

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre una hipótesis metabólica relativa a la hepatotoxicidad asociada al consumo de ciertos complementos alimenticios y a productos alimenticios destinados a una alimentación especial, relacionados con dietas de control de peso

Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Ana María Cameán Fernández, Alberto Cepeda Sáez, Lucas Domínguez Rodríguez, Rosaura Farré Rovira, Manuela Juárez Iglesias, Francisco Martín Bermudo, Manuel Martín Esteban, Albert Más Barón, Teresa Ortega Hernández-Agero, Andrés Otero Carballeira, Perfecto Paseiro Losada, Daniel Ramón Vidal, Elías Rodríguez Ferri, M^a Carmen Vidal Carou, Gonzalo Zurera Cosano

Secretario

Jesús Campos Amado

Número de referencia: AESAN-2009-001

Documento aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 21 de enero de 2009

Grupo de Trabajo

Andreu Palou Oliver (Coordinador)
Catalina Pico Segura (Consultora externa)
M^a Luisa Bonet Piña (Consultora externa)
Concepción Becerril Moral (AESAN)

Resumen

Este informe desarrolla una hipótesis metabólico-nutricional, explicativa de la posible generación de casos, aislados pero significativos, de daño hepático en grupos de población consistentes en consumidores de productos adelgazantes de forma incontrolada. Se plantea como alternativa a la imposibilidad de poder atribuir una relación causa-efecto al consumo *per se* de complementos alimenticios y de productos alimenticios destinados a una alimentación especial, relacionados con dietas de control de peso y los daños hepáticos observados en personas expuestas. No parece existir una relación entre las anomalías hepáticas observadas con el consumo de un producto concreto sino, más bien, los efectos adversos se asocian a un determinado tipo de hábitos de consumo de algunos de estos productos, que tienen en común el tener atribuidos beneficios para adelgazar y para mejorar el bienestar general. Entre este grupo de personas no es infrecuente encontrar ejemplos de comportamientos para adelgazar de forma muy rápida, con combinaciones de esfuerzos de privación de alimentos, con alteración de otros hábitos alimentarios y/o con la ingesta de diversos extractos botánicos o de productos de síntesis o, en general, ingesta de suplementos alimenticios a los que se atribuyen esperanzadoras propiedades adelgazantes.

Se plantea aquí la potencial relación de los daños hepáticos observados con una respuesta hepática, hasta cierto punto fisiológica pero anómala o exacerbada por la excesiva liberación de grasa en periodos de movilización acelerada de los depósitos del tejido adiposo. Así, se plantea que el exceso de ácidos grasos captados por el hígado, en presencia de una limitada capacidad de metabolización y/o de reexportación de triglicéridos, en personas sensibles puede incrementar la infiltración grasa, la formación de un hígado graso (esteatosis); en general una alteración suave y reversible y, de continuar, una posible progresión inflamatoria a esteatohepatitis, es decir con daños hepáticos ya muy serios.

Se analiza esta posibilidad a la luz de los antecedentes sobre los casos detectados, la información sobre las propiedades toxicológicas de algunos complementos alimenticios y de productos alimenticios destinados a una alimentación especial relacionados con dietas de control de peso, la etiología y condicionantes del hígado graso y el estado actual del conocimiento sobre el metabolismo de las grasas y las interrelaciones hígado-tejido adiposo. Se concluye que es bastante plausible que los casos observados puedan obedecer, al menos en parte, al *stress* hepático que, en personas especialmente más sensibles, es ocasionado por un exceso de disponibilidad de ácidos grasos en respuesta a unas condiciones de incrementada lipólisis y movilización de la grasa almacenada en el tejido adiposo. En estas personas, la incapacidad de metabolizar el exceso de ácidos grasos, ni suficientemente de modo parcial (formando y exportando cuerpos cetónicos), junto a la limitación para la síntesis de lipoproteínas (VLDL) y así re-exportar la grasa hacia otros tejidos; todo ello llevaría a una alternativa metabólica desequilibrante, desestabilizadora de la homeostasis hepática, y acumular el exceso de triglicéridos en las propias células hepáticas (hígado graso). El propio exceso de cuerpos cetónicos, por su carácter anorexigénico, también podría contribuir en estas personas a acentuar esta respuesta anómala, al facilitar una menor ingesta energética, incrementar consecuentemente los procesos lipolíticos y así la captación hepática y la infiltración grasa de los hepatocitos. En ciertos casos determinados (tales como una mayor susceptibilidad por razones genéticas o adquiridas, o la propia condición de resistencia a la insulina) la respuesta puede resultar aún más exacerbada y desestabilizadora. En casos más extremos, las condiciones pueden incluso progresar hasta cuadros claros de esteatohepatitis, cuyas características pueden asimilarse (al menos en parte) con las descritas y que serían, en gran parte, reversibles, al desaparecer las condiciones desencadenantes (adelgazamiento rápido).

