

### Obesidad y enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica: correlación de aspectos genéticos y epigenéticos implicados.



Fecha: 04 de enero de 2021.

**Entrevistador:** Diana Judith Leverda González, estudiante de 9no semestre de medicina de la Universidad de Sonora.

**Entrevistado:** Dra. Ma. Emilia Arteaga Espinosa, especialista en genética médica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Acreditada por el Consejo Mexicano de Genética Humana, es miembro de la Asociación Mexicana de Genética Humana, y docente de genética en la Universidad Pontificia de México.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica es la enfermedad hepática más frecuente a nivel mundial. Su prevalencia se ha visto abruptamente en ascenso conforme los números de sedentarismo, sobrepeso y obesidad también aumentan. Diversos factores genéticos y epigenéticos juegan un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad, siendo el más importante la obesidad central, ya que se ven profundamente enlazados.

- **Diana Leverda:** Considerando la alta prevalencia de obesidad en México y tomando en cuenta su origen genético y ambiental, ¿cuál es el factor que más afecta a nuestra población?

**R: Dra. Arteaga:** ¡Hola! Muchas gracias por la invitación. Aquí es importante saber a qué nos referimos con enfermedad multifactorial: una enfermedad que depende de diferentes factores, en los cuales por un lado tenemos los factores genéticos y por otro lado los factores ambientales. En las enfermedades multifactoriales, generalmente lo que pesa más es la combinación de factores ambientales. Los genes que están encargados de regular básicamente el comportamiento de alimentación están dados por parte del SNC y son muchísimas rutas y vías de señalización involucradas. Por lo tanto, hay muchísimos genes que también están involucrados; estos genes todos los tenemos, lo que puede haber a veces son variantes, no patológicas como tal, de éstos mismos que pueden alterar en cierta manera la expresión de ese gen; lo que uno puede tener genéticamente hablando es predisposición, es decir, estas variantes lo que hacen es que en esta cantidad de rutas metabólicas, exista quizás una alteración entre la inhibición del apetito y la estimulación del apetito. Entonces, el punto clave aquí es que lo que más modifica la expresión de los genes (conocido igual como epigenética) es precisamente el ambiente. En este caso yo creo que el ambien-

te sería lo que en México más impacta a la presencia de obesidad como tal. Este ambiente se conoce como obesogénico, en donde hay un exceso de consumo de alimentos hipercalóricos, falta de educación y sedentarismo. Además, el entorno familiar sin duda tiene un impacto aquí; hay una mayor dificultad de acceso y mayor gasto económico para el consumo de comidas saludables, y las medidas preventivas que se han tomado son ineficaces. Entonces, todo esto que compone a este ambiente es realmente el que más peso tiene. La parte genética nada más nos predispone, lo que realmente tiene un impacto es nuestro estilo de vida.

- ♦ ¿Cómo se producen las interacciones gen-ambiente en el desarrollo de la obesidad, y de qué manera podríamos prevenirlas?

**R:** Esta es una pregunta compleja, porque primero tenemos que saber exactamente cuál es la interacción gen-ambiente. Como lo comentaba, los genes los tenemos todos y existen variantes pero lo clave aquí es cómo se va a expresar ese gen, regulado muchas veces por el ambiente. Existen una gran cantidad de genes que se conocen como parte de la genética de la obesidad y en los grandes estudios genéticos ya han visto que tanto para el IMC, como para la relación cintura cadera y otros rasgos de adiposidad, hay más de 500 polimorfismos de un sólo nucleótido, conocidos en la genética como snips, y éstos van a representar alrededor del 30% de la variación del IMC. Hubo un primer gen que se identificó que fue el FTO, y fue el que hablaba de este mayor riesgo de tener un fenotipo de obesidad. Además se demostró que, dependiendo de si tenías esta variante del gen, cada alelo de esta variante se asocia con un aumento de 1.5 kg o con 30% mayor riesgo de obesidad. Hay otros genes que van a estar involucrados aquí, precisamente los genes de la ruta de la melanocortina. Entonces hablar como tal de un solo gen es imposible, hablamos de varios genes en algunas rutas metabólicas que van a estar relacionadas con la grasa corporal, el peso al nacer, la relación cintura-cadera, la adiposidad visceral, etcétera. Entonces, el cómo se dará esta relación gen-ambiente dependerá de la ruta metabólica involucrada; debemos tomar en cuenta que como parte de estas rutas metabólicas tendremos al tejido adiposo, la función pancreática, la función hepática, el tejido muscular, y todo grupo de genes involucrados; el punto clave aquí es que el ambiente va a regular su expresión. ¿De qué manera prevenirla? Tomando en cuenta que el principal factor de riesgo es precisamente la ingesta de alimentos hipercalóricos de azúcares simples o alimentos ricos en azúcares simples, aunado a la falta de actividad física, podemos decir que el control del estilo de vida permite que se modifique esta expresión génica alterada, la cual permite una mayor acumulación grasa, alteración del sistema musculoesquelético, alteración de los lípidos en sangre y mayor resistencia a la insulina. Entonces, es bastante complejo porque son bastantes rutas metabólicas, pero la solución recae en lo mismo: pérdida de peso principalmente. Aquí hay que recordar que la pérdida del 10% del peso corporal total inicial ya reduce y minimiza casi completamente los riesgos de los que hemos hablado.

