

5. INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

EL CONSUMO DE OMEGA-3 COMO PARTE DEL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EHNA).

Jacqueline Valenzuela Rangel¹, Itzel Cabrera Yopez¹,

Dra. María Montserrat López Ortiz²

¹Estudiantes de la Licenciatura en Nutrición de la Universidad de Guanajuato, Campus León,
²Investigadora y Profesora de tiempo completo del Departamento de Medicina y Nutrición de la Universidad de Guanajuato. Contacto: Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Campus León. Universidad de Guanajuato.

Contacto: j.valenzuelarangel@ugto.mx, i.cabrerayopez@ugto.mx.

Palabras clave: Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), síndrome metabólico, hepatocito, Omega-3.

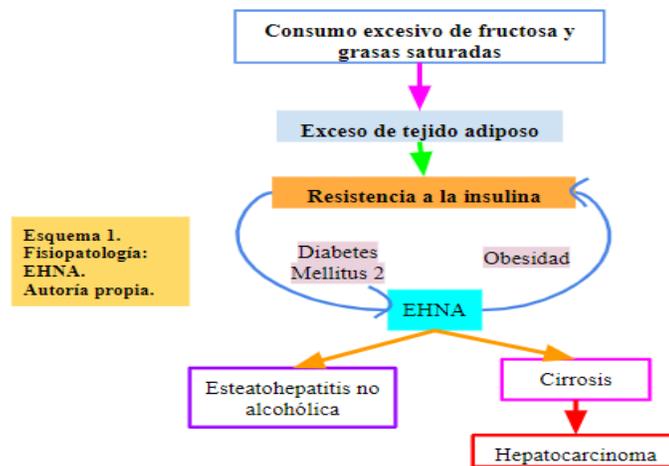
Es común escuchar hablar sobre el hígado, y sobre cómo este órgano fácilmente se puede enfermar o dañar por el consumo excesivo de alcohol. Sin embargo, existe una condición que no necesariamente tiene relación con la ingesta de alcohol, esta es la enfermedad de hígado graso no alcohólico, también conocida como esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), y puede prevenirse o modificarse en sus primeras etapas de evolución (1).

¿Pero, por qué se da esta condición?

La EHNA es una condición no muy conocida, puede presentarse por algunos factores de riesgo modificables que juegan un papel importante para el desarrollo de la enfermedad.

La vida sedentaria, por ejemplo, realizar menos de 30 minutos de actividad física por semana, una alimentación de mala calidad, abundante en energía (Kcal/día), grandes ingestas de grasas saturadas, fructosa y azúcares simples, son factores esenciales para desarrollar el llamado síndrome metabólico (caracterizado por obesidad central, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperglucemia,

resistencia a la insulina, entre otros) y la EHNA forma parte de este (2,3). La EHNA es preocupante ya que se presenta al menos en un tercio de población adulta y es considerada una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en niños (1), por lo que se debe tener mucho cuidado considerando que en México al menos 7 de cada 10 adultos y 1 de cada 3 niños presenta sobrepeso y obesidad (4).



La EHNA es una acumulación excesiva de grasa en el hígado en forma de triglicéridos, que presenta diversas formas clínicas, desde la fase inicial de la enfermedad con la acumulación de grasa en el tejido hepático (compuesto por las células funcionales del hígado llamadas hepatocitos) conocida como esteatosis simple, a una inflamación y daño del tejido hepático que es la esteatohepatitis no alcohólica. Esta última, conlleva un aumento del riesgo de cirrosis y cáncer hepático (Esquema 1) (5). Los desórdenes que ocurren en el síndrome metabólico son el resultado de la producción anormal de citoquinas, que regulan la respuesta inflamatoria (secretadas en el tejido adiposo), hay un mayor incremento de sustancias proinflamatorias en relación con las antiinflamatorias. La sobrealimentación conduce directamente a la obesidad y a EHNA, situación que lleva a la inflamación del hepatocito, por incremento de la hormona reguladora del apetito, leptina. Existe resistencia a la insulina por lo que aumenta la producción de los ácidos grasos libres, colesterol hepático y por ende EHNA. También, hay un aumento del estrés oxidativo a nivel del retículo endoplásmico dentro del hepatocito, activando la hormona hepcidina (producida en el hígado) que incrementa la captación de hierro hepático aumentando el colesterol del hígado, contribuyendo al desarrollo de la EHNA (6).

¿Cómo sé si tengo EHNA?

Para establecer el diagnóstico de la EHNA, se requieren pruebas clínicas, un método es la biopsia que es el estándar de oro para determinar la presencia de la patología. Sin embargo, existen otros métodos más accesibles y menos invasivos como el ultrasonido, la tecnología axial computarizada y la imagen por resonancia magnética (5). Es muy importante realizar alguno de estos exámenes médicos si se presentan los factores de riesgo ya mencionados.

¿Y cuál es la relación de la EHNA con los Omega-3?