Cabe recomendar que en este tipo de productos se incluya un aviso sobre posibles riesgos para la salud asociados a las pérdidas muy aceleradas de peso.

Palabras clave

Hepatotoxicidad, dieta control peso, complementos alimenticios.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on a metabolic hypothesis relating to the hepatotoxicity associated with consumption of certain food supplements and food products for particular nutritional uses related to weight-control diets.

Abstract

This report develops a metabolic-nutritional hypothesis, explaining the possible creation of isolated yet significant cases of liver damage in certain population groups consuming slimming products in an uncontrolled manner. This is proposed as an alternative due to the impossibility to attribute a cause-effect relationship between the consumption of food supplements and food products for particular nutritional uses in relation to weight-control diets *per se* and the liver damage found in those exposed to these products. There seems to be no link between the hepatic anomalies noted and the consumption of a specific product. The adverse effects are rather associated to the particular habits of

consumption of these products that have been attributed with benefits for slimming and for improving general wellbeing. It is not uncommon to find examples of rapid weight-loss behaviour among this group of people, with combinations of food-deprivation alternating with other eating habits and/or taking different botanical extracts or synthetic products or, more generally, taking food supplements to which promising slimming properties have been attributed.

A possible relationship is suggested here between the observed liver damage and a liver response which is to some extent physiological, but also anomalous or exacerbated by the excessive release of fat in periods of accelerated mobilisation of the adipose tissue. Thus, we propose that the excess of fatty acids captured by the liver in the presence of a limited metabolising capacity and/or re-exported triglycerides in sensitive people may increase the fat infiltration and the development of a fatty liver; in general, this is a minor and reversible disorder but if it continues it may cause an inflammatory progression to fatty liver disease: in other words, very serious liver damage.

This possibility is being analysed in light of the precedents of detected cases, the information on the toxicological properties of some food supplements and food products for particular nutritional uses relating to weight-control diets, the aetiology and factors determining fatty liver and the state of current knowledge on the metabolism of fats and the liver-adipose tissue interrelationship. The conclusion is that it is quite plausible that the cases observed may be due, at least in part, to the hepatic stress which, especially in more sensitive people, is caused by an excessive availability of fatty acids in response to conditions of increased fat breakdown and mobilisation of the fat stored in adipose tissue. The inability of these people to metabolise excess fatty acids, not even in a partial way (forming and exporting ketones), together with limited lipoprotein synthesis (VLDL) leads to fat being re-exported towards other tissues. All of this would lead to a metabolic alternative which is unbalancing and destabilising for liver homeostasis, and to the accumulation of excess triglycerides in the liver cells themselves (fatty liver). The excess of ketones in itself may also contribute to accentuating this anomalous response in these people due to its anorexiant nature, as it facilitates lower energy intake, and consequently increases the lipolytic processes and therefore liver capture and the fat infiltration of hepatocytes. In certain specific cases (such as those with greater susceptibility due to genetic or acquired reasons, or the insulin-resistant condition itself) the response may be even more severe and destabilising. In more extreme cases, conditions may even progress to clear fatty liver disease quadrants, whose characteristics may be assimilated (at least in part) with those described here and which would be reversible to a large extent once the triggering conditions (rapid weight-loss) disappear.

We recommend that this type of product carry a warning about the possible health risks associated with very rapid weight-loss.

Key words

Hepatotoxicity, weight-control diets, food supplements.

Antecedentes

Inicialmente, el Ministerio de Sanidad y Política Social tuvo conocimiento de la existencia de algunos casos de toxicidad hepática (es decir, dolencias en el hígado con manifestaciones diversas), presuntamente asociados al consumo de complementos alimenticios y a productos alimenticios destinados a una alimentación especial relacionados con dietas de control de peso. Estos productos se comercializan en España, y en otros muchos países, con la calificación de dietéticos, complementos alimenticios y alimentos, según los casos, a los que se atribuyen beneficios para adelgazar y mejorar el bienestar general del consumidor.

Según la legislación comunitaria, algunos productos dietéticos deben cumplir, entre otras, la normativa en cuanto a composición y etiquetado pero no es obligado notificar su puesta en el mercado. Otros productos dietéticos y todos los complementos alimenticios sólo requieren una notificación de inicio de comercialización en cualquiera de los 27 Estados miembros de la Unión Europea.

Los casos

Se han descrito dos casos ocurridos en Suiza e Israel de personas hospitalizadas por daño hepático, que carecían de factores de riesgo asociado (virus, consumo de alcohol, problemas de autoinmunidad o enfermedades de hígado hereditarias) pero que habían consumido con anterioridad simultáneamente de 3 a 17 productos, relacionados con dietas de control de peso durante diferentes periodos de tiempo (Elinav et al., 2007).

- En Suiza se detectaron doce casos entre 1998 y 2004 y en 10 de ellos se disponía de suficiente información como para admitir una (plausible) relación de causalidad entre la enfermedad y estos productos. La causalidad fue valorada como “cierta” en dos de ellos, “probable” en siete y “posible” en uno. La biopsia de los hígados (7/10) mostraba necrosis hepática, marcada infiltración linfocítica/eosinofílica y colestasis en cinco. Un paciente con daño hepático fulminante mostró hepatitis de células gigantes.
- En Israel se investigó a doce personas que sufrieron daño hepático agudo de origen desconocido que habían consumido estos productos. Tres pacientes después de superar el episodio volvieron a consumirlos y desarrollaron un segundo ataque hepático, demostrando así una inequívoca relación causa-efecto. Las biopsias de los pacientes mostraron una hepatitis activa, inflamación portal con eosinófilos, reacción ductular e inflamación parenquimal. Un paciente desarrolló un episodio sub-fulminante y dos fulminantes de fallo hepático.

En España, la mayoría de casos han tenido lugar entre 2003 y 2007. En este sentido, el SEFV (Servicio de Farmacovigilancia) ha recibido notificación de nueve casos de alteraciones hepáticas en las que algunos de los productos aludidos se consideraron sospechosos de producir alteraciones de las enzimas hepáticas y hepatitis. De estos nueve casos, cinco fueron recogidos y valorados por el Centro de Farmacovigilancia Regional del Principado de Asturias. Todos ellos fueron comunicados mediante notificación espontánea por el Hospital San Agustín (Avilés, Asturias). Tres de estos casos fueron comunicados en el año 2007, describiéndose un caso de hepatitis y dos de elevación de enzimas hepáticas. En los tres casos, se describió una evolución favorable al eliminar el tratamiento con los citados productos lo que indica una estrecha relación causa-efecto (Duque et al., 2007).

Los cuatro casos restantes notificados en España, fueron comunicados por el Grupo de Estudio de Hepatopatías Asociadas a Medicamentos y fueron obtenidos de los centros hospitalarios colaboradores del Registro de Hepatotoxicidad de la Universidad de Málaga.

A nivel europeo, además de los casos citados anteriormente detectados en Suiza, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recibido información acerca de un caso en Finlandia, siete en Francia, uno en Italia y seis en Islandia. Estos casos han sido referenciados en los últimos dieciséis años y han sido comunicados a la AEMPS tras una consulta efectuada por la misma a los responsables de farmacovigilancia de los demás Estados miembros.

Además de los casos posiblemente relacionados con el consumo de los productos anteriormente citados, Portugal notificó en abril de 2008 tres casos de pacientes con cuadro alérgico grave y antecedentes de consumo de un complemento nutricional. Ante esta comunicación, el Centro Nacional de Epidemiología, a petición de la AESAN, informó a los servicios de vigilancia de las Comunidades Autónomas solicitando además la notificación de casos compatibles con los comunicados por Portugal. En este sentido, se ha informado de cuatro casos que presentaron cuadro alérgico de cierta gravedad.

El análisis de estos casos y la información sobre sus circunstancias relacionadas no ha permitido establecer una relación de causalidad.

Evaluación toxicológica

Existe una gran variedad de productos de este tipo de venta legal en toda la Unión Europea destinados a ser utilizados en dietas hipocalóricas, como complementos alimenticios, bebidas energéticas, etc. Sus componentes son extractos de hierbas y/o ingredientes nutricionales: vitaminas, minerales, etc.

Una serie de preparados de los productos reseñados han sido remitidos a la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), con objeto de considerar la posible toxicidad de los ingredientes declarados por el fabricante en cada uno de ellos.

Para facilitar el estudio, los productos se han clasificado agrupándolos en función de sus características. Para una mejor valoración se ha recogido para cada uno de los productos las indicaciones que aparecen en la etiqueta: modo de empleo, información nutricional, ingredientes y las advertencias de uso u otros datos de interés (CNA, 2008).

El informe (CNA, 2008) recoge también datos de los usos medicinales, efectos, contraindicaciones y datos toxicológicos (DL_{50} , mutagenicidad, teratogenicidad, etc.) de las hierbas que aparecen entre los ingredientes; así se encuentran:

1. Preparados destinados a ser consumidos como “sustitutivos de comida para control de peso”.
2. Preparados destinados a ser consumidos como complemento alimentario; y entre ellos: a) complementos de vitaminas y minerales; b) complementos alimentarios con efectos nutricional o fisiológico.
3. Preparados con alto contenido en proteínas.
4. Preparados alimenticios.
5. Preparados líquidos.
6. Otros productos diversos.

