenta la proliferación celular, la mitosis e inhibe la apoptosis celular (292). Su producción es estimulada por la hormona de crecimiento o la insulina (293). En casos de hiperinsulinismo, el IGF-1 aumenta su concentración en sangre y se aumenta el riesgo de producir hipertrofia prostática o cáncer (294). De hecho, varios estudios han demostrado que los pacientes con hipertrofia prostática tienen elevados sus valores de IGF-1 el cual promueve el crecimiento de las células prostáticas. Adicionalmente el PSA (Prostate-Specific Antigen) está identificado como una proteasa de la proteína que liga el IGF-1, de tal manera que su aumento se traduce en un aumento de IGF-1 libre y consecuentemente en

hipertrofia prostática (294, 295, 296). Como los niveles de IGF-1 aumentan en respuesta a la insulina, nos encontramos con la siguiente cadena de acontecimientos: hígado graso → resistencia a la insulina → hiperinsulinismo → aumento de IGF-1 → hipertrofia prostática (393).

## **J) RIESGO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PACIENTES CON NAFLD**

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha definido como una reducción significativa en el filtrado glomerular renal (menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o evidencia de anormalidades estructurales (por biopsia) o funcionales del riñón (proteinuria franca). Muchos investigadores han evaluado la prevalencia de la ERC en pacientes con NAFLD. En un estudio en 2.000 pacientes la ERC fue mayor en pacientes con NAFLD diagnosticado con ultrasonido que en personas sin NAFLD (15% vs 9%,  $p < 0.001$ ), independientemente de otros factores (483).

En otro estudio, en 1.361 pacientes con intolerancia a la glucosa a quienes se diagnosticó NAFLD con ultrasonido, la incidencia de microalbuminuria fue del 19% en comparación con pacientes que no presentaban NAFLD (6.3%) independientemente de otros factores. En otra serie de pacientes con NAFLD y enzimas hepáticas elevadas (ALT mayor a 40UI/L), el filtrado glomerular fue menor que en pacientes con ALT menor a 40UI/L. En otro estudio clínico se reportó que el filtrado glomerular se redujo en relación inversamente proporcional a la gravedad del NASH (desde 82 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en estadio 1 de NASH hasta 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en estadio 3) independientemente del IMC, edad, circunferencia de la cintura y triglicéridos (483).

Por otro lado, algunos estudios prospectivos han demostrado que los pacientes con NAFLD sin daño renal tienen aumentado el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica en el futuro. En una serie de 1.760 pacientes diabéticos que se siguieron por 6.5 años y que no tenían ERC, se encontró que los pacientes que padecían de NAFLD valorado por ultrasonido desarrollaban más frecuentemente enfermedad renal crónica (adjusted hazard ratio= 1.49) independientemente de la duración de la diabetes y la hemoglobina glicosilada (484). En otro estudio en 8.329 hombres saludables sin diabetes y con función renal normal, en un seguimiento a 3.2 años, los pacientes con NAFLD desarrollaron más frecuentemente enfermedad crónica renal (riesgo relativo = 1.55) independientemente de otros factores como edad, triglicéridos y HDL (485)

La relación entre NAFLD y enfermedad renal crónica no es entonces coincidencia. El mecanismo molecular que explica esta relación es la siguiente. El hígado con esteatosis o esteatohepatitis produce TNF- $\alpha$ , IL-6 y angiotensina II entre otras sustancias. La fuente de estas sustancias son los hepatocitos, las células Kupffer y las células estelares activadas. Esto conduce a la producción de resistencia a la insulina y especialmente aumento de los niveles de angiotensina II circulante.

La producción de angiotensina II hepática se debe a que el parénquima de un hígado con NAFLD (al igual que el tejido adiposo hipertrofiado) tiene la capacidad de sintetizar todas las enzimas del sistema renina-angiotensina (renina, angiotensinógeno y enzima convertora) por lo tanto, independientemente de otros factores, se produce angiotensina II.

