

Resistencia a la insulina, hepatopatía grasa y su asociación con las proteínas acarreadoras de IGF

Insulin resistance, nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with IGF-binding proteins

CAROLINA GUZMÁN^{1,2*}, GABRIEL MENDOZA-DOMÍNGUEZ^{1,3} Y MIRIAM G. BAUTISTA-UBALDO^{1,4}

¹Facultad de Medicina, UNAM; ²Unidad de Medicina Experimental, Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; ³Facultad de Medicina, Plan de Estudios Combinados en Medicina, UNAM; ⁴Ciencias Biológicas, UNAM. Ciudad de México, México

RESUMEN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la hepatopatía más frecuente en el mundo. En México se estima que hasta el 50% de la población general podría estar afectada. Las enfermedades metabólicas como diabetes tipo 2, dislipidemias y obesidad se reconocen como importantes factores de riesgo para esta enfermedad. La resistencia a la insulina resulta de particular interés y es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos de EHGNA. A nivel hepático, la resistencia a la insulina se asocia con la falla en la inhibición de la gluconeogénesis e inhibición de la síntesis de glucógeno posprandial aunados a la lipogénesis *de novo*, contribuyendo al desarrollo de la patología. Por otra parte, las proteínas acarreadoras de factor de crecimiento similar a insulina (IGFBP) han mostrado su participación en funciones biológicas como el crecimiento y la regulación metabólica, así como en el desarrollo de EHGNA, ya sea mediante mecanismos directos dentro del hígado, o en sitios extrahepáticos incrementando la adiposidad visceral, la obesidad y la resistencia a la insulina. El presente trabajo revisa el papel fisiopatológico de la resistencia a la insulina, así como la participación de la familia de proteínas IGFBP en el desarrollo de EHGNA.

Palabras clave: Resistencia a la insulina. Enfermedad por hígado graso no alcohólico. Esteatosis. Esteatohepatitis no alcohólica. IGFBP.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most frequent liver disease worldwide. In Mexico, it is estimated to be affecting up to 50% of the general population. Metabolic diseases including type 2 diabetes, dyslipidemia, and obesity, are important risk factors for NAFLD. Insulin resistance is of particular interest, and it is considered one of the main physiopathologic mechanisms of NAFLD. In the liver, insulin resistance is associated to a postprandial failure in the inhibition of gluconeogenesis along with the inhibition of glycogen synthesis accompanied by *de novo* lipogenesis contributing with the development of the pathology. On the other hand, insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP) participate in several biologic functions including growth, metabolic regulation, as well as the development of NAFLD. Their role in the disease has been shown to occur either by direct hepatic mechanisms or by increasing visceral adiposity, obesity, and insulin resistance in extrahepatic tissues. This paper is intended to revise the physiopathologic role of insulin resistance and the participation of IGFBPs during the development of NAFLD.

Keywords: Insulin resistance. Nonalcoholic fatty liver disease. Nonalcoholic steatohepatitis. IGFBP.

*Correspondencia:

Carolina Guzmán
E-mail: carova@prodigy.net.mx

Fecha de recepción: 10-10-2022

Fecha de aceptación: 16-12-2022

DOI: 10.24875/RME.22000056

Disponible en internet: 30-08-2023

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10:118-127

2462-4144 / © 2022 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se define como el trastorno metabólico caracterizado por la acumulación excesiva de lípidos en el parénquima hepático¹. Tales lípidos pueden provenir tanto de la dieta como de la lipólisis del tejido adiposo o de la lipogénesis *de novo* en el hígado. El diagnóstico de EHGNA se realiza descartando ciertos factores de riesgo de esteatosis como el consumo significativo de alcohol, la exposición a fármacos u otros hepatotóxicos¹. La EHGNA se reconoce como la manifestación hepática del síndrome metabólico², de tal manera que las personas con un estilo de vida sedentario, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperglucemia en ayuno entre otros, están en alto riesgo de desarrollar la enfermedad³. En este sentido, resulta de especial interés la resistencia hepática a la insulina, cuya importancia explicaremos como la antesala de la enfermedad⁴.

La EHGNA es la hepatopatía más frecuente en el mundo⁵. Se calcula que su prevalencia en adultos oscila entre un 10 y 40% de la población general alrededor del mundo⁶. En nuestro país se estima una prevalencia del 14.4%, sin embargo, considerando la gran prevalencia de factores de riesgo presentes en la población mexicana, las proyecciones sugieren que incluso el 50% de la población general podría estar afectada¹. Su elevada prevalencia proyecta a la EHGNA como la principal causa de trasplante hepático en un futuro próximo⁷.

La EHGNA comprende un espectro progresivo de estadios con diferente severidad y características particulares, desde la esteatosis simple, la esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis e incluso hepatocarcinoma celular⁸ (Fig. 1). La esteatosis hepática se refiere a la acumulación anormal de lípidos en el hígado; esta fase no siempre progresa a la enfermedad hepática más severa⁹. Sin embargo, se clasifica tomando como un parámetro la cantidad de grasa infiltrada en el hígado. Algunos estudios de gabinete permiten su clasificación en S0 cuando el infiltrado graso es < 5%, es decir el sujeto no tiene esteatosis, S1 = 5-33%; S2 = 34-66% y S3 > 66%. Desde el punto de vista histológico, mediante la escala de

actividad de EHGNA (NAS por sus siglas en inglés) se diagnostica como esteatosis simple con un puntaje máximo de 2, es decir tenga menos del 66% de grasa hepática y carezca de hepatocitos balonados e inflamación¹⁰.