- ♦ La disfunción mitocondrial, la inflamación y la diversidad de la microbiota intestinal se han mencionado como potenciales mecanismos patogénicos del síndrome metabólico, ¿de qué manera se involucran estos en el desarrollo de la obesidad?

**R:** Esta pregunta es muy importante pero primero tenemos que tomar en cuenta que el síndrome metabólico como tal es una constelación de alteraciones metabólicas que se asocian justamente con adiposidad visceral, y la obesidad central es uno de ellos, entonces no podemos excluir esta del síndrome metabólico. Al hablar de una enfermedad crónica siempre estaremos hablando de una enfermedad inflamatoria. Cuando hay una ingesta excesiva de alimentos se crea una reacción inflamatoria en el cuerpo que libera



citocinas y genera una cadena de daños. Entonces cuando hablamos de síndrome metabólico y todas estas alteraciones que lo componen tenemos que tener en cuenta que los factores relacionados, particularmente la resistencia a la insulina, juegan un rol esencial en todas estas alteraciones; es decir, la resistencia a la insulina siempre es como la base y de ahí la primera alteración va a ser la disfunción mitocondrial. Cuando la función mitocondrial falla, la función celular general disminuye y se genera muerte celular, lesión orgánica y en algunos casos incluso falla orgánica. Al hablar de una disfunción mitocondrial, sabemos que está presente en todas las células, y se requiere una función adecuada para que podamos tener funciones celulares idóneas. Cuando existe, por ejemplo, resistencia a la insulina u obesidad, o cualquier enfermedad de síndrome metabólico, hay un exceso de estrés oxidativo, y cuando ya sobrepasa el estrés oxidativo la misma célula entra en apoptosis. Entonces está muy vinculada la inflamación del síndrome metabólico con la disfunción mitocondrial. El otro punto que mencionan que considero básico aquí también es la microbiota. Ésta ha tomado una importancia enorme en los últimos años porque sabemos que los cambios en nuestra microbiota están directamente relacionados con la expresión de los genes. El punto clave aquí es que el estilo de vida que llevamos genera en la microbiota una disbiosis, y la disbiosis puede ser la disminución de las bacterias benéficas o la expansión de las bacterias patológicas, junto con una pérdida de la diversidad, y precisamente existe una alteración constante en la calidad de nuestra microbiota por esta inflamación debido a la disfunción mitocondrial y el estilo de vida. Lo que se sabe es que además de alteración en la microbiota, al alterar el eje intestino-cerebro y el eje cerebro-intestino-hígado, también se va a generar un círculo vicioso donde va a haber más inflamación y mayor filtración de bacterias que generan mayor estrés metabólico. A la larga esto se suma y sigue generándose un acúmulo de estrés, mayor resistencia a la insulina y progreso de la enfermedad metabólica. Entonces, la manera en la que todo esto se involucra es que todo forma parte de una fisiopatología en común que tienen las diferentes alteraciones del síndrome metabólico.

- ♦ ¿Cuáles son los mecanismos patogénicos específicos que nos llevan de un estado de obesidad al desarrollo de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica?