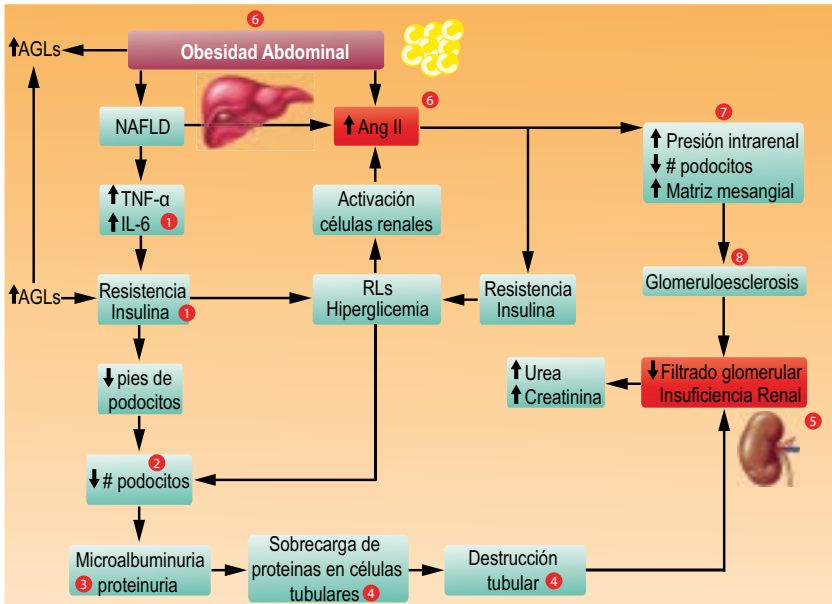
La insulina mantiene la integridad y funcionamiento de los podocitos (las células encargadas de evitar la filtración de proteínas en el glomérulo) y sus prolongaciones (pies) a nivel renal (486). La resistencia a la insulina produce disfunción de

los podocitos renales lo cual lleva a proteinuria (487). Igualmente la resistencia a la insulina o su consecuencia, la hiperglicemia, producen una disminución del número de podocitos por aumento de su apoptosis (488, 489). Los podocitos son importantes para el funcionamiento del riñón y su disminución produce daño renal. Se entiende entonces el por qué la microalbuminuria es el primer síntoma de daño renal como resultado de resistencia a la insulina que a su vez es un factor de riesgo cardiovascular.

Por otro lado, la hiperglicemia puede activar también el sistema renina-angiotensina en los podocitos, células renales y células mesangiales aumentando los niveles de angiotensina II intrarenalmente (490, 491) sumándose esto a la acción de la angiotensina II proveniente del hígado y el tejido adiposo.

La angiotensina II aumenta la resistencia vascular renal, baja el flujo sanguíneo y aumenta el depósito de matriz extracelular en el mesangio colaborando así en el daño renal (492). Ver **figura # 24**. Con la disfunción de los podocitos se produce un exceso de proteínas que llegan al túbulo proximal lo que representa una sobrecarga que daña las células de los túbulos renales vía goteo de enzimas lisosómicas al interior de estas células (los lisosomas al tratar de digerir el exceso de proteínas, vierten sus enzimas proteolíticas al citoplasma) (493, 500). Finalmente el depósito de matriz extracelular y el daño de los túbulos renales se manifiestan en una reducción del filtrado glomerular y formación de orina.

De la fisiopatología mencionada se entiende el por qué los sensibilizadores de la insulina o los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II mejoran o revierten la proteinuria o la microalbuminuria.



**FIGURA 24.-** La obesidad abdominal lleva a NAFLD. 1) El NAFLD aumenta la síntesis de TNF- $\alpha$  e IL-6 lo cual lleva a resistencia a la insulina. La insulina es importante para el funcionamiento de los podocitos, 2) la resistencia a la insulina disminuye el número de los podocitos lo que provoca 3) microalbuminuria 4) a su vez la microalbuminuria es una sobrecarga para las células tubulares renales lo que produce su destrucción que lleva a 5) insuficiencia renal. Por otro lado, 6) el tejido adiposo abdominal y el hígado graso son fuentes de angiotensina II (Ang II) que produce 7) alteraciones a nivel renal llevando a 8) glomerulosclerosis e insuficiencia renal. AGLs: ácidos grasos libres. RLs: Radicales Libres

### **K) ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, CÁLCULOS BILIARES, HIPERURICEMIA Y CÁLCULOS RENALES.**

Recientes estudios han mostrado un vínculo entre NAFLD, NASH, resistencia a la insulina, la enfermedad de Alzheimer y neurodegeneración (297). Probablemente se deba a que la resistencia a la insulina produce estrés oxidativo y aumento de ceramidas (secundario a un exceso de ácidos grasos libres).