Ya que la EHNA cada vez es más común, y se vincula con algunas enfermedades de gran impacto para la salud como la diabetes y la obesidad, se han buscado nuevos agentes nutricionales para prevenir y tratar esta enfermedad, siendo una prioridad en salud pública. Por lo que, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (en este artículo se mencionan como Omega-3) resultan ser un foco de interés en la EHNA por su papel para la prevención y tratamiento de ésta (6).

Primero, ¿qué son?, son cadenas largas de ácidos grasos que se encuentran en los alimentos en tres principales formas: ácido eicosapentaenoico (20:5, EPA), ácido docosahexaenoico (22:6 DHA) y alfa linolénico (18:3, α -ALA). Los EPA, DHA y ALA son considerados ácidos grasos esenciales, lo que quiere decir que se requiere ingerirlos por medio de la dieta, ya que el organismo no los puede sintetizar por sí solo. Ya que se encuentran en distintos alimentos (algas, pescados como salmón, sardinas, atún y grasa vegetales como nueces almendras, aceitunas, semillas de chía y linaza, entre otras), su consumo se relaciona con algunos beneficiosos para la salud humana. Por ejemplo, tienen la capacidad de evitar que las capas de colesterol se adhieran a las arterias (placas de ateroma), contribuyendo a la reducción de los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol de muy baja densidad (VLDL) en sangre, proporcionando protección al hepatocito (actividad hepatoprotectora) y al sistema cardiovascular (3,6).

Tratamiento

Tradicionalmente el tratamiento se enfoca en la intervención nutricional, con una dieta especializada para la persona, es decir que sea individualizada y con enfoques que van desde la reducción de peso, modificando algunos elementos de la dieta o la suplementación de antioxidantes y vitamina E (7). Sin embargo, un estudio realizado durante 12 meses en una muestra de 108 personas con EHNA y obesidad, comparó el tratamiento en dos grupos: uno con suplementación de omega-3 (1 dosis al día de 1 g) contra el uso de un placebo (aceite de girasol) en conjunto con un plan de alimentación individualizado, ambos grupos contaron con intervención de estilo de vida saludable. Al finalizar el estudio se pudo observar que la prevalencia de EHNA fue menor en el grupo que consumió omega-3, además de una mayor disminución del IMC, menores niveles de insulina en ayuno y en las pruebas de funcionamiento hepático (disminución significativa de alanina aminotransferasa ALT y aspartato aminotransferasa AST). Si bien, ambos grupos tuvieron disminución de estos valores, la intervención con suplementación de omega-3 tuvo un efecto positivo en la disminución de la EHNA considerándose como estrategia viable para el tratamiento de ésta (8).

Mecanismos por el que los omega-3 ayudan a mejorar la EHNA

Se sabe que las moléculas de los ácidos grasos EPA y DHA son ligandos de algunos receptores que están implicados en diversas vías, y para que un organismo, una vía metabólica o el funcionamiento de una célula esté regulado, una parte de su control se regula por genes, y estos son regulados por otros factores a través de los “receptores nucleares”, los omegas-3 son un tipo de factores que actúan como ligando de los receptores nucleares (ver esquema 2).

Existen dos tipos de receptores con los que están relacionados el omega 3 (ver esquema 2). El receptor SREBP-1c (controla el metabolismo del colesterol y otras vías glucolíticas) que se disminuye en presencia de los omega-3 por medio de la proteólisis vía catabolismo proteosómico, provocando la disminución de la lipogénesis y la glucogénesis. La sobreexpresión de este receptor induce a la EHNA, a consecuencia de la ingesta de un exceso de energía (calorías) procedentes de grasa o de carbohidratos y

con la administración de omega-3 se reduce significativamente la infiltración de grasa en el hígado (3,6).

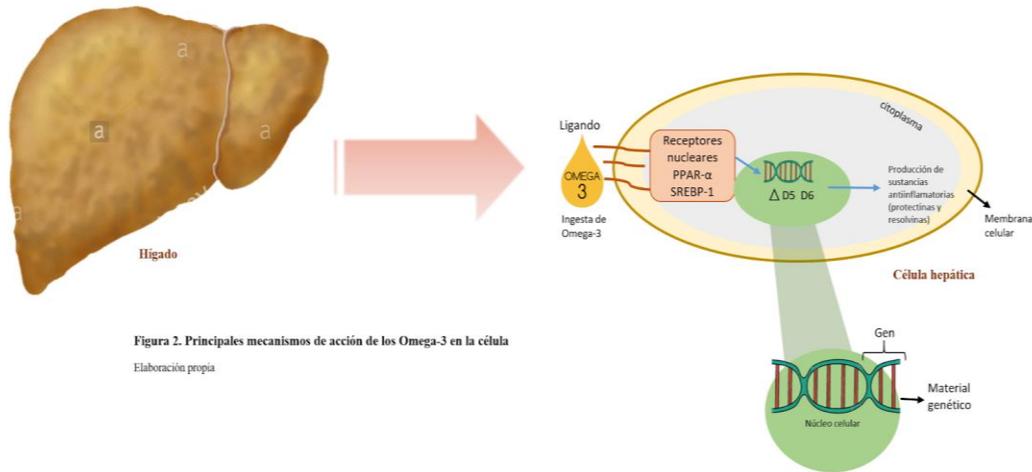


Figura 2. Principales mecanismos de acción de los Omega-3 en la célula
Elaboración propia

Esquema 2. Mecanismos por el que los omega-3 ayudan a mejorar la EHNA.

