

Editorial

Hígado Graso no Alcohólico, genética y factores cardiometabólicos

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Genetics, and Cardiometabolic Factors

Recepción: 21 de noviembre de 2024 | Publicación: 03 de marzo de 2025

Carem Francelys Prieto Fuenmayor  

Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

carem.prieto@ucacue.edu.ec

DOI: <https://doi.org/10.26871/ceus.v5i3.236>

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA) es un trastorno hepático multisistémico y crónico (1). El HGNA incluye un espectro de patologías hepáticas graduales que va desde la infiltración de grasa hepática mayor al 5% de los hepatocitos, conocido como hígado graso no o simplemente esteatosis, infiltración grasa más inflamación o esteatohepatitis no alcohólica, hasta la fibrosis y cirrosis avanzada sin beber poco o nada de alcohol (1-3).

Alrededor del mundo se estima que la prevalencia de HGNA varía entre 25.24% y 32.5% (4). La prevalencia de HGNA varía de acuerdo a las herramientas utilizadas para su diagnóstico y la población de estudio, de acuerdo a resultados obtenidos mediante técnicas de imagen no invasivas, la prevalencia de HGNA en adultos de países occidentales ha sido estimada entre 20% y 40% (5) y de 10% a 30% en países asiáticos (6), el incremento en la aparición de esta patología es

directamente proporcional al aumento en los casos de obesidad (2,7)

El HGNA es una entidad clínico-patológica que comprende un espectro de enfermedades hepáticas que va desde la esteatosis no inflamatoria aislada, definida como la presencia de acúmulos de triglicéridos (TG) en los hepatocitos que puede progresar a la esteatohepatitis no alcohólica, una forma más agresiva de esta enfermedad, que se caracteriza por esteatosis, cambios inflamatorios y fibrosis del hepatocito (1,7). Esta patología está caracterizada por el exceso de ácidos grasos libres (FFA, por sus siglas en inglés) y triglicéridos acumulados en el citoplasma de los hepatocitos, se presenta a manera de considerables vacuolas de grasa, en personas que no ingieren alcohol y no se encuentran asociadas a otros hechos patológicos hepáticos (4).

Sin embargo, a pesar que aún no está definido el mecanismo completo de la patogénesis, las causas están relacionadas con factores de riesgo cardiometaabólico son la resistencia a la insulina (RI), la obesidad abdominal y el estrés oxidativo. Por otro lado, cabe señalar que la ingesta de ciertos alimentos como azúcares simples, grasas saturadas y sodio aumentan la acumulación de grasa en el hígado, lo que ocasiona enfermedades hepáticas (5,8,9).

Se ha asociado al HGNA con síndrome metabólico (SM) y sus componentes obesidad, HTA, dislipidemia, resistencia a la insulina, ECV y DM2 (10). La patogénesis del HGNA es multifactorial y sus mecanismos todavía no se encuentran totalmente dilucidados, el conocimiento de los mecanismos

celulares y moleculares, los factores genéticos y ambientales que influyen en los eventos extrahepáticos e intrahepáticos no se encuentran totalmente definidos (1).

Como es típico de muchas Enfermedades no transmisibles (ENT), el HGNA tiene un fuerte componente genético que dependiendo de las condiciones ambientales que inducen a la expresión de este fenotipo. La alteración genética que ha presentado mayor asociación con la esteatosis hepática es el polimorfismo rs738409 del gen PNPLA3 (por sus siglas en inglés patatin-like phospholipase domain 3), esta variación es un polimorfismo de simple nucleótido en el codón 148, que resulta en un mutación con cambio de sentido de isoleucina por metionina I148M, la variante homocigota de este polimorfismo es encontrada con mayor frecuencia en hispanos (11).

Estos factores cardiometaabólicos a la vez que interactúan con ciertas variantes genéticas pudiendo incrementar las posibilidades de sufrir HGNA un ejemplo claro de esto es la variante alélica rs738409 del dominio 3 de la fosfolipasa tipo patatin (PNPLA3 por sus siglas en inglés Patatin-like phospholipase domain-containing 3) es un polimorfismo de simple nucleótido (SNP) que resulta en un riesgo alto para el desarrollo de HGNA e incremento del índice de masa corporal (IMC) en individuos portadores de esta alteración genética (3,11,12).

El PNPLA3, también conocido como adiponutrina o fosfolipasa A2-épsilon independiente del calcio es una enzima codificada por el gen del mismo nombre, este gen se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q13.31). Aunque

su función es desconocida, la adiponutrina es una proteína transmembrana con tanto actividad lipolítica como lipogénica, que según estudios es ampliamente expresada en hígado y adipocitos (13).

La variante rs738409 (l148M) en el gen PNPLA3 se ha asociado con grasa hepática en el estudio del corazón de Dallas (14), el cual incluía una población multiétnica, en otro estudio amplio del genoma se asoció a este polimorfismo con la alteración de los niveles de alanina transferasa (ALT) en individuos caucásicos del reino Unido (15), también se ha relacionado esta variante alélica con modificaciones en los niveles ALT, aspartato transferasa (AST) y triglicéridos (TG), en individuos japoneses sanos y con HGNA (16).