Las ceramidas cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica y activan las vías de apoptosis en las neuronas. De esta forma, la resistencia cerebral a la insulina conjuntamente con el aumento de radicales libres y el tráfico de ceramidas al SNC producen neurodegeneración y colaboran en la génesis de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con hígado graso (298).

El NAFLD también está relacionado con la producción de cálculos biliares de colesterol (299) lo que se ha puesto en evidencia a través de estudios epidemiológicos. Uno de esos estudios demostró que aún las personas no obesas y no diabéticas, pero con resistencia a la insulina tenían un aumento del riesgo de desarrollar cálculos biliares en un 50% (considerando el test HOMA sobre el percentil 75) (300). El mecanismo de producción de cálculos biliares parece que está relacionado con el aumento en sangre de ácidos grasos libres que existe en la resistencia a la insulina, los cuales alcanzan el hígado y fomentan la producción de colesterol (301) vía activación del SREBP.

Otro factor que contribuye en esta patogénesis es el factor de transcripción LXR (Liver X Receptor). Este factor que en condiciones normales es activado por la insulina aumenta la síntesis de ácidos biliares y baja la concentración de colesterol. En casos de resistencia a la insulina se disminuye la síntesis de ácidos biliares y se incrementa la concentración de colesterol en la bilis produciéndose un ambiente litogénico que lleva a la producción de cálculos biliares (403, 404).

Finalmente, se ha observado una relación directamente proporcional entre la gravedad de la esteatosis y los niveles del ácido úrico en plasma lo que sugiere un vínculo patológico entre los dos, posiblemente a través de la resistencia a la insulina (302). La hiperuricemia se considera por algunos autores como otro componente del síndrome metabólico (303) y factor de riesgo cardiovascular, siendo su relación tal que, mientras más componentes del síndrome metabólico se presenten, mayor serán los niveles plasmáticos de ácido úrico (279).

El mecanismo que explica esta asociación es el siguiente:

se conoce que la resistencia a la insulina o el hígado graso pueden producir hiperinsulinismo el cual a su vez causa aumento de la absorción de sodio en el riñón ya sea por acción directa sobre la proteína transportadora de sodio o indirectamente por incremento del tono simpático y el sistema renina angiotensina (82).

Como consecuencia del aumento de absorción de sodio en el riñón, se incrementa paralelamente la absorción de ácido úrico por lo cual se puede encontrar hiperuricemia en pacientes con resistencia a la insulina o hígado graso. La hiperuricemia puede a su vez llevar a gota o cálculos renales.

Otro factor que predispone a los cálculos renales es el pH de la orina. En pacientes con resistencia a la insulina se ha observado que se reduce la producción de amonio en los túbulos renales. El amonio es un buffer que alcaliniza la orina, su disminución acidifica la orina y se crea el ambiente adecuado para que se produzcan cálculos mixtos de ácido úrico/oxalato (401). El pH urinario bajo se considera por algunos autores como una nueva característica del síndrome metabólico (402).

## **LA EVOLUCIÓN MORTAL: DE HÍGADO GRASO A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y OTRAS COMPLICACIONES**

La historia natural de un hígado graso que termina en enfermedad cardiovascular y muerte se desarrolla en varias etapas. Es una escalera de acontecimientos donde un hecho lleva a otro y así sucesivamente hasta que se produce un desenlace mortal para el paciente. No es coincidencia que el NAFLD sea considerado factor de riesgo cardiovascular.

Todo comienza con la obesidad intraabdominal que desencadena resistencia hepática a la insulina la cual lleva a hígado graso, lo cual produce resistencia periférica a la insulina.



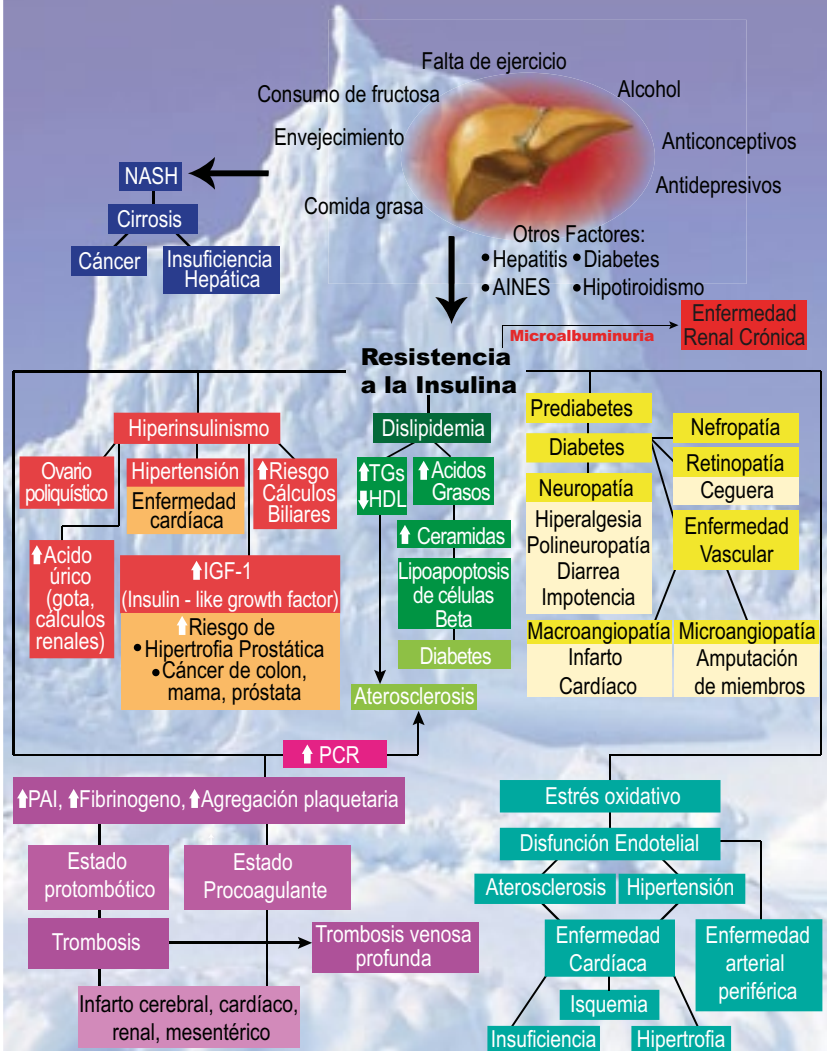
La resistencia periférica a la insulina puede provocar hiperinsulinismo, estrés oxidativo y aumento de ácidos grasos libres.

- El hiperinsulinismo lleva a síndrome de ovario poliquístico, hipertensión y obesidad. La obesidad puede llevar a daño renal o a hipertensión. La hipertensión puede ser origen de insuficiencia cardíaca, infarto, hipertrofia ventricular, arritmias cardíacas
- El estrés oxidativo puede llevar a disfunción endotelial la que a su vez puede llevar a hipertensión, enfermedades tromboticas, insuficiencia vascular periférica, aterosclerosis. La aterosclerosis puede llevar a su vez a enfermedad coronaria, insuficiencia vascular cerebral, ataques isquémicos cerebrales transitorios, infarto cerebral, etc.
- El aumento de ácidos grasos libres puede causar lipoapoptosis en las células beta lo que termina en diabetes. La diabetes a su vez se complica con neuropatía, retinopatía (ceguera), nefropatía (insuficiencia renal), microangiopatía (insuficiencia arterial periférica) y macroangiopatía y esta última se puede complicar con infarto cardíaco, mesentérico o cerebral.

De esta manera dos acontecimientos que parecen no tener relación 1) el NAFLD y 2) la enfermedad cardiovascular o la diabetes, están totalmente relacionados a través de un eslabón: la resistencia a la insulina.

La **figura # 25** resume el mecanismo fisiopatológico de las principales complicaciones del NAFLD.

## Historia Natural del Hígado Graso



**FIGURA 25.-** El "largo camino" hacia una insuficiencia renal, ceguera, infarto cardíaco o amputación de un miembro puede comenzar en el Hígado Graso. El presente gráfico resume la fisiopatología de estas complicaciones.

## RESISTENCIA PARCIAL A LA INSULINA

Es importante aquí aclarar un hecho que puede parecer paradójico. ¿Cómo es posible que un paciente resistente a la insulina en hígado, músculo o tejido adiposo tenga sensibilidad normal a la misma en el sistema nervioso central (391), endotelio o el riñón?. Como se ha descrito en las secciones anteriores, éste es el mecanismo que explica la hipertensión o la hiperuricemia producida por el hiperinsulinismo (resistencia a la insulina en hígado pero sensibilidad normal a la misma en SNC y riñón).

La respuesta es sencilla, radica en que la insulina puede activar dos vías enzimáticas paralelas. La una es a través de sus proteínas adaptadoras IRS-1, IRS-2 que controlan el metabolismo de los lípidos y glucosa (304, 305) y la otra a través de otro tipo de proteína adaptadora llamada Shc que a su vez activa un grupo de enzimas llamadas en conjunto MAPKs (Mitogen Activated Protein Kinasas) (399). Esta segunda vía se mantiene activa en endotelio y otras células aún cuando la vía del IRS esté bloqueada (242, 306) debido a que la fosforilación atípica que bloquea el receptor de la insulina en la vía de las IRSs solo bloquea parcialmente la vía MAPK (307). Esto último es el resultado de que el Shc tiene mayor afinidad por el receptor de la insulina que las IRSs y por tanto esta vía se mantiene funcionando aún cuando la otra se bloquee. Por este mecanismo se explica que en casos de resistencia a la insulina se baje la síntesis de ON pero se aumente la de endotelina en el endotelio.

Otro mecanismo que explica la resistencia exclusiva a la insulina en unas células es la diferente actividad del IRS-1 o del IRS-2 y sus concentraciones relativas. Por ejemplo, IRS-2 está más concentrado en el SNC y es más fácil de activar por

la insulina que el IRS-1. De tal forma que ante la presencia de hiperinsulinismo pueden coexistir la resistencia a la misma en el músculo (donde predomina el IRS-1) con la hiperactividad simpática en el SNC (245, 308, 309, 310).

En el hígado también existe diferente actividad de cada una de estas vías. Por ejemplo, en caso de una resistencia a la insulina, la vía inhibidora de la gluconeogénesis está bloqueada, pero la vía productora de la lipogénesis *de novo* se conserva intacta, lo que en casos de hiperinsulinismo se traduce en la formación de hígado graso acompañada de hiperglicemia en ayuno. La resistencia parcial a la insulina se explica en este caso porque el factor de transcripción que inhibe la gluconeogénesis (FOXO1) es regulado solo por el IRS-2 el cual es menos afín a las señales que manda la insulina. Por el contrario el SREBP, el factor de transcripción que aumenta la síntesis de lípidos es regulado por el IRS1 y el IRS2. En casos de resistencia a la insulina la vía del FOXO1 disminuye de actividad pero la del SREBP se conserva y se activa la vía de la lipogénesis (400).

El resultado: por un lado, aumento de producción de glucosa por el hígado y por otro, aumento del depósito de grasas e hígado graso (311). Esto explica la siguiente paradoja: en condiciones normales la insulina aumenta la lipogénesis *de novo*, y frena la producción de glucosa por el hígado, sin embargo en caso de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo (en donde se esperaría una baja en la lipogénesis *de novo*) se aumenta más todavía la lipogénesis *de novo* y se pierde el papel frenador sobre la glucosa. La explicación radica en que aún en casos de resistencia a la insulina la vía del SREBP aún responde a las señales de la misma (400).

## CONCLUSIONES

- **Las complicaciones extra-hepáticas del hígado son más frecuentes que las hepáticas.**
- **La resistencia periférica a la insulina valorada por el test HOMA es producida por el NAFLD y origina el síndrome metabólico.**
- **El NAFLD puede llevar a hiperinsulinismo o hipoinsulinismo.**
- **El hiperinsulinismo es causante de algunas complicaciones como: obesidad, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico.**
- **Las complicaciones más frecuentes de NAFLD son los problemas cardiovasculares.**
- **La microalbuminuria es un predictor de enfermedad y muerte cardiovascular.**