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA, NASH por sus siglas en inglés) es un estadio de mayor severidad, además de esteatosis incluye la inflamación (infiltrado leucocitario en el tejido hepático) y la degeneración balonoide de los hepatocitos entre sus hallazgos histopatológicos^{8,10,11}. Hasta ahora, únicamente la biopsia hepática es capaz de diagnosticar la EHNA con certeza; la aplicación de la escala NAS indica un puntaje de 3-4 para una EHNA limítrofe y mayor a 5 para una EHNA definitiva¹⁰. La inflamación provoca la lesión del tejido hepático y la subsecuente activación de células estelares hepáticas (HSC) con actividad fibrogénica, es decir, con la capacidad de producir matriz extracelular con la finalidad de reparar las lesiones hepáticas con tejido fibroso⁴. La EHNA puede entonces asociarse con la presencia de fibrosis del tejido hepático lesionado, la cual a su vez puede progresar hasta la cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular, los cuales se consideran como los desenlaces hepáticos de esta enfermedad⁴. Así mismo, EHGNA con fibrosis se reconoce como el principal factor de riesgo de muerte cardiovascular¹.

El papel de la resistencia a la insulina en la fisiopatología de la EHGNA

La acumulación excesiva de lípidos en el parénquima hepático es resultado de diversos mecanismos moleculares entre los que destaca la a la insulina⁸. En este escenario, vías metabólicas como la síntesis de glucógeno quedan inhibidas, mientras que la síntesis de ácidos grasos y la gluconeogénesis se ven estimuladas¹². Diferentes factores determinan la resistencia o sensibilidad a la insulina, desde los genéticos hasta los ambientales, en su conjunto predisponentes a diabetes tipo 2 (DM2), obesidad, dislipidemia y otros componentes del síndrome metabólico^{13,14} cuya manifestación hepática es precisamente EHGNA¹. En los países occidentales se ha documentado el consumo de dietas hipercalóricas, altas en grasa, fructosa y palatabilidad, como la

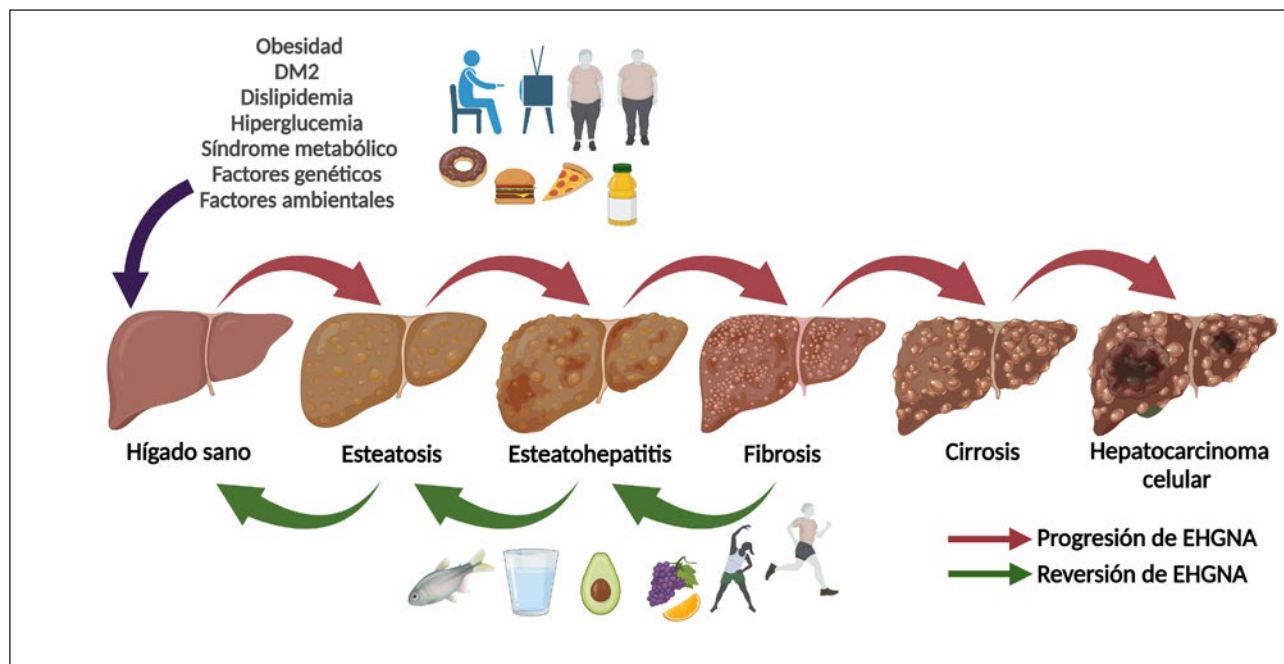


Figura 1. Progresión de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). Factores genéticos, ambientales y metabólicos favorecen la progresión de la EHGNA, desde la esteatosis a la esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis e incluso hepatocarcinoma celular. Hasta ahora, los cambios en el estilo de vida son la mejor opción para revertir la enfermedad, incluso cuando ya hay fibrosis.

causa más común del síndrome metabólico y EHGNA¹⁵. Independientemente de la causa, la resistencia a la insulina desencadena alteraciones metabólicas relacionadas con la captación de la glucosa plasmática por parte del tejido muscular y el hígado¹⁶, siendo un componente preponderante en el desarrollo de la enfermedad.