Los omega-3 provocarán que el receptor PPAR- α (receptor activado por proliferadores peroxisomales - alfa), se active, aumentando la β -oxidación hepática, el catabolismo de los lípidos y la sensibilidad a la insulina. Así mismo, cabe resaltar que el SREBP-1c se regula por el PPAR- α , por lo que, si este se encuentra aumentado, por ende el SREBP-1c estará disminuido, favoreciendo así la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y la reducción de los lípidos plasmáticos (3,6).

Se ha demostrado que tras la administración de omega-3 aumenta la sensibilidad a la insulina en el hígado, en el músculo esquelético y en el tejido adiposo. La adiponectina es una hormona que se produce en el tejido adiposo, participa en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos, se relaciona con el síndrome metabólico y sus bajas concentraciones se asocian con resistencia a la insulina y por ende en la EHNA. Por lo tanto, la administración de omega-3 activa la expresión de adiponectina, aumentando así la sensibilidad a la insulina, que también activa la PPAR- α (ver esquema 2) (6).

Los Omega-3 realizan su efecto antiinflamatorio a partir de la producción de sustancias (protectinas y resolvinas). La síntesis de éstas comienza con una serie de reacciones de elongación y desaturación por parte de dos enzimas muy importantes: D6 desaturasa y D5 desaturasa. Su producción provoca varias modificaciones benéficas en el proceso de la inflamación como reducción del número de neutrófilos y citoquinas proinflamatorias. Un estado inflamatorio es un mecanismo de defensa del organismo debido a estímulos

del ambiente. La respuesta inflamatoria implica la interacción de varios tipos de células, así como de producción de los derivados de lípidos como prostaglandinas, leucotrienos, citoquinas proinflamatorias, entre otras. Algunas enfermedades tienen como principal condición la inflamación de base y por lo tanto de una elevada concentración de estas sustancias proinflamatorias (3).

Gracias a los diferentes mecanismos por los cuales los omegas-3 pueden modificar de manera positiva el estado de la EHNA, son considerados como un tratamiento muy eficaz para esta condición. Sin embargo, también pueden emplearse como un método preventivo para reducir el riesgo de padecer EHNA, ya que al ser ácidos grasos esenciales, una de sus más grandes ventajas es que pueden obtenerse a partir de la alimentación, es por ello que la recomendación sería incluirlos en la dieta de manera rutinaria, es decir que las personas consuman alimentos ricos en omegas-3 como los antes mencionados en este artículo sin tener que contar con alguna suplementación, para obtener este gran beneficio.

Referencias:

1. Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucińska A, Mazur A, Neuhoff-Murawska J, Matusik P, Socha P. Omega-3 Fatty acids therapy in children with nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2015;166(6): 1358-63. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.01.056.
2. Coronel E, Coronel M. Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). *Rev Gastroenterol Perú*. [Internet]. 2016 [citado 10 Nov 2019];36(1):58-65. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v36n1/a08v36n1.pdf>
3. Castellanos L, Rodríguez M. El efecto de Omega 3 en la salud humana y consideraciones en la ingesta. *Rev Chil Nutr*. [Internet]. 2015 Marzo [citado 10 Nov 2019];42(1):90-95. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnut/v42n1/art12.pdf>
4. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016; Informe Final de Resultados. [internet] 2016. [citado 2019 Nov 10]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
5. Bernal R, Castro G, Malé R, Carmona R, González M, García I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019; 84(1): 69-99. doi: 10.1016/j.rgm.2018.11.007.
6. Hernández M, Morales J, Valenzuela R, Morales G, Valenzuela A. Beneficios de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 en la

- enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Chil Nutr.* 2016;43(2):196-205. doi: 10.4067/S0717-75182016000200013
7. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):944-51. doi: 10.1016/j.jhep.2011.08.018.
 8. Boyraz M, Pirgon Ö, DüNDAR B, ÇEKMEZ F, Hatipoğlu N. Long-Term Treatment with n-2 Polyunsaturated Fatty Acids as a Monotherapy in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(2):121-127. doi: 10.4274/jcrpe.1749
 9. Aller R, Fernández A, Roman DL. Nutrición en el hígado graso no alcohólico. *Nutr Clin Med.* 2019;XIII(2):89-98. doi: 10.7400/NCM.2019.13.2.5075