Todas las hierbas que se declaran en los ingredientes de estos productos tienen tradición de uso con fines medicinales desde antiguo y están recogidas en la lista de plantas y preparados de plantas que EFSA elaboró en 2007 como seguras para uso alimentario (CNA, 2008) o no identificadas como tóxicas (EFSA, 2007). Sin embargo, se indica que existen pocos estudios sobre toxicidad crónica, efectos teratogénicos y en ocasiones las conclusiones que se recogen de los distintos estudios son claramente contradictorias.

De la evaluación individualizada de la toxicidad de los productos anteriormente citados se destaca que, según los datos recogidos sobre los compuestos que se declaran en las etiquetas, no se justifica la aparición de daño hepático, siempre y cuando sean consumidos a las dosis recomendadas, aun destacando la limitada información de que se dispone en muchos casos, información a veces contradictoria, el desconocimiento de posibles efectos sinérgicos entre diferentes principios activos, la falta de información sobre efectos a largo plazo, etc.

Se destaca que algunas personas pueden presentar reacciones de hipersensibilidad que pueden derivar en daño hepático. Tampoco se descartan identificaciones erróneas de la especie botánica, que la concentración de los principios activos sea variable en función de las características ambientales del cultivo, o posibles adulteraciones y contaminaciones químicas o biológicas.

En suma, los datos disponibles no justifican los efectos observados pero no se descartan reacciones determinadas por una incrementada sensibilidad individual al agente –o agentes o factores, diríamos también– que fueran responsables de tales efectos.

El CNA (Centro Nacional de Alimentación de la AESAN) ha realizado análisis de varias muestras de algunos de estos productos para poder evaluar su posible toxicidad. En concreto, se han analizado parámetros como: contenido de arsénico, aflatoxina B1, aminas biógenas, citotoxicidad y toxicidad oral aguda. Respecto a las aminas biógenas, solo se ha detectado Tiramina en una concentración de 6 mg/kg en uno de ellos.

En lo que respecta a la citotoxicidad, se concluyó que la muestra analizada solo presentaba efecto citotóxico a concentraciones muy elevadas, que en ningún caso cabe esperar que se alcancen a través de un consumo normal del citado producto. Por último los análisis realizados indicaron que, en lo respecta a la toxicidad oral aguda, la muestra analizada no produjo toxicidad manifiesta en animales.

Posible relación entre los efectos indeseables de algunos complementos alimenticios y productos alimenticios destinados a una alimentación especial relacionados con dietas de control de peso y la acelerada movilización de las reservas grasas en procesos de adelgazamiento incontrolado

Ya se ha comentado que el análisis de los casos y la información sobre sus circunstancias relacionadas no ha permitido establecer una relación de causalidad; los consumidores consumen productos diversos y, más que los productos concretos, pudieran incidir los hábitos o las combinaciones de diversos productos de la misma marca, o su combinación con otros y, en general, diversos factores que de un modo u otro el consumidor de estos productos puede percibir que su práctica o consumo está en consonancia con sus objetivos.

De hecho una de las primeras constataciones en las conclusiones del informe toxicológico referido

anteriormente (CNA, 2008) ha sido que “los productos referenciados están destinados a mejorar el bienestar general y/o obtener un peso ideal”.

Cabe considerar las diferentes posibilidades en el metabolismo lipídico, de las grasas de reserva en particular, y su posible respuesta anómala ante un exceso de movilización de las reservas.

1. Aspectos de interés en el metabolismo de las grasas

La mayor parte de los lípidos se encuentran en forma de triacilgliceroles o triglicéridos (TG); de hecho el término grasa, o grasa neutra, se refiere a esta clase más abundante de lípidos. Dichas grasas están localizadas principalmente en el tejido adiposo, concretamente en unas células especializadas, los adipocitos. Las grasas constituyen la forma más eficiente de almacenar energía, ya que proporcionan la mayor cantidad de calorías por gramo. En concreto, la grasa tiene un contenido calórico unas seis veces superior al de los hidratos de carbono, a igualdad de peso, debido a que la grasa está más reducida y se almacena en forma anhidra. El tejido adiposo de un hombre normal de 70 Kg contiene alrededor de 15 Kg de grasa, lo cual representa unas 140.000 kilocalorías: energía suficiente para mantener la vida durante unos 3 meses. Sin embargo, el tejido adiposo no es únicamente un depósito pasivo de almacenaje de energía, sino que, después del hígado, es un tejido muy importante en el mantenimiento de la homeostasia metabólica (Fischer-Posovszky et al., 2007) (Scherer, 2006) (Palou et al., 2008).