Mecanismo de acción de la insulina

De manera fisiológica, en la etapa posprandial el incremento de glucosa en la sangre estimula la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas¹⁴. Una vez en circulación, esta hormona encuentra sus receptores en la mayoría de las células, sin embargo, resultan de particular interés en el desarrollo de patologías metabólicas tres tejidos: el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. El receptor de insulina (INSR) es un hetero-tetrámero que presenta dos subunidades α en su dominio extracelular, así como dos subunidades β en la región transmembranal e intracelular¹⁷. Existen dos isoformas del receptor, A y B, de las cuales la B es la

que se une con mayor afinidad a la insulina y se encuentra presente en los órganos blancos antes mencionados. Por su parte, la isoforma A es producto del corte y empalme alternativo del exón 11 del gen *INSR*, se expresa predominantemente en la etapa fetal y tiene mayor afinidad por el factor de crecimiento insulinoide (IGF) 2. La interacción insulina-receptor desencadena una vía de transducción preferentemente metabólica, donde el evento inicial es el cambio conformacional de la subunidad β que exhibe el dominio de cinasa y permite la transautofosforilación de la subunidad β en tres residuos de tirosina (1162, 1158 y 1163). La fosforilación en estas tirosinas permite el reclutamiento de los sustratos del receptor de insulina (IRS) 1 y 2. El IRS, a su vez, es fosforilado en residuos de tirosina por el INSR, lo que le permite reclutar efectores de activación de dos posibles vías de señalización; por un lado, la fosfatidil-inositol-3 cinasa (PI3K), que a su vez activa a la cinasa AKT en la vía metabólica; por otro lado, las cinasas activadas por mitógenos (MAPK) en la vía mitogénica, la cual generalmente se asocia con concentraciones elevadas de la hormona, en contraste con lo que ocurre con sus efectos metabólicos.

En el músculo, la cascada de señalización PI3K-Akt induce la traslocación del transportador de glucosa GLUT4 (dependiente de insulina) a la membrana celular, permitiendo la entrada de glucosa en el miocito. De esta manera, se almacenará glucosa en forma de glucógeno en el músculo esquelético y el hígado, mientras que en tejido adiposo y el hígado lo harán los triacilglicérols (TG)¹⁸. En el caso del hígado, diferentes funciones hepáticas son reguladas por la insulina, particularmente anabólicas, incluyendo aquellas relacionadas con la glucosa, la síntesis de lípidos y de proteínas. Con respecto a la regulación del metabolismo hepático de la glucosa, durante el ayuno, el hígado se encarga de la producción endógena de glucosa mediante la activación de la gluconeogénesis y la gluconeogénesis. En contraste, en el periodo posprandial el incremento fisiológico en las concentraciones de glucosa, así como de insulina, inhiben la producción hepática de glucosa, favoreciendo la síntesis de glucógeno¹².

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se define como la respuesta biológica inadecuada a la acción de esta hormona, lo que dificulta la captación de glucosa por parte de tejidos como el músculo esquelético y el adiposo. Entre los mecanismos que explican la resistencia a la insulina se han descrito alteraciones a diferentes niveles; desde mutaciones en INSR, disminución en el número de receptores¹⁸, modificaciones postraduccionales como la hiperfosforilación en residuos serina/treonina del IRS, que reducen su capacidad para activar PI3K-Akt, e inhiben la vía de señalización metabólica de la insulina¹⁶ (Fig. 2).

La resistencia hepática a la insulina presenta similitudes con la muscular, afectando la actividad de tirosina cinasa del INSR, su interacción con IRS y su señalización y activación de Akt¹⁹. Por su parte, la resistencia a la insulina del tejido adiposo induce lipólisis y el subsecuente incremento de ácidos grasos libres en circulación, contribuyendo a la dislipidemia e incrementando la resistencia a la insulina en músculo e hígado²⁰. En este escenario, se estimula la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas como un esfuerzo por controlar

la hiperglucemia, lo cual se traduce en hiperinsulinemia y a su vez puede reprimir la expresión, traslocación a membrana y sensibilidad del INSR¹⁶.

En el hígado, la resistencia a la insulina tiene como consecuencia más evidente la incapacidad de suprimir la gluconeogénesis; por un lado, se inhibe la síntesis de glucógeno, se favorece su hidrólisis, y por otro, se estimula la gluconeogénesis, con lo cual se contribuye a la hiperglucemia^{16,18}.

Los mecanismos moleculares de la resistencia hepática a la insulina podrían deberse a la participación de segundos mensajeros, como el diacilglicérol (DAG). Se ha descrito mayor captación de ácidos grasos libres por parte de la translocasa de ácidos grasos FAT/CD36, promoviendo la síntesis de DAG al interior del hepatocito. El DAG conduce a la activación de la proteincinasa C (PKC), la cual inhibe la actividad de cinasa del INSR. Por lo tanto, este mecanismo disminuye la fosforilación de los residuos de tirosina de IRS-1 e IRS-2, y consecuentemente inhibe la activación de PI3K-Akt^{16,18} (Fig. 2).

A nivel transcripcional, la síntesis de las enzimas encargadas de la gluconeogénesis está regulada por diferentes factores de transcripción entre los que se encuentran la proteína de unión a CREB (CBP), cuya actividad se ve facilitada por los coactivadores como mTORC¹⁶. Estas dos últimas moléculas son reguladas por insulina, siendo blanco de fosforilación río abajo de esta hormona, con la consecuente inhibición de la gluconeogénesis. De tal manera que la resistencia hepática a la insulina imposibilita la fosforilación de mTORC y CBP, por lo que la expresión de CREB se ve aumentada, regulando positivamente a la gluconeogénesis²¹. En el hígado, la activación de Akt inhibe la gluconeogénesis con la supresión de la proteína de caja *forkhead* O1 (FOXO1) que regula la expresión de genes gluconeogénicos. Sin embargo, durante la resistencia a la insulina esa inhibición no ocurre. De la misma manera, la insulina promueve la síntesis de glucógeno con la inhibición de la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3) y la glucógeno sintetasa (GYS)²².

