

Conferencias y Simposios

SIMPOSIO 9: El compromiso hepático en diabetes: más allá del hígado

Coordinadora: Dra. María Cristina Faingold

Hígado y diabetes: más allá de la glucemia

Dr. Guillermo Mazzolini

Médico, especialista en Clínica Médica y en Hepatología, Profesor titular de Fisiopatología y de Medicina Molecular Aplicada en la Facultad de Ciencias Biomédicas (FCB), Universidad Austral, Provincia de Buenos Aires, Argentina

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) representa la respuesta hepática al insulto de un metabolismo sistémico alterado. En América del Sur un 25% de los sujetos “sanos” tiene NAFLD, principalmente esteatosis simple (ES), y de éstos un 20% puede progresar a esteato-hepatitis no alcohólica (NASH), que implica la presencia de balonización hepatocitaria e inflamación. Más importante aún es que un 20% de los pacientes con NASH puede progresar a fibrosis, incluso a la cirrosis.

Se ha considerado por años a la ES como una enfermedad “benigna”, aunque dicho paradigma se está poniendo en duda a partir del seguimiento de pacientes con biopsias seriadas en los que se vio que hasta un 25% de los pacientes con ES progresó a fibrosis. ¿Por qué es importante identificar a pacientes con fibrosis? Porque ésta se relaciona directamente con mayor mortalidad.

Un punto de alto interés en investigación se encuentra en identificar a factores que determinan la progresión de ES a NASH. En este sentido, nuestro grupo trabaja en el estudio de la proteína SPARC (*Secreted protein acidic, and rich in cysteine*) en NAFLD y DBT, dado su papel en adipogénesis, metabolismo muscular, biogénesis mitocondrial, y metabolismo lipídico. Empleando un modelo murino de NASH, con ratones *knockout* para SPARC (SPARC^{-/-}), observamos que al someterlos a una dieta rica en grasa (DRG) desarrollan un mayor grado de esteatosis pero con menos inflamación y fibrosis en comparación con controles. Además, en pacientes con obesidad mórbida observamos que a mayor expresión de SPARC a nivel hepático se encontraba mayor daño hepático. En ratones, la ausencia de SPARC se asocia a un déficit en la secreción de la insulina y DBT, dependiente de la edad y de una DRG, constituyendo un modelo interesante para estudiar fármacos que estimulen la secreción de insulina.

Cuando exploramos el metabolismo lipídico en ratones SPARC^{-/-} se encontró no sólo mayor esteatosis sino un aumento de la síntesis de *novo* de triglicéridos, junto con una resistencia a la apoptosis hepatocitaria frente a ácidos grasos libres. En línea con este hallazgo, los ratones SPARC^{-/-} desarrollaron hepatocarcinomas (HCC) de manera más acelerada en un modelo de DBT y DRG (modelo STAM) en comparación con controles. Cuando analizamos muestras de pacientes con HCC encontramos una correlación negativa entre la expresión de SPARC y la expresión de genes de metabolismo lipídico y con un peor pronóstico clínico. Estos datos destacan el papel de SPARC en la fisiopatología de la DBT experimental y en el desarrollo de NASH y la hepatocarcinogénesis.

Palabras clave: hígado; enfermedades.

Bibliografía

- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30(6):1356–1362. <https://doi.org/10.1002/hep.510300604>

- Atorrasagasti C, Onorato A, Gimeno ML, Andreone L, García M, Malvicini M, Fiore E, Bayo J, Perone MJ, Mazzolini GD. SPARC is required for the maintenance of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Clinical Science* 2019; 133(2):351–365. <https://doi.org/10.1042/CS20180714>
- Mazzolini G, Atorrasagasti C, Onorato A, Peixoto E, Schlattjan M, Sowa JP, Sydor S, Gerken G, Canbay A. SPARC expression is associated with hepatic injury in rodents and humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2018; 8(1): 725. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18981-9>.

SYMPOSIUM 9: Hepatic involvement in diabetes: beyond the liver

Coordinator: Dra. María Cristina Faingold

Diabetes and the liver: beyond glycemia

Dr. Guillermo Mazzolini

Physician, specialist in Medical Clinic and Hepatology, Professor of Physiopathology and Applied Molecular Medicine at the Faculty of Biomedical Sciences (FCB), Austral University, Province of Buenos Aires, Argentina

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents the hepatic response to the insult of an altered systemic metabolism. In South America, a 25% of the “healthy” individuals have NAFLD, mainly simple steatosis (SS), and a 20% of this figure can progress to non alcoholic steatosis hepatitis (NASH), which means there is presence of hepatocyte ballooning and inflammation. It is even more important that a 20% of the patients with NASH can progress to fibrosis, or even to cirrhosis. For years, SS has been considered a “benign” disease; although said paradigm is being tested since monitoring of patients with serial biopsies revealed that up to a 25% of the patients with SS progressed to fibrosis. Why is it important to identify patients with fibrosis? Because fibrosis is directly associated with higher mortality. Another important aspect under investigation is identifying factors that determine the progression from SS to NASH. In this sense, our group has been working in the study of the SPARC (Secreted protein acidic and rich in cysteine) protein in NAFLD and Diabetes, given its role in adipogenesis, muscle metabolism, mitochondrial biogenesis and lipid metabolism. Using a murine model of NASH with knockout mice for SPARC (SPARC^{-/-}), we observed that when they are subjected to a diet rich in fat (DRF), they develop a higher level of steatosis, but with less inflammation and fibrosis, compared to other controls. Also, in patients with morbid obesity, it can be observed that to a greater expression of SPARC at a hepatic level, a greater hepatic damage was found. In mice, the absence of SPARC is associated to a deficiency in insulin secretion and diabetes, depending on age and a DRF, establishing an interesting model to study drugs that stimulate insulin secretion. When we explored the lipid metabolism in mice with SPARC^{-/-}, not only higher steatosis was found, but also an increase in de novo synthesis of triglycerides, together with hepatocyte apoptosis resistance to fatty free acids. In line with this discovery, mice with SPARC^{-/-} developed hepatocellular carcinoma (HCC) in a more accelerated manner in a Diabetes and DRF model (STAM model), in comparison to controls. When we analyze samples from patients with HCC, we find a negative correlation between SPARC expression and the expression of genes in lipid metabolism and with a worse clinical prognosis. These data highlight the role of SPARC in the physiopathology of experimental diabetes and the development of NASH and hepatocarcinogenesis.

Key words: liver; diseases.

Bibliography

- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30(6):1356–1362. <https://doi.org/10.1002/hep.510300604>
- Atorrasagasti C, Onorato A, Gimeno ML, Andreone L, García M, Malvicini M, Fiore E, Bayo J, Perone MJ, Mazzolini GD. SPARC is required for the maintenance of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Clinical Science* 2019; 133(2):351–365. <https://doi.org/10.1042/CS20180714>
- Mazzolini G, Atorrasagasti C, Onorato A, Peixoto E, Schlattjan M, Sowa JP, Sydor S, Gerken G, Canbay A. SPARC expression is associated with hepatic injury in rodents and humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2018; 8(1): 725. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18981-9>.