**R:** Aquí hay que definir algo muy importante: sí es cierto que la enfermedad hepática grasa asociada disfunción metabólica tiene una relación directa con el sobrepeso y la obesidad, pero tenemos que tener en cuenta que hay un 30% de personas con normopeso que desarrolla la enfermedad; entonces, a pesar de que mientras más sobrepeso y más obesidad haya más probabilidad de tener enfermedad hepática grasa, no quiere decir que exista una sin la otra. En cuanto a los mecanismos patogénicos que permiten llevarnos desde el sobrepeso y la obesidad a la enfermedad hepática grasa, lo primero es la presencia de un acúmulo de tejido adiposo visceral. Éste va a generar dos alteraciones en dos rutas diferentes: por un lado va a generar la resistencia hepática a la insulina, y por otro lado va a generar una resistencia periférica a la insulina con ácidos grasos elevados. Esta teoría se habla como la hipótesis de los múltiples hits paralelos en el desarrollo de la enfermedad hepática grasa. Tenemos un exceso de tejido adiposo visceral y a nivel hepático va a comenzar a haber un acúmulo de lípidos; a este se le conoce como el primer hit ó primer golpe. Esto obviamente al hacerse directamente en el tejido hepático va a generar esteatosis; por otro lado, en el otro hit que va a ser llevado de la mano por la resistencia periférica a la insulina y los ácidos grasos elevados, se genera estrés oxidativo. Cuando tenemos en conjunto tanto esteatosis como estrés oxidativo, es decir, inflamación, esto puede llevarnos paulatinamente a necrosis y de ahí a cicatrización. Ahí estamos hablando de esteatohepatitis. Si esto progresa, y se sabe que el progreso puede ser de décadas, puede llegar a un estado de fibrosis y posteriormente incluso a cirrosis. Es importante saber que esta progresión es larga, no es que una persona con enfermedad hepática grasa tenga una sentencia, porque además no todo el mundo va a progresar una enfermedad hepática terminal, el punto es que sí hay un porcentaje importante que lo hace.



## ENTREVISTA CON PROFESIONALES

- ◆ Considerando que el polimorfismo en el gen PNPLA3 causa un aumento en la lipogénesis y en los niveles de triglicéridos, ¿por qué no se asocia a una mayor prevalencia en obesidad?

**R:** Aquí tenemos que tomar en cuenta 3 puntos: el primero es que la obesidad y la dislipidemia siempre vienen de la mano, se relacionan en un 60%, nunca vienen aisladas. El segundo punto que tenemos que tomar en cuenta es toda la circulación relacionada con el metabolismo de los lípidos a nivel hepático, y que la alimentación tiene otra ruta. En sí toda la circulación entérica y hepática está relacionada con el almacenamiento y el metabolismo de los lípidos. Por último, debemos tomar en cuenta lo que hace el gen PNPLA3: codifica para la proteína adiponutrina, proteína que precisamente media la hidrólisis del triacilglicerol en los adipocitos, función vital para la producción de los ácidos grasos. Entonces una persona que tiene esta variante predisponente a desarrollar hígado graso, tiene una capacidad reducida para hidrolizar los triglicéridos que además se exacerba con una dieta alta en carbohidratos y azúcares, por lo tanto se regula a la alta el PNPLA3 y permite que haya una acumulación patológica de las gotículas de lípidos, generando directamente daño en la circulación hepática. Este gen en efecto no está relacionado con obesidad central, pero si está relacionado con mayor riesgo de enfermedad hepática grasa, entonces si yo tengo este riesgo aumentado junto con obesidad, voy a tener aún mayor riesgo de enfermedad hepática grasa.

- ◆ Está demostrado que los niveles normales de estrógeno en mujeres en edad reproductiva son factor protector para la esteatohepatitis, ¿cuál es el panorama sobre esta protección respecto al riesgo para hígado graso por disfunción metabólica?

**R:** Cuando hablamos de niveles normales de estrógenos tenemos que tomar en cuenta que los estrógenos provienen del colesterol, por lo tanto una persona que tiene alteración metabólica donde está involucrada precisamente una alteración con los lípidos, muy probablemente no tenga niveles normales de estrógeno, y vuelve a lo mismo que hemos estado hablando de esta enfermedad metabólica: todas están vinculadas, hay una interconexión. Entonces, el principal riesgo para una persona con enfermedad hepática grasa es precisamente una alteración en el peso y resistencia a la insulina, y las demás alteraciones metabólicas que se han mencionado. Las personas que tienen estas alteraciones metabólicas no van a tener niveles normales de estrógenos, por lo que es muy poco probable que una mujer se pueda proteger por los niveles de estrógeno cuando tiene todo otro panorama de estrés metabólico causado por la hiperlipidemia. En este punto de progresión de la enfermedad los niveles adecuados hormonales casi no tienen peso y dejan de ser un factor protector fuerte.

- ◆ Sabemos que existe una alta prevalencia en el polimorfismo del gen PNPLA3 en la población mexicana, ¿cómo está ayudando el estudio de este gen en la investigación para nuevos tratamientos basados en medicina de precisión en México?

**R:** La respuesta es compleja. Sabemos que en general en hispanos y en México también existe una alta prevalencia, sin embargo los estudios que se tienen han sido muy específicos, se han hecho en diferentes centros de salud y de manera muy puntual, pero no es una práctica que se lleve a cabo en todos los pacientes con enfermedad hepática grasa; han sido publicaciones de investigación aislada, entonces no podemos hablar de que se esté utilizando esto ya para tratamientos basados en medicina de precisión, por lo menos no en México. Aquí el punto clave es que el tratamiento número uno para la enfermedad hepática grasa es bajar de peso, y la activación anormal de este gen está relacionado con la ingesta de dietas ricas en azúcares; entonces no se está buscando un tratamiento basado en medicina de precisión para esta variante porque ya se sabe la respuesta: para disminuir el riesgo de expresión de esta variante lo único que hay que controlar es el peso y la alimentación. La solución es fácil, el problema es que en la práctica los pacientes la sigan. Aquí el punto es conocer la alta prevalencia de esta variante en nuestro país y que nos



lleve a una identificación de quien está en mayor riesgo progresión; además, saber que la solución está en la ingesta de alimentos. Lastimosamente no se está haciendo este estudio en muchos pacientes, muchas veces el buscar variantes génicas no ha entrado en los estándares del diagnóstico debido a los costos, ojalá se llegue en algún punto y el hacerlo masivo abarate los costos, pero por el momento los datos que se tienen son por estudios aislados.

- ◆ ¿Considera importante y viable incluir en el tamiz metabólico neonatal nacional el gen PNPLA3?

**R:** Importante, claro. Es la epidemia del siglo XXI, tenemos una población en donde más de 3/4 partes de la población tiene obesidad y sobrepeso, entonces sí es muy importante tomando en cuenta el panorama; que sea viable, no todavía. La verdad es que el mismo tamiz neonatal como está construido ahorita ya es complejo. No se tiene acceso para todas las personas, y el incluir variantes génicas cuando ni siquiera se hace en el grupo de pacientes que ya se conocen con la enfermedad creo que nos tomará algún tiempo más, pero es algo que podría ser importante en algún punto y podría tener un impacto en las medidas de prevención.

- ◆ Los estudios de asociación genómica completo (GWAS) han ayudado a identificar ciertas variables genéticas importantes en otros países, ¿de qué manera afecta la falta de diversidad de estos estudios en la población latinoamericana?

**R:** La búsqueda de variantes asociadas a enfermedades en el mundo entero nos ha permitido conocer precisamente este tipo de genes involucrados en rutas metabólicas que nos generan predisposición a enfermedad. El problema de las variantes génicas es que varían dependiendo de la población, entonces variantes que quizás en algún lugar del mundo son patológicas siempre, en otro lugar del mundo son normales o no condicionan a la enfermedad, o no generan una predisposición. La importancia de reconocer las variantes locales permite que se pueda tener un enfoque individualizado y personalizado, incluso regionalizado; es decir, conocer las variantes frecuentes en tal región del mundo o en esta región de México que predisponen a una u otra enfermedad. ¿De qué manera afecta? muchos de los datos que tenemos son relacionados o se refieren a variantes de otros lados del mundo, que no necesariamente tienen un impacto en nuestras poblaciones. El gen PNPLA3 se ha visto que ocurre a nivel internacional por la función que tiene pero la prevalencia cambia, siendo mucho más frecuente en hispanos que caucásicos, entonces primero hablamos de frecuencia: la falta de datos no nos permite tener prevalencias estimadas acorde a nuestra región. El otro punto es cuando hablamos de variantes que no tienen la misma significancia, que inclusive puede ser peor, con variantes que en otro lado tengan impacto y aquí no, y que las busquemos pensando que aquí tienen la misma relación con la enfermedad y no sea así. Deberíamos lograr en algún punto hacer estudios poblacionales acordes a nuestra idiosincrasia y nuestra región para poder tener datos mucho más fuertes en cuanto a la relación que tienen nuestros genes con el ambiente.

- ◆ Por último doctora, ¿existe algún estudio en curso en México relacionado a la genética detrás de estos padecimientos?

**R:** Que yo conozca, no. Hay muchos grupos de estudio e incluso en el INMG estaban estudiando y haciendo unas bases de datos grandes, precisamente para analizar la genética detrás de este tipo de enfermedades, pero como tal que yo te pueda decir uno que conozca actualmente, no, no tengo conocimiento de esto.

Un agradecimiento a la Dra. Arteaga por su participación.

Entrevista formulada en colaboración con la alumna Iyaa Dení Bernal Cruz.