Los TG almacenados proceden de dos orígenes principales: la alimentación y la síntesis de novo, que se produce principalmente en el hígado. Los lípidos que ingerimos en la dieta, principalmente TG, son hidrolizados en el intestino, absorbidos por las células epiteliales del intestino y reconvertidos a TG. Estos TG son transportados a otros tejidos (tejido adiposo, músculo esquelético, etc.) como componentes de los quilomicrones (CM) y son hidrolizados por acción de la enzima endotelial lipoproteína lipasa (LPL). En la circulación se encuentran también otros tipos principales de lipoproteínas: las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), las LDL (lipoproteínas de baja densidad) y las HDL (lipoproteínas de alta densidad). Las VLDL tienen un metabolismo similar al de los CM, si bien su origen es hepático y transportan TG endógenos. Las LDL transportan principalmente colesterol a los tejidos, siendo captadas por endocitosis mediada por receptores de LDL. Las HDL recogen el colesterol en exceso de otras lipoproteínas de la sangre y de membranas celulares y lo transportan hasta el hígado. Diversas condiciones dietéticas o defectos genéticos en el metabolismo del colesterol pueden conducir a aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

El hígado sintetiza diariamente del orden de 25 a 50 g de TG y cantidades menores de otros lípidos. Estos lípidos se incorporan a las VLDL, que son liberadas a la circulación sistémica por exocitosis (Figura 1). Estas lipoproteínas tienen un elevado contenido en TG, al igual que los CM, pero son mayoritariamente de origen endógeno.



Figura 1. Metabolismo hepático y producción de VLDL. Abreviaciones: AGs (ácidos grasos), AAs (aminoácidos); TG (triacilglicérol); PL (fosfolípidos); C (colesterol); CE (colesterol esterificado).

2. Lipogénesis y lipólisis

Los adipocitos almacenan energía en forma de TG durante periodos de exceso calórico (lipogénesis) y los movilizan (lipólisis) en los casos en que el consumo energético sobrepasa la ingesta calórica, para compensar la deficiencia y proporcionar el combustible metabólico necesario. En condiciones normales, cuando abundan los nutrientes y la glucemia es relativamente alta, los ácidos grasos sintetizados por el hígado (o los procedentes de la dieta) son esterificados y almacenados como TG en el tejido adiposo. Cuando la glucemia disminuye, los TG del tejido adiposo son hidrolizados a ácidos grasos y glicerol, que así pueden ser utilizados como combustible por diversos órganos y tejidos, o ser captados por el hígado para su transformación en glucosa (el glicerol) o en cuerpos cetónicos (los ácidos grasos), combustibles que vuelven al torrente circulatorio para su distribución a los tejidos que los consumen.

Cuando las hormonas señalan que existe una necesidad de energía metabólica se movilizan las reservas de TG almacenados en el tejido adiposo, y los ácidos grasos resultantes son transportados a través de la sangre a diversos tejidos para su utilización (Figura 2). Este proceso se desencadena principalmente por acción de las hormonas adrenalina y glucagón, que activan la adenilato ciclasa de la membrana plasmática de los adipocitos, produciendo un aumento de la concentración intracelular de AMPc. La insulina, por el contrario, antagoniza los efectos de las hormonas lipolíticas inhibiendo actividades enzimáticas como la de la lipasa sensible a hormonas, por lo que en condiciones de hipoglucemia se favorece la acción de las hormonas lipolíticas debido a la falta de insulina.

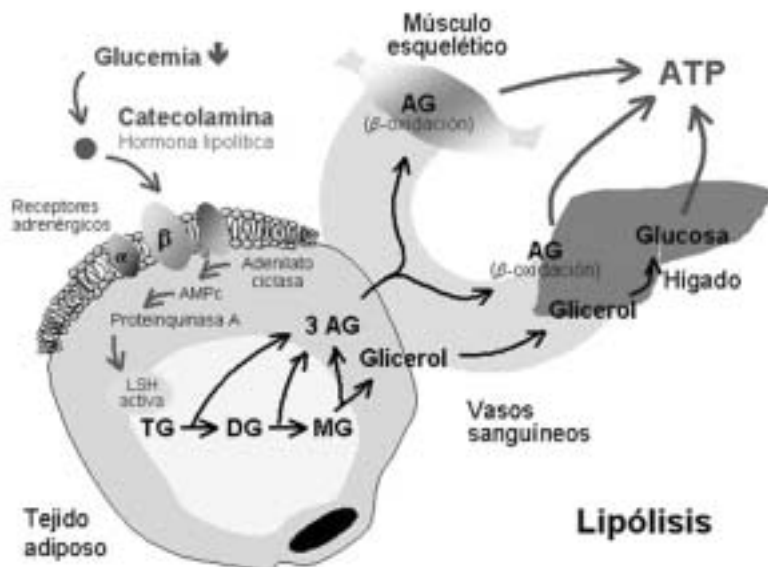


Figura 2. Proceso de lipólisis mediado por hormonas lipolíticas. Abreviaciones: LSH (lipasa sensible a hormonas); TG (triacilglicérido); DG (diacilglicerol); MG (monoacilglicerol); AG (ácidos grasos).

Los ácidos grasos libres resultantes de la hidrólisis de los TG difunden desde los adipocitos a la sangre, donde se unen a la albúmina sérica para ser transportados a los diversos tejidos (hígado, músculo, corazón, etc.).

Utilización de los ácidos grasos

Los ácidos grasos libres son oxidados en las células mediante una vía metabólica denominada β -oxidación, que tiene lugar en las mitocondrias (Mathews et al., 2002). Dado que la membrana interna mitocondrial es impermeable a los ácidos grasos libres de cadena larga, y a los acil-CoA, debe intervenir un sistema de transporte específico, en el que participa un transportador específico, la carnitina. El proceso de entrada de los grupos acilo al interior de las mitocondrias es un paso limitante de la velocidad de oxidación de los ácidos grasos. Es decir, en el hígado, las moléculas de acil-CoA formadas en el citosol pueden seguir dos rutas principales: a) entrar en la β -oxidación y por tanto oxidarse, por lo cual necesitan entrar en la mitocondria, o bien b) convertirse en TG o en fosfolípidos que se incorporan a las VLDL que el hígado sintetiza, proceso que tiene lugar en el citosol.

La β -oxidación es un proceso metabólico de oxidación de los ácidos grasos que consiste en la liberación secuencial de fragmentos de 2 átomos de C en forma de acetil-CoA, a partir del extremo carboxilo de la cadena de ácido graso, produciéndose la rotura entre los carbonos alfa y beta.

Formación y utilización de cuerpos cetónicos

El acetil-CoA formado en el hígado durante la oxidación de los ácidos grasos puede entrar en el ciclo de Krebs, o bien puede convertirse en cuerpos cetónicos (acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona). El acetoacetato y el β -hidroxibutirato serán utilizados en tejidos extrahepáticos (cerebro, músculo, corteza renal, etc.) como fuente energética, siendo convertidos de nuevo en acetil-CoA y oxidados en el ciclo de Krebs.

En condiciones de fuerte restricción calórica o ayuno prolongado, o de diabetes mellitus no tratada, donde predomina el metabolismo lipídico, se da una sobreproducción de cuerpos cetónicos que lleva asociados diversos problemas médicos. El aumento de los niveles sanguíneos de acetoacetato y β -hidroxibutirato (que se produce en estos casos si la síntesis supera la velocidad de utilización por los tejidos extrahepáticos), conduce a una cetosis y una acidosis (cetoacidosis). En individuos sujetos a dietas muy bajas en calorías, las grasas almacenadas en el tejido adiposo constituyen la fuente principal de energía.

3. Biosíntesis de triglicéridos o triacilgliceroles. Lipogénesis

Las grasas o TG se sintetizan en casi todos los tejidos de mamíferos cuando las condiciones energéticas son favorables, pero principalmente en el tejido adiposo, donde se depositan como reserva hasta que llega el momento de su movilización (Mathews et al., 2002). Los ácidos grasos que se emplean para la síntesis de TG pueden proceder de la dieta o pueden ser sintetizados en el hígado (Figura 3).

La lipogénesis está controlada por una serie de mecanismos, incluyendo efectores alostéricos, modificación covalente y disponibilidad de sustrato, pero también está controlada por hormonas lipogénicas. La principal hormona reguladora de la lipogénesis es la insulina, hormona lipogénica por excelencia que promueve la entrada de glucosa en el adipocito y, por consiguiente, la lipogénesis, permitiendo así el almacenamiento de TG en estas células. Además, la insulina también ejerce un fuerte efecto antilipolítico, inhibiendo la actividad de la principal enzima lipolítica, la lipasa sensible a hormonas.

4. Conexión hígado-adiposo en el metabolismo glucídico

En la figura siguiente se esquematiza la conexión entre el hígado y el tejido adiposo por lo que hace referencia al metabolismo lipídico.

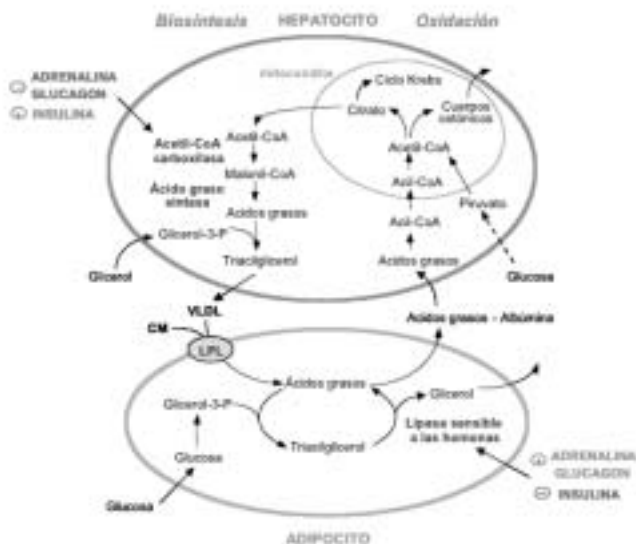


Figura 3. Esquema conjunto del metabolismo lipídico en el hígado y el tejido adiposo. Abreviaturas: CM (quilomicrones); VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad); LPL (lipoproteína lipasa). Adaptado de (Voet et al., 2007).

Pérdidas rápidas de peso e inflamación hepática

La enfermedad de hígado graso puede variar desde solo “hígado graso” (esteatosis) hasta un hígado graso con inflamación (esteatohepatitis). La enfermedad hepática no dependiente de alcohol es pues la inflamación grasa del hígado cuando no es debida a un excesivo consumo de alcohol. Se relaciona con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico y puede desencadenarse por tratamientos o procesos dirigidos a otras situaciones de resistencia a la insulina, como la pérdida de peso o el tratamiento con fármacos antidiabéticos. De hecho, la esteatohepatitis no alcohólica es la forma más extrema de este tipo de enfermedad, mimetiza la hepatitis alcohólica y se considera como la principal causa de cirrosis de origen desconocido, pues no se acaba de comprender bien el proceso.

La NAFLD (*Non-alcoholic fatty liver disease*) fue descrita por primera vez en 1980. En el estudio se describe que las biopsias se caracterizan por la presencia de cambios súbitos en los depósitos grasos, con evidencias de hepatitis lobular, necrosis focal, con variadas infiltraciones de tipo inflamatorio, en varios casos con cuerpos de Mallory, y evidencias de fibrosis en la mayor parte de las biopsias. En estos casos se trataba de pacientes con obesidad moderada, muchos con diabetes y colestasis y fueron frecuentes como rasgos clínicos la presencia de hepatomegalia y anormalidades suaves de la función hepática (Ludwig et al., 2006) (Ludwig et al., 1980).

Sin embargo, en realidad, el término médico para un hígado graso es esteatosis (grasa) hepática (hígado) y, en principio se considera una condición relativamente benigna, caracterizada por depósitos de grasa en los hepatocitos (células hepáticas). Es una condición reversible que, en principio, no tiene potencial para dar lugar a cirrosis, fallo hepático o cáncer hepático. Sin embargo, puede progre-

sar a esteatohepatitis (inflamación) y necrosis hepática (*Non Alcoholic Steato-Hepatitis*) (NASH) que es cuando el hígado graso ha progresado a algo peor, con inflamación (esteatohepatitis) y necrosis hepática. La NASH ya es considerada una enfermedad hepática con el potencial de causar cirrosis, fallo hepático y cáncer hepático.

Desde luego están claros los efectos beneficiosos en general de una importante pérdida de peso, como por ejemplo los conseguidos con cirugía bariátrica (Mattar et al., 2005), que se cree vienen mediados por una mejora de la sensibilidad a la insulina, con una menor infiltración e inflamación y en definitiva una acción revertidora de la fibrosis y la cirrosis.

Sin embargo, son habituales, y creemos que fundamentadas, las recomendaciones sobre que la reducción del peso corporal (por ejemplo, para combatir el sobrepeso) debe hacerse de modo progresivo, por ejemplo menos de 1 kg por semana, ya que una reducción de peso excesivamente rápida puede producir daños hepáticos, especialmente en personas sensibles.

Conclusiones del Comité Científico

La capacidad del hígado para metabolizar grasa es muy elevada, pero puede verse limitada por muy diversos factores. Si un exceso de grasa, de ácidos grasos que llegan al hígado, no puede ser metabolizado (generando energía en la beta-oxidación, derivando productos de su oxidación parcial, como cuerpos cetónicos exportables a tejidos periféricos) o el exceso de grasa no puede ser reexportado, lo que puede hacer el hígado es guardar esa grasa, dando lugar a un hígado graso. Y estos cambios pueden tener lugar ya en los primeros días de una restricción energética drástica, hay además más inapetencia y se genera un círculo vicioso de más movilización grasa y daño hepático.

Un fallo en la adaptación a un balance energético negativo implica en realidad a todos los tejidos más implicados en el metabolismo energético. Las reservas de grasa periféricas están en mejores condiciones para movilizarse en condiciones de resistencia a la insulina.

Si se analizan las posibilidades de destinos metabólicos descritos en la sección relativa a las pérdidas rápidas de peso e inflamación hepática de este informe, se deduce que las consecuencias de una excesivamente rápida movilización de los depósitos grasos y la consecuentemente aumentada captación por el hígado son varias; pero cabe destacar a nuestros efectos:

1. Una tendencia a la deposición de triglicéridos, relevante para el desarrollo de un hígado graso.
2. Un incremento en la producción de cuerpos cetónicos, importante en relación con la resistencia a la insulina, e importante también como agentes anorexigénicos que pueden reforzar una menor ingesta calórica y, por tanto, más movilización de grasa, reforzando todo el proceso anterior.
3. El aumento de la producción/liberación de lipoproteínas a la sangre, afectando a los niveles circulantes de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos.

Los dos primeros puntos nos llevan a que las condiciones frecuentes en los consumidores de este tipo de productos son compatibles con casos concretos de daño hepático, en personas sensibles; desequilibrio que sería, en principio y más frecuentemente, de carácter benigno pero que en casos individuales podría progresar a procesos de infiltración inflamatoria como los descritos, y hepatitis severa. Por otro lado, la incapacidad de metabolizar apropiadamente el exceso de ácidos grasos podría acompañarse de un efecto anorexigénico, causado por la acción central de los cuerpos cetónicos, efecto que

reforzaría la respuesta anómala al facilitar una menor ingesta energética, una lipólisis aun más exacerbada y así contribuir a instaurar una condición estresante para el hígado, consistente en un exceso de grasa difícilmente manejable y que se canalizaría en parte como infiltraciones de grasa en los adipocitos. Junto a ello, pudieran generarse complicaciones adicionales por el aumento de la producción/liberación hepática de lipoproteínas a la sangre, afectando a los niveles circulantes de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos circulantes.

Tampoco se descarta que en los casos en los que en la composición figuran plantas, se produzcan identificaciones erróneas de la especie botánica, que la concentración de los principios activos sea variable en función de las características ambientales del cultivo, posibles adulteraciones y contaminaciones químicas o biológicas o reacciones debidas a una incrementada sensibilidad individual a los agentes o factores, que fueran responsables de tales efectos adversos.

Por tanto, sería recomendable que los consumidores de ciertos complementos alimenticios y productos alimenticios destinados a una alimentación especial asociados a dietas de control de peso conocieran los posibles riesgos para la salud relacionados con las pérdidas aceleradas de peso, especialmente cuando el consumo de estos productos se combina con una dieta hipocalórica y con una limitada capacidad de metabolización hepática.

Referencias

- CNA (2008). Informe del Centro Nacional de Alimentación (CNA). Evaluación toxicológica de complementos alimenticios remitidos a la Subdirección General de Coordinación Científica.
- Duque, J.M., Ferreiro, J., Salgueiro, E. y Manso, G. (2007). Hepatotoxicidad relacionada con el consumo de productos adelgazantes a base de plantas. *Medicina Clínica*, 128 (6), pp: 237-239.
- EFSA (2007). European Food Safety Authority. Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. Guidance document of the Scientific Committee (Question No EFSA-Q-2005-233).
- Elinav, E., Pinski, G., Safadi, R., Pappo, O., Bromberg, M., Anis, E., Keinan-Boker, L., Broide, E., Ackerman, Z., Kaluski, D.N., Lev, B. y Shouval, D. (2007). Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*, 47, pp: 514-520.
- Fischer-Posovszky, P., Wabitsch, M. y Hochberg, Z. (2007). Endocrinology of adipose tissue - an update. *Horm. Metab. Res.*, 39, pp: 314-321.
- Ludwig, J., Viggiano, T.R., McGill, D.B. y Oh, B.J. (2006). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 21(1 Pt 1), pp: 14.
- Ludwig, J., Viggiano, T.R., McGill, D.B. y Oh, B.J. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.*, 55. PMID 7382552).
- Mathews, C.K., van Holde, K.E. y Ahern, K.G. (2002). Bioquímica. Addison Wesley Longman, Inc., Madrid.
- Mattar, S.G., Velcu, L.M., Rabinovitz, M., Demetris, A.J., Krasinskas, A.M., Barinas-Mitchell, E., Ramanathan, G.M., Taylor, D.S. y Schauer, P.R. (2005). Surgically-Induced Weight Loss Significantly Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome. *Ann. Surg.*, 242 (4), pp: 610-620.
- Palou, A., Picó, C., Bonet, L., Serra, F., Oliver, P., Rodríguez, A. y Ribot, J. (2008). Las grasas en la alimentación. Ed. Flora, en prensa (2008).
- Scherer, P.E. (2006). Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*, 55, pp: 1537-1545.
- Voet, D., Voet, J.G. y Pratt, C.W. (2007). Fundamentos de Bioquímica. La vida a nivel molecular. Editorial médica Panamericana, Madrid.