



## DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA

# AGEs, diabetes y su relación con la fibrosis hepática

E. Hernández-Pérez<sup>a,\*</sup>, R. Velazco<sup>b</sup>, E. Vega<sup>b</sup>, Y. Ducolomb<sup>c</sup> y R. Román-Ramos<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Farmacología, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, México D.F., México

<sup>b</sup>Laboratorio de Hematología Experimental, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, México D.F., México

<sup>c</sup>Laboratorio de Biología Celular, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, México D.F., México

Recepción: 3 diciembre 2012; Aceptación: 11 diciembre 2012

### PALABRAS CLAVE

AGEs; Fibrosis hepática; Síndrome metabólico; México.

**Resumen** El síndrome metabólico comprende diversos desórdenes metabólicos, incluyendo la diabetes mellitus, que se caracteriza por un estado de hiperglucemia debido a la deficiencia y/o resistencia a la insulina, con efectos sobre el metabolismo intermedio de carbohidratos, lípidos y proteínas. El estado de hiperglucemia facilita la glicación no enzimática de proteínas y lípidos, conduciendo a la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs). Los AGEs están relacionados con alteraciones metabólicas y daños micro y macrovasculares, que conducen a la nefropatía diabética. Recientemente, los AGEs han sido también relacionados con el daño hepático, en donde se establece una relación entre la esteatohepatitis no alcohólica, el síndrome metabólico y la fibrosis hepática.

### KEYWORDS

AGEs; Liver fibrosis; Metabolic syndrome; Mexico.

**Advanced glycation end products, diabetes and their relationship with liver fibrosis**

**Abstract** The metabolic syndrome comprise diverse metabolic disorders, including diabetes mellitus, which is characterized by a hyperglycemic state due to the deficiency and/or resistance to insulin, with effects on the intermediate metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. The hyperglycemic state facilitates the non enzymatic glycation of proteins and lipids that induce the formation of advanced glycation end products (AGEs). AGEs are related to metabolic alterations and micro and macro-vascular damage that leads to diabetic nephropathy. Recently, AGEs have been related with hepatic damage, where a relationship has been established between the non-alcoholic steatohepatitis, the metabolic syndrome and liver fibrosis.

\*Autor para correspondencia: Laboratorio de Farmacología, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa. Av. San Rafael Atlixco N° 186, Colonia Vicentina, C.P. 09340, México D.F., México. Correo electrónico: sila@xanum.uam.mx (E. Hernández-Pérez).

## Síndrome metabólico y diabetes

En la actualidad, se ha puesto una atