

## Artículo de revisión

## Impacto de la dislipidemia en la enfermedad hepática grasa no alcohólica

Santiago-Lagunes L.M. (1), Ríos-Gallardo P.T. (1), Perea-Martínez A. (2), Lara-Campos A.G. (1), González-Valadez A.L. (3), García-Osorio V. (4), Hernández-López M.A. (1), Solís-Aguilar D.C. (3), de la Paz-Morales C. (1), de la Osa-Busto M. (5), Reyes-Gómez U. (5).

(1) Licenciatura en Nutrición, (2) Jefe del Servicio de la Clínica de adolescentes y obesidad, Instituto Nacional de Pediatría, (3) Licenciatura en Psicología, (4) Licenciatura en Trabajo Social, (5) Pediatras Colaboradores Regionales de la Caravana Nacional para la Prevención de la Obesidad y las Enfermedades No Transmisibles. Academia Mexicana de Pediatría.

### Resumen

A nivel global se conoce que el 25% de la población adulta en el mundo presenta Hígado Graso No Alcohólico (HGNA), además se estima que hasta un 30% de los sujetos progresan a Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA), por este motivo desde el año 2004 el número de adultos con complicaciones por esta entidad casi se ha triplicado en EUA y están en espera de un trasplante hepático, siendo la EHNA la segunda indicación más común sólo estando rebasada por el virus de la hepatitis C, estimándose que en los siguientes 10 a 20 años las complicaciones por EHNA serán la primera causa de trasplante hepático. De acuerdo a revisiones sistemáticas recientes y metaanálisis la prevalencia media agrupada de Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA) en niños a partir de estudios en población general se ha encontrado que es del 7.6% y de 34.2% en estudios clínicos en niños con obesidad. En adultos que tenían EHNA aproximadamente del 15 al 20% desarrollaron fibrosis y cirrosis, pero no hay estudios de seguimiento equivalentes a largo plazo en los niños. La prevalencia varía según el método de detección, que puede incluir la medición de alanina aminotransferasa (ALT), imágenes para esteatosis, o la confirmación por biopsia del hígado.

También se conoce que la Dislipidemia tiene una fuerte asociación con el desarrollo de esta enfermedad, en nuestro país 3 de cada 10 mexicanos la padecen. La hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y la dislipidemia mixta también son factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares las cuales están dentro de las primeras cuatro causas de mortalidad en México. Por todo lo anterior es de vital importancia aprender a reconocer esta entidad en sus etapas tempranas y cómo podemos intervenir en cada una de ellas. No obstante la

prevención debe de ser el pilar principal para evitar que esta enfermedad se presente.

**Palabras clave:** Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA), Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA), Obesidad, Dislipidemia.

### Summary

Globally it is known that 25% of the adult population in the world has Non-Alcoholic Fatty Liver (NAFL), and it is estimated that up to 30% of subjects progress to Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH), for this reason since 2004, the number of adults with complications due to this disease almost tripled in the US and are awaiting a liver transplant, with NASH being the second most common indication only being exceeded by the hepatitis C virus, estimating that in the following 10 to 20 years complications due to NASH will be the first cause of liver transplantation. According to recent systematic reviews and meta-analyses, the average pooled prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in children from studies in the general population has been found to be 7.6% and 34.2% in children with obesity from clinical studies. In adults with NASH, approximately 15% to 20% developed fibrosis and cirrhosis, but there are no long-term equivalent follow-up studies in children. The prevalence varies according to the detection method, which may include the measurement of alanine aminotransferase (ALT), images for steatosis, or confirmation by liver biopsy.

It is also known that Dyslipidemia has a strong association with the development of this disease, in our country 3

out of 10 Mexicans suffer from it. Hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and mixed dyslipidemia are also risk factors for cardiovascular diseases which are among the first four causes of mortality in Mexico.

For all the above it is vital to learn to recognize this entity in its early stages and how we can intervene in each of them. However, prevention must be the strongest pillar to prevent this disease from occurring.

**Key words:** Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH), Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Obesity, Dyslipidemia.

## Introducción

Debido a la epidemia de la obesidad en todo el mundo, la EHGNA se ha convertido en uno de los trastornos hepáticos crónicos más prevalentes en niños y adolescentes. La esteatosis simple o hígado graso se produce temprano en EHGNA y pueden progresar a la EHNA, fibrosis y cirrosis con un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular.<sup>1,2</sup>

El hígado es el órgano más grande en el cuerpo, normalmente pesa alrededor de 1,5 kg (aunque esto puede aumentar a más de 10 kg en la cirrosis crónica). Es el principal órgano del metabolismo y la producción de energía; sus otras funciones principales incluyen: producción de bilis, almacenamiento de hierro, vitaminas, oligoelementos, desintoxicación y conversión de productos de desecho para su excreción por los riñones.<sup>3</sup>

El mecanismo por el cual se lesiona al hígado en EHGNA depende de diferentes procesos, en donde el primer paso es un aumento de grasa en el hígado, seguido por múltiples factores adicionales que desencadenan la actividad inflamatoria. Al inicio el EHGNA se caracteriza por la acumulación de triglicéridos hepática y resistencia a la insulina.<sup>2</sup>

La acumulación de grasa hepática se asocia con un aumento en la lipotoxicidad que procede de altos niveles de ácidos grasos libres, colesterol libre y otros metabolitos de lípidos, teniendo como consecuencia la disfunción mitocondrial con el estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno, así como la activación de los mecanismos relacionados con el estrés en el retículo endoplásmico.<sup>2</sup>

La EHGNA comprende un espectro de condiciones asociadas a la grasa en el hígado que pueden resultar en fase terminal de la enfermedad hepática y la necesidad de un trasplante.<sup>2</sup>

## Enfermedad hepática grasa no alcohólica

La EHGNA es una entidad clínico-histopatológica con características que se asemejan a la lesión hepática inducida por el alcohol, sin embargo se produce en pacientes con poco o ningún historial de consumo de esta sustancia. Abarca un espectro histológico que va desde la acumulación de grasa en hepatocitos sin inflamación o fibrosis concomitante (esteatosis hepática simple) hasta esteatosis hepática con un componente necroinflamatorio (esteatohepatitis) que puede o no tener fibrosis asociada. Ahora se reconoce que la EHGNA es la principal causa de cirrosis criptogénica.<sup>4,5</sup>

La patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico no se ha dilucidado completamente. La teoría más ampliamente respaldada implica la resistencia a la insulina como el mecanismo clave que conduce a la esteatosis hepática, y quizás también a la esteatohepatitis. Otros han propuesto que se requiere un segundo paso o una lesión oxidativa adicional para manifestar el componente necroinflamatorio de la esteatohepatitis. El hierro hepático, la leptina, las deficiencias de antioxidantes y las bacterias intestinales se han sugerido como posibles factores de estrés oxidativo.<sup>5</sup>

El hígado es uno de los principales sitios ectópicos, donde los lípidos se acumulan en los sujetos con obesidad. En particular, la acumulación de grasa ectópica se produce cuando se excede la capacidad de almacenamiento de energía del tejido adiposo, lo que lleva a un aumento de los lípidos neto desplazándolos a órganos fuera del tejido adiposo, causando con ello lipotoxicidad y resistencia a la insulina. Se ha encontrado en adultos, niños y adolescentes con hígado graso que además sufren resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión y dislipidemia (triglicéridos altos en plasma y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad [HDL]). Por lo tanto la EHGNA ha surgido como el componente hepático del síndrome metabólico y un fuerte factor de riesgo cardiovascular incluso a una edad muy temprana, evidenciándose en estudios en donde la asocian con aterosclerosis subclínica y alteraciones en la función cardíaca.<sup>2</sup>

**Figura 1.**  
**Conceptos Básicos**

<b>EHGNA (Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica)</b>	Término inclusivo que se refiere al espectro completo de la enfermedad. Indica la infiltración grasa del hígado en ausencia de alcohol significativo, enfermedades genéticas o medicamentos que causan esteatosis. Infiltración grasa > 5% del hígado mediante imágenes, cuantificación directa o estimación histológica.
<b>HGNA (Hígado Graso No Alcohólico)</b>	Esteatosis sin cambios específicos para sugerir esteatohepatitis, con o sin fibrosis.
<b>EHNA Pediátrica (Esteatohepatitis No Alcohólica Pediátrica)</b>	Esteatosis hepática con inflamación, con o sin lesión "de globo" en los hepatocitos (apoptosis) y fibrosis.
<b>EHGNA con Fibrosis</b>	HGNA o EHNA con fibrosis periportal, portal o sinusoidal o en puente.
<b>EHGNA con Cirrosis</b>	Cirrosis en el entorno de EHGNA.

Adaptado de: Vos M, Abrams S, Barlow S, Caprio S, Daniels S, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). JPGN 2017; 64(2).

### El Papel de los Triglicéridos

La acumulación de grasa en el hígado ocurre cuando la tasa de síntesis de triglicéridos hepática excede su tasa de catabolismo. La tasa de síntesis es resultado del aumento en la captura de ácidos grasos en el hígado y su esterificación, así como la lipogénesis de novo de triglicéridos proveniente del metabolismo de hidratos de carbono y proteínas. La tasa de catabolismo depende de la oxidación de ácidos grasos y de la exportación de triglicéridos como lipoproteínas de baja densidad (VLDL).<sup>2</sup>

La esteatosis hepática es una manifestación de la acumulación excesiva de triglicéridos en el hígado. Esto puede ocurrir por la importación excesiva de ácidos grasos libres (AGL) del tejido adiposo, por la disminución de la exportación hepática de AGL que es secundaria a la síntesis o secreción reducida de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), o por la beta-oxidación alterada de ácidos grasos libres. Las principales fuentes de triglicéridos son los ácidos grasos almacenados en el tejido adiposo y los ácidos grasos recién producidos en el hígado a través de la síntesis de lípidos de novo. La importación excesiva de ácidos grasos libres puede ser el resultado de un mayor suministro de triglicéridos al hígado (como se observa con la obesidad y la pérdida rápida de peso), o de la conversión excesiva de hidratos de carbono simples y proteínas a triglicéridos.<sup>6</sup>

Al consumir sacarosa (azúcar de mesa), el 20% de la glucosa y 100% de la fructosa se metaboliza por el hígado. La fructosa induce lipogénesis de novo y dislipidemia,

la formación de gotas de lípidos hepáticas y esteatosis, resistencia a la insulina muscular, activación de JNK-1 (c-jun N-terminal kinase), lo que contribuye a la resistencia a la insulina hepática, que promueve la hiperinsulinemia e influye en la deposición de sustrato en la grasa, aumentando Foxo1 (forkhead protein-1), promoviendo gluconeogénesis y e hiperglucemia. La sacarosa y el Jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF) están compuestos de un 50 a 55% de fructosa, estos resultados proporcionan una posible explicación de las asociaciones que hay entre su consumo en exceso y la enfermedad metabólica.<sup>7,8</sup>

En los seres humanos, existe una amplia evidencia de que el aumento del contenido de fructosa en la dieta aumenta los triglicéridos en plasma, a través de varios mecanismos, entre los que se encuentran una estimulación de la lipogénesis hepática de novo y una disminución del aclaramiento de triglicéridos y de VLDL.<sup>9</sup>

### El Papel del Colesterol

Documentos recientes sugieren que la alteración de la homeostasis del colesterol hepático y la acumulación de colesterol libre en el hígado son importantes en la patogénesis de la EHGNA y de la EHNA. La acumulación hepática del colesterol libre en la EHGNA es resultado de alteraciones en el transporte intracelular del colesterol así como un desequilibrio en la homeostasis de este a nivel celular caracterizado por la activación de las vías de biosíntesis del mismo, el aumento de su des-esterificación, su atenuación en la exportación y en las vías de síntesis de ácidos biliares.<sup>2</sup>

A este respecto, el estrés en el retículo endoplásmico desencadena la liberación de factores de transcripción como la Proteína de unión al elemento regulador del colesterol (SREBP-1c) y SREBP-2 en resistencia a la insulina, jugando un papel relevante en la síntesis de Ácidos Grasos y colesterol respectivamente.<sup>2</sup>

La acumulación de colesterol libre conduce a daño hepático a través de la activación de vías de señalización intracelular en las células de Kupffer (CK), células estrelladas (CE) y hepatocitos, la activación de estas células promueven inflamación y fibrogénesis, además la acumulación de colesterol libre induce disfunción mitocondrial, resultando en el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y desencadena respuestas proteicas en el retículo endoplásmico ocasionando estrés y apoptosis. Estos eventos crean un círculo vicioso que contribuye al mantenimiento de la esteatosis y la promoción de la muerte de los hepatocitos.<sup>2</sup>

El consumo de colesterol en exceso se ha considerado como una causa fundamental en el desarrollo de Hígado Graso (HG). Se ha observado en modelos animales que una dieta alta en colesterol induce el comienzo de una esteatosis

hepática y su progresión a otras complicaciones como la inflamación y la fibrosis (EHNA). No obstante en un estudio con un tamaño muestral importante en humanos mostró que el consumo de colesterol en la dieta se asoció independientemente a mayor riesgo de cirrosis y cáncer hepático. Por otro lado una encuesta nutricional demostró que la ingesta de colesterol en la dieta fue significativamente mayor en pacientes con EHNA que en sujetos saludables. En población con obesidad y sin obesidad pero con HG se observó que las personas sin obesidad con HG consumían más colesterol que las personas con obesidad, lo cual indica que la ingesta de colesterol en la dieta es esencial para el inicio y progresión de la EHNA independiente de la obesidad.<sup>1</sup>

### Tratamiento para EHGNA

Mejorar hacia una dieta saludable y el aumento de la actividad física (modificaciones en el estilo de vida) son el tratamiento principal para la EHGNA pediátrica debido a la fuerte asociación con el aumento excesivo de peso y la obesidad.<sup>10</sup>

Las intervenciones con un equipo multidisciplinar han demostrado ser más efectivas que los tratamientos aislados.<sup>10</sup>

**Figura 2.**

### Formas de Intervención

<b>Cambios en el Estilo de vida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar bebidas azucaradas</li> <li>• Consumir una dieta balanceada y saludable</li> <li>• Ejercicio de moderada a alta intensidad diario</li> <li>• Menos de 2hrs Pantalla al día (Televisión, celular, laptop)</li> </ul>
<b>Medicamentos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina</li> <li>• Orlistat (&gt; 12 años)</li> <li>• Ezetimibe (&gt; 10 años)</li> <li>• Estatinas</li> <li>• Agonistas del Receptor X Farnesoide (FXR)</li> </ul>
<b>Suplementos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamina E</li> <li>• Vitamina C</li> <li>• Vitamina D</li> <li>• Omega 3 (DHA y EPA)</li> </ul>
<b>Otras intervenciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La cirugía bariátrica se puede considerar en individuos seleccionados con EHGNA y otras comorbilidades.</li> </ul>

Modificado de: Vos M, Abrams S, Barlow S, Caprio S, Daniels S, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). JGPN 2017; 64(2).

Adaptado de: Perla F, Prelati M, Lavorato M, Visicchio D, Anania C. The Role of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Children 2017, 4, 46; doi:10.3390/children4060046.

## Artículo de revisión

## Recomendaciones

- Consumir una dieta balanceada y saludable
- Hacer ejercicio con regularidad (30 a 60 min)
- Mantener un peso saludable
- Mantener la cintura en menos de la mitad de la estatura (cm)
- Preferir alimentos ricos en fibra (frutas y verduras con cáscara, cereales de grano entero)
- Evitar bebidas azúcaradas (refrescos, jugos, licuados, agua de sabor)
- Evitar alimentos con alto contenido de grasa saturada, colesterol y azúcares refinados
- No consumir alimentos procesados
- Limitar el consumo de alcohol y tabaco
- Informarse acerca de los medicamentos (podrían afectar al hígado)
- Evitar el contacto con toxinas (insecticidas, productos de limpieza, otros)

## Referencias bibliográficas

1. Vega J. Alteraciones en la homeostasis del colesterol hepático y sus implicaciones en la esteatohepatitis no alcohólica. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas* 2017; 20(1): 50-65.
2. Perla F, Prelati M, Lavorato M, Visicchio D, Anania C. The Role of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children* 2017; 4: 46 doi:10.3390/children4060046.
3. Sendensky A. *Chronic Liver Failure*. 2011; 5: 33-46. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-60761-866-9>
4. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. United States; 1999;116(6): 1413-9.
5. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. United States; 1999; 29(3): 664-9.
6. 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*. United States; 2005; 115(5): 1343-51.
7. Lusting R. Fructose: Metabolic, Hedonic, and Societal Parallels with Ethanol. *J Am Diet Assoc*. 2010; 110: 1307-21.
8. Stanhope KL, Bremer AA, Medici V, Nakajima K, Ito Y, Nakano T, et al. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-Cholesterol, and apolipoprotein-B in Young men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(10): 1596-605.
9. Tappy L, Le K, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions, *Nutrition*. 2010; 26: 1044-9.
10. Vos M, Abrams S, Barlow S, Caprio S, Daniels S, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *JPGN* 2017; 64(2): 5-15