Debido a que las Enfermedades no transmisibles (ENT) son la primeras causas de muerte a nivel mundial y el Ecuador no escapa de esta realidad (17,18), Es importante investigar los factores cardiometabólicos causantes de las mismas, entre los que se incluyen la presencia de obesidad, hiperglycemia, dislipidemias, HTA, tabaquismo entre otros (19), además de verificar la contribución del genotipo de los individuos como es el caso de la presencia del polimorfismo rs738409 del gen PNPLA3, los cuales están fuertemente asociados con la aparición de HGNA.

En la Universidad Católica de Cuenca se está realizando un proyecto donde se pretende establecer la asociación entre el polimorfismo rs738409 del gen PNPLA3 y su relación con HGNA y factores cardiometabólicos en individuos adultos asistens a la consulta externa del Hospital Católico

Universitario de Cuenca, con la finalidad de ir avanzando en cuanto la caracterización genética de la población lo cual le ofrece una evaluación integral y plantear luego proyectos de vinculación donde se ofrezca un tratamiento clínico y nutricional, oportuno a los individuos portadores del polimorfismo de estudio, así como también a los que sean diagnosticados con alguna enfermedad metabólica consecuencia de la alteración de algún factor cardiometabólico, con la finalidad de disminuir la morbilidad de estas ENT en la población.

Agradecimientos

Al Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Católica de Cuenca por el financiamiento del proyecto de investigación (PICVI19-06) Asociación del polimorfismo RS738409 del gen PNPLA3 con hígado graso no alcohólico y factores cardiometabólicos, Hospital Católico Universitario De Cuenca.

Referencias Bibliográficas

- 1 Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol*. 24 de enero de 2018;13:321-50.
- 2 Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. noviembre de 2013 [citado 22 de septiembre de 2018];10(11):686. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2013.171>
- 3 Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation

- in the United States. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de marzo de 2015 [citado 20 de septiembre de 2018];148(3):547-55. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)01474-7/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)01474-7/fulltext)
- 4 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatol Baltim Md*. 2016;64(1):73-84.
- 5 Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, et al. Prevalence of and Risk Factors for Hepatic Steatosis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in People With Type 2 Diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* [Internet]. 1 de mayo de 2011 [citado 22 de septiembre de 2018];34(5):1139-44. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/34/5/1139>
- 6 Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: The major impact of China. *Hepatology* [Internet]. 1 de diciembre de 2014 [citado 22 de septiembre de 2018];60(6):2099-108. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.27406>
- 7 Lim S, Oh TJ, Koh KK. Mechanistic link between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic disorders. *Int J Cardiol*. 15 de diciembre de 2015;201:408-14.
- 8 Sharma P, Arora A. Clinical presentation of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: spectrum and diagnosis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:19.
- 9 Stefan N, Häring HU. The Metabolically Benign and Malignant Fatty Liver. *Diabetes* [Internet]. 1 de agosto de 2011 [citado 22 de septiembre de 2018];60(8):2011-7. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/60/8/2011>
- 10 Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. enero de 2007;24(1):1-6.
- 11 Faasse S, Braun H, Vos M. The role of NAFLD in cardiometabolic disease: an update. *F1000Research* [Internet]. 9 de febrero de 2018 [citado 20 de septiembre de 2018];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5811670/>
- 12 Contos MJ, Choudhury J, Mills AS, Sanyal AJ. The histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2004;8(3):481-500.
- 13 Bhatt SP, Nigam P, Misra A, Guleria R, Pandey RM, Pasha MAQ. Genetic variation in the patatin-like phospholipase domain-containing protein-3 (PNPLA-3) gene in Asian Indians with nonalcoholic fatty liver disease. *Metab Syndr Relat Disord*. octubre de 2013;11(5):329-35.
- 14 Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. diciembre de 2008;40(12):1461-5.
- 15 Yuan X, Waterworth D, Perry JRB, Lim N, Song K, Chambers JC, et al. Population-based genome-wide association studies reveal six loci influencing plasma levels of liver enzymes. *Am J Hum Genet*. octubre de 2008;83(4):520-8.
- 16 Hotta K, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Mizusawa S, Ueno T, et al. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Med Genet*. 22 de diciembre de 2010;11:172.
- 17 World Health Organization [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2018]. Enfermedades no transmisibles. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- 18 Censos IN de E y. Instituto Nacional de Estadística y Censos. [citado 20 de septiembre de 2018]. Anuario de Nacimientos y Defunciones. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/anuario-de-nacimientos-y-defunciones/>
- 19 Gaggini M, Saponaro C, Gastaldelli A. Not all fats are created equal: adipose vs. ectopic fat, implication in cardiometabolic diseases. *Horm Mol Biol Clin Investig*. abril de 2015;22(1):7-18.