Independientemente de los procesos moleculares que afectan la señalización de la insulina, otros factores pueden inducir resistencia a la acción de esta hormona. En las personas con obesidad, la hipertrofia

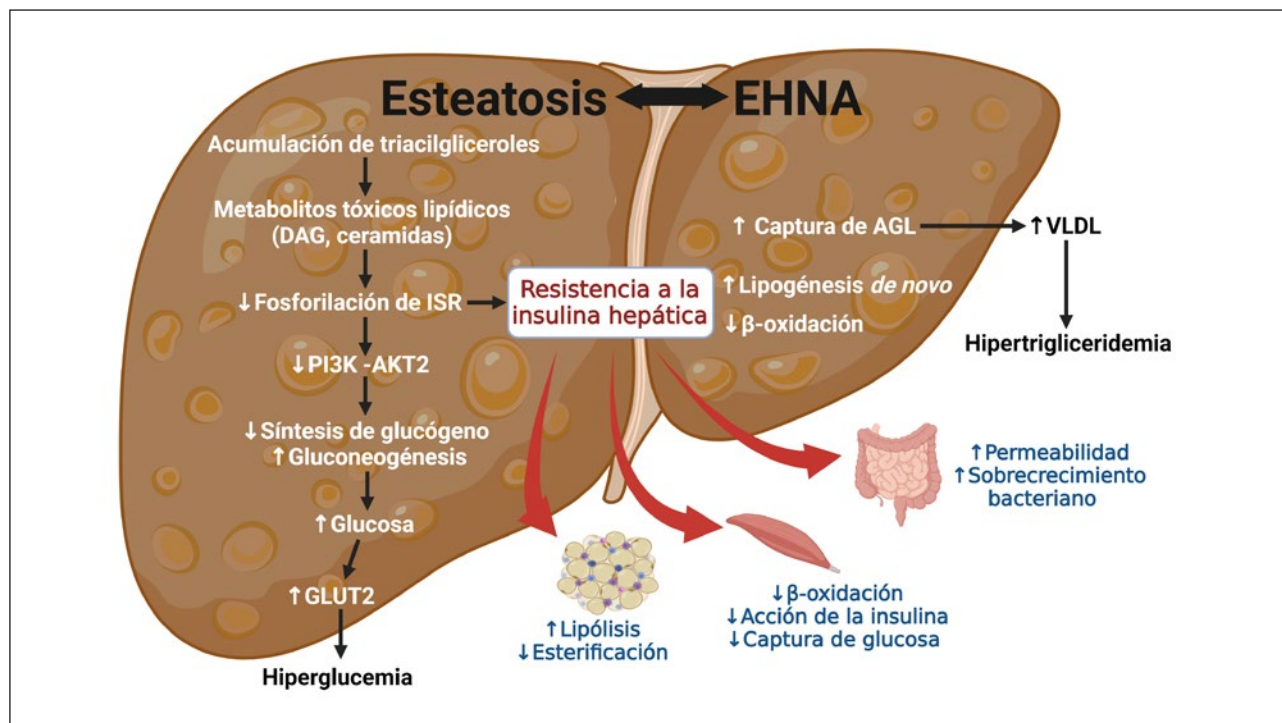


Figura 2. Resistencia a la insulina en la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). La resistencia a la insulina es clave en la enfermedad. Hígado: favorece la captura de ácidos grasos libres, la lipogénesis *de novo*, disminuye la oxidación de lípidos. Tejido adiposo: incrementa la lipólisis. Músculo esquelético: inhibe la oxidación de lípidos. Tubo digestivo: incrementa la permeabilidad intestinal. Estos eventos participan en la fisiopatología de la EHGNA. AGL: ácidos grasos libres; DAG: diacilglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; IRS: sustrato del receptor de insulina; PI3K: fosfatidilinositol 3-cinasa; Akt: proteinquinasa B.

del tejido adiposo favorece la liberación de adipocinas y citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas (IL) 1, 6 y 18, este estímulo inflamatorio aunado al incremento en los ácidos grasos libres mencionado previamente, contribuye también a la resistencia a la insulina, tanto en el tejido adiposo como en el músculo y en el hígado^{4,20}.

Resistencia hepática a la insulina y el desarrollo de EHGNA y EHNA

El hígado es el órgano principal en el metabolismo de la glucosa y los lípidos²³. Diversos estudios han reportado una correlación importante entre la resistencia hepática a la insulina y la presencia de depósitos de lípidos al interior del hepatocito²¹. Se ha propuesto que la resistencia hepática a la insulina es el paso determinante para el desarrollo de EHGNA, además de ser un signo común entre los pacientes

con obesidad y DM2⁴. De hecho, este es uno de los fundamentos principales para la actualización en la nomenclatura de la EHGNA (de NAFLD a MASLD: enfermedad por hígado esteatósico asociada a disfunción metabólica)^{24,25}.

En cuanto a la grasa hepática, una porción de los lípidos acumulados en la esteatosis proviene de la dieta y otra parte importante que se capta de la circulación es resultado de la lipólisis inducida por la resistencia a la insulina en el tejido adiposo; el hígado también contribuye al incremento en los lípidos mediante su síntesis²³. El exceso de glucosa derivado de la gluconeogénesis favorece la síntesis de ácidos grasos, en el proceso conocido como lipogénesis *de novo* (Figs. 2 y 3), el cual es mediado por la resistencia hepática a la insulina, aumentando la acumulación de ácidos grasos en forma de gotitas de TG al interior de los hepatocitos^{23,26}. La esteatosis crea un ambiente de lipotoxicidad que lleva a la activación de células de Kupffer encargadas de

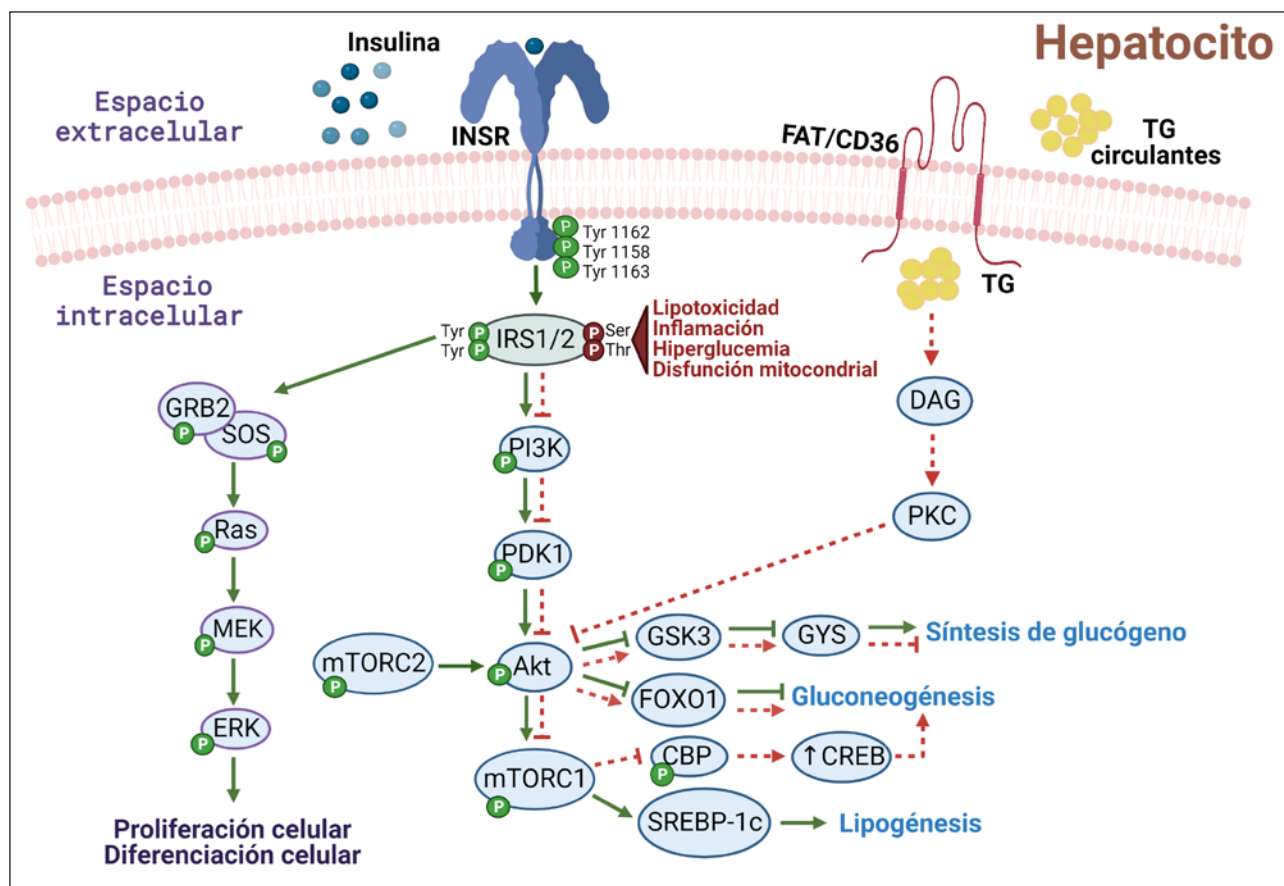


Figura 3. Resistencia hepática a la insulina. Posprandio fisiológico (flechas continuas): en el hígado se activa el receptor de insulina y su vía metabólica inhibiendo la gluconeogénesis favoreciendo la síntesis de glucógeno. Resistencia a la insulina (flechas punteadas): incrementan la gluconeogénesis y la síntesis y captación de lípidos. Lipotoxicidad, inflamación, hiperglucemia y disfunción mitocondrial favorecen la resistencia a la insulina. INSR: receptor de insulina; FAT/CD36: translocasa de ácidos grasos; DAG: diacilglicerol; PKC: proteincinasa C; IRS1/2: sustratos del receptor de insulina 1 y 2; PI3K: fosfoinositol 3-cinasa; PDK1: cinasa dependiente de fosfoinositol-1; Akt: proteína cinasa B; mTORC: complejo del blanco de rapamicina en mamíferos; GSK3: glucógeno sintasa cinasa 3; GYS: glucógeno sintetasa; FOXO1: proteína de caja *forkhead* O1; CREB: factor de transcripción de unión de elementos de respuesta a AMPc; CBP: proteína de unión CREB; SREBP-1c: factor 1 de transcripción de unión a elementos reguladores de esteroides; GRB2: proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento; SOS: proteínas SOS; Ras: GTPasa Ras; MEK: cinasa de la proteincinasa activadora de mitógenos; ERK: cinasa regulada por señales extracelulares; TG: triacilglicérol.

reclutar células del sistema inmunitario vía la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, favoreciendo la progresión a la EHNA²⁶.

Por otro lado, la esteatosis también se considera un inductor de resistencia hepática a la insulina. En adultos sin diabetes con peso adecuado a su talla, la presencia de depósitos de TG dentro de los hepatocitos es un factor de riesgo para desarrollar resistencia hepática a la insulina, independientemente de las concentraciones circulantes de ácidos grasos libres²¹. En personas con obesidad, la presencia de citocinas proinflamatorias secretadas por adipocitos

hipertróficos afecta la respuesta del tejido hepático a la insulina e inhibe su unión a su receptor²⁰.

PROTEÍNAS ACARREADORAS DE FACTOR DE CRECIMIENTO INSULINOIDE Y SU PAPEL EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y EHNA

El sistema de hormona del crecimiento (GH)-factor de crecimiento insulínico (IGF) está conformado por

la GH, los IGF-1 e IGF-2, las proteínas acarreadoras de IGF (IGFBP), así como sus proteasas (IGFBPasa); estas moléculas están implicadas en una plétora de funciones biológicas, incluyendo el crecimiento y la regulación metabólica²⁷.

Algunas proteínas de este sistema han sido implicadas en el desarrollo de EHGNA, aunque su papel en el tejido hepático no está del todo dilucidado²⁸. Sin embargo, estas proteínas también podrían estar implicadas en mecanismos extrahepáticos asociados al desarrollo de EHGNA, por ejemplo, el aumento en la adiposidad visceral, la obesidad, la resistencia a la insulina y la DM2²⁷.

Parte de su posible implicación en la enfermedad radica en el hecho que el factor IGF-1 y la insulina presentan una semejanza estructural que les permite interactuar tanto con el INSR como con el receptor de IGF-1 (IGF-1R)²⁷. Por otro lado, la administración terapéutica de GH para restituir su concentración sérica, tiene efectos favorables en el metabolismo de los ácidos grasos libres, en la composición corporal en cuanto a un aumento de la masa muscular con una disminución simultánea del tejido adiposo. Sin embargo, la elevación excesiva de GH induce anomalías metabólicas como intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, aun cuando el IGF-1 circulante esté reducido²⁹.

Por su parte las IGFBP, han sido implicadas en una variedad de alteraciones metabólicas, neurológicas, inmunológicas y neoplásicas³⁰. Esta familia de proteínas presenta funciones dependientes de IGF, así como independientes del factor de crecimiento. Las IGFBP 1, 2, 3 y 5 tienen mayor afinidad por IGF-1 y su función dependiente generalmente se asocia con la inhibición de la interacción de IGF-1-IGF-1R, mientras que las IGFBP-4 y 6 presentan mayor afinidad por IGF-2. Entre las funciones independientes de IGF, se han documentado procesos celulares que incluyen proliferación, apoptosis, senescencia, autofagia e incluso angiogénesis³¹.

Las IGFBP-1 y 2, se han asociado a procesos metabólicos; ambas proteínas tienen la peculiaridad estructural de presentar una secuencia RGD (Arg-Gly-Asp) que les permite ser reconocidas por proteínas de la matriz extracelular e interactuar con integrinas. Respecto al metabolismo, la IGFBP-1 se expresa en

varios órganos, en especial en el hígado, donde su producción está regulada negativamente por la insulina. En condiciones de ayuno se favorece la síntesis de IGFBP-1, mientras que en la etapa posprandial disminuyen en el suero. Borai et al. han propuesto un índice de reducción sérica de IGFBP-1 a 2 horas después de una carga estándar oral de glucosa (75 g) como un posible indicador de resistencia hepática a la insulina, donde la mayor reducción de IGFBP-1 se asocia con mejor sensibilidad a la hormona³². En concordancia con lo anterior, Kotronen et al. han mostrado que la concentración sérica de esta proteína en ayuno se correlaciona inversamente con la cantidad de grasa presente en el hígado³³. Un estudio reciente en niños muestra la asociación negativa entre IGFBP-1 y el índice de masa corporal, el índice HOMA y el consumo de fructosa; del mismo modo se observó una reducción no significativa en la proteína durante la EHGNA más severa evaluada por ultrasonido³⁴, por lo cual IGFBP-1 podría ser un marcador de resistencia hepática a la insulina y en consecuencia de riesgo de EHGNA. En concordancia, la restitución de IGFBP-1 durante el desarrollo de EHGNA en el modelo murino de deficiencia en metionina y colina muestra la disminución de la esteatosis y la inflamación³⁵. La expresión de IGFBP-1 es inversa a la glucemia y la resistencia a la insulina³⁶. La concentración sérica de IGFBP-1 fosforilada de hecho se ha sugerido como un biomarcador no invasivo de la cantidad de grasa hepática³⁷. En cuanto a la fibrosis derivada de EHGNA, Hagstrom et al. muestran una asociación positiva entre las concentraciones circulantes de IGFBP-1 y la fibrosis avanzada (F3-F4)³⁸. Por su parte, la IGFBP-2 es regulada negativamente por la leptina, hormona asociada a la saciedad durante la ingesta de alimentos³⁹. La IGFBP-2 disminuye su expresión en sujetos con obesidad y con DM2⁴⁰. Esta proteína mejora la sensibilidad a la insulina y regula negativamente la adipogénesis y la lipogénesis visceral, pudiendo ser una proteína clave en la prevención de la obesidad⁴¹. Heald et al. han sugerido que la disminución sérica de IGFBP-2 sería un biomarcador robusto para la identificación de individuos con resistencia a la insulina y alto riesgo de padecer síndrome metabólico⁴². Carter et al. reafirmaron esto último, mostrando que los niveles circulantes de IGFBP-2 correlacionan con el síndrome metabólico y se asocian independientemente a los TG, sugiriendo

que la disminución de IGFBP-2 podría ser un marcador temprano de dislipidemia⁴³. Mientras que el incremento en IGFBP-2 en suero después de un año de modificación del estilo de vida es un predictor independiente de mejora en apolipoproteína apoB y LDL, y pérdida de grasa visceral⁴⁴. Recientemente, Yang et al. mostraron la relación inversa entre la IGFBP-2 circulante y la presencia de EHGNA en una cohorte de pacientes. De manera interesante, esta no fue la única asociación de este péptido, la IGFBP-2 también mostró una relación inversa con ALT sérica⁴⁵. Un hallazgo semejante se ha documentado en pacientes con EHGNA, en los que la disminución de IGFBP-2 se asoció tanto al puntaje de NAS como al grado de fibrosis derivada de EHGNA³⁶.

La IGFBP-3 es la proteína más abundante en circulación de esta familia. Durante la EHGNA se ha reportado la disminución de este péptido en relación con el progreso de la enfermedad^{31,46-48}. Se ha sugerido una asociación entre la esteatosis, la alanina aminotransferasa, la aspartato aminotransferasa y el radio IGF-1/IGFBP-3³¹; la disminución de IGFBP-3 se ha asociado con el incremento de IL-8⁴⁶, lo que sugiere un papel en la inflamación para esta proteína³¹. En pacientes japoneses se ha observado disminución de IGF-1 e IGFBP-3 durante la EHNA comparado con la esteatosis simple⁴⁸. La IGFBP-3 podría mejorar la sensibilidad a la insulina vía inhibición del TNF- α , mejorando así la esteatosis y disminuyendo la inflamación⁴⁷.

En contraste, la IGFBP-5 se incrementa en la EHNA y la fibrosis²⁷. De la misma manera, la IGFBP-7, una proteína de baja afinidad a IGF-1, ha mostrado una relación positiva con el desarrollo de la patología tanto *in vivo* como *in vitro*⁴⁹. En pacientes se ha documentado elevación en la expresión de IGFBP-7 asociada al progreso de la enfermedad y al grado de fibrosis³⁶. El incremento en IGFBP-7 se ha asociado con el desarrollo de resistencia a la insulina, favoreciendo la acumulación de lípidos en el hígado⁴⁹; este péptido tiene mayor afinidad por insulina que por IGF, por lo que podría inducir resistencia a la hormona. *IGFBP-7* fue uno de los genes regulados al alta en un modelo experimental de EHGNA, siendo sugerido, mediante un estudio de ontología genética y análisis de vías metabólicas, como uno de los encargados de conectar el metabolismo de lípidos con el de glucosa⁵⁰.

CONCLUSIONES

La resistencia a la insulina es un evento crucial en el desarrollo de la EHGNA, recientemente renombrada como enfermedad por hígado esteaósico asociada a disfunción metabólica. En la progresión de la enfermedad, el continuo depósito de lípidos en el hígado mediante los diferentes mecanismos aquí mencionados aumenta la severidad de EHGNA, empeora el grado de lesión del parénquima hepático conduciendo a un estado inflamatorio en la EHNA para finalmente estimular la activación de las células estelares hepáticas y la fibrosis. Todos estos mecanismos describen la relación existente entre la resistencia hepática a la insulina y el desarrollo de esta compleja enfermedad.

El conocer los mecanismos de acción de la insulina, sus vías metabólicas y otras moléculas involucradas en el desarrollo de la resistencia a esta hormona es un paso importante en la identificación de blancos terapéuticos y diagnósticos para el tratamiento y seguimiento de esta que es la hepatopatía más prevalente en México y el mundo. Entre las moléculas con potencial implicación en alteraciones de la insulina se encuentran las IGFBP, estas proteínas han sido asociadas como participantes en el desarrollo de resistencia a la insulina, y la evidencia sugiere que podrían tener participación en la fisiopatología de la EHGNA. De esta manera, esta familia de proteínas podría estar entre esas moléculas con potencial diagnóstico o incluso terapéutico en el desarrollo de esta hepatopatía.

FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue financiado por CONACYT (CB-221137).

CONFLICTO DE INTERESES

MBU es estudiante del Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas y fue apoyada por el CONACYT (CVU: 1104421).

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Male-Velazquez R, Carmona-Sanchez R, Gonzalez-Huezo MS, Garcia-Juarez I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(1):69-99.
- Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2009;8(Suppl 1):S18-24.
- Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(4):313-24.
- Finck BN. Targeting metabolism, insulin resistance, and diabetes to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes.* 2018;67(12):2485-93.
- Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019;70(3):531-44.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20.
- Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017;15(1):45.
- Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-22.
- Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643-54. e1-9; quiz e39-40.
- Kleiner DE, Brunt EM, van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313-21.
- Brunt EM, Kleiner DE. Challenges in the hepatic histopathology in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2017;66(9):1539-40.
- Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1411(1):21-35.
- Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(10):654-72.
- Armandi A, Rosso C, Caviglia GP, Bugianesi E. Insulin resistance across the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolites.* 2021;11(3).
- Federico A, Rosato V, Masarone M, Torre P, Dallio M, Romeo M, et al. The role of fructose in non-alcoholic steatohepatitis: Old relationship and new insights. *Nutrients.* 2021;13(4).
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-223.
- Payankaulam S, Raicu AM, Arnosti DN. Transcriptional Regulation of INSR, the Insulin Receptor Gene. *Genes (Basel).* 2019;10(12):984.
- Gutierrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: Una actualización. *Gac Med Mex.* 2017;153(2):214-28.
- Santolieri D, Titchenell PM. Resolving the paradox of hepatic insulin resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7(2):447-56.
- Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases. *Cell Metab.* 2018;27(1):22-41.
- Gastaldelli A. Insulin resistance and reduced metabolic flexibility: cause or consequence of NAFLD? *Clin Sci (Lond).* 2017;131(22):2701-4.
- Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: From mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):15-37.
- Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(18):3313-27.
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* En prensa 2023.
- Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2013;48(4):434-41.
- Adamek A, Kasprzak A. Insulin-like growth factor (IGF) system in liver diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5).
- Liang S, Yu Z, Song X, Wang Y, Li M, Xue J. Reduced growth hormone secretion is associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Horm Metab Res.* 2018;50(3):250-6.
- Runchev SS, Boyko EJ, Ioannou GN, Utzschneider KM. Relationship between serum circulating insulin-like growth factor-1 and liver fat in the United States. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(3):589-96.
- Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(5):701-11.
- Bach LA. IGF-binding proteins. *J Mol Endocrinol.* 2018;61(1):T11-T28.
- Borai A, Livingstone C, Heald AH, Oyindamola Y, Ferns G. Delta insulin-like growth factor binding protein-1 (DeltaIGFBP-1): a marker of hepatic insulin resistance? *Ann Clin Biochem.* 2014;51(Pt 2):269-76.
- Kottrönen A, Lewitt M, Hall K, Brismar K, Yki-Jarvinen H. Insulin-like growth factor binding protein 1 as a novel specific marker of hepatic insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4867-72.
- Flores-Ramirez AG, Ibarra-Reynoso LDR, Lopez-Lemus HL, Olvera-Juarez M, Luevano-Contreras C, Garay-Sevilla ME. Insulin-like growth factor binding protein-1, non-alcoholic fatty liver disease, and its relationship with fructose consumption in children with obesity. *Rev Invest Clin.* 2019;71(5):339-48.
- Pan J, Cen L, Zhou T, Yu M, Chen X, Jiang W, et al. Insulin-like growth factor binding protein 1 ameliorates lipid accumulation and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(12):3438-47.
- Stanley TL, Fourman LT, Zheng I, McClure CM, Feldpausch MN, Torriani M, et al. Relationship of IGF-1 and IGF-binding proteins to disease severity and glycemia in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2):e520-e33.
- Petaja EM, Zhou Y, Havana M, Hakkarainen A, Lundbom N, Ihalainen J, et al. Phosphorylated IGFBP-1 as a non-invasive predictor of liver fat in NAFLD. *Sci Rep.* 2016;6:24740.
- Hagstrom H, Stal P, Hultcrantz R, Brismar K, Ansurudeen I. IGFBP-1 and IGF-I as markers for advanced fibrosis in NAFLD - a pilot study. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(12):1427-34.
- Fahlbusch P, Knebel B, Horbelt T, Barbosa DM, Nikolic A, Jacob S, et al. Physiological disturbance in fatty liver energy metabolism converges on IGFBP2 abundance and regulation in mice and men. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11).
- Lewitt MS, Dent MS, Hall K. The Insulin-like growth factor system in obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med.* 2014;3(4):1561-74.
- Wheatcroft SB, Kearney MT, Shah AM, Ezzat VA, Miell JR, Modo M, et al. IGF-binding protein-2 protects against the development of obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(2):285-94.

42. Heald AH, Kaushal K, Siddals KW, Rudenski AS, Anderson SG, Gibson JM. Insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) is a marker for the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(7): 371-6.
43. Carter S, Li Z, Lemieux I, Alméras N, Tremblay A, Bergeron J, et al. Circulating IGFBP-2 levels are incrementally linked to correlates of the metabolic syndrome and independently associated with VLDL triglycerides. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):645-51.
44. Carter S, Lemieux I, Li Z, Alméras N, Tremblay A, Bergeron J, et al. Changes in IGFBP-2 levels following a one-year lifestyle modification program are independently related to improvements in plasma apo B and LDL apo B levels. *Atherosclerosis*. 2019;281:89-97.
45. Yang J, Zhou W, Wu Y, Xu L, Wang Y, Xu Z, et al. Circulating IGFBP-2 levels are inversely associated with the incidence of nonalcoholic fatty liver disease: A cohort study. *J Int Med Res*. 2020;48(8): 300060520935219.
46. Min HK, Maruyama H, Jang BK, Shimada M, Mirshahi F, Ren S, et al. Suppression of IGF binding protein-3 by palmitate promotes hepatic inflammatory responses. *FASEB J*. 2016;30(12):4071-82.
47. Mohanraj L, Kim HS, Li W, Cai Q, Kim KE, Shin HJ, et al. IGFBP-3 inhibits cytokine-induced insulin resistance and early manifestations of atherosclerosis. *PLoS One*. 2013;8(1):e55084.
48. Chishima S, Kogiso T, Matsushita N, Hashimoto E, Tokushige K. The relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor system and the histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *Intern Med*. 2017;56(5):473-80.
49. Yan H, Li T, Wang Y, Li H, Xu J, Lu X. Insulin-like growth factor binding protein 7 accelerates hepatic steatosis and insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46(12):1101-10.
50. Li T, Yan H, Geng Y, Shi H, Li H, Wang S, et al. Target genes associated with lipid and glucose metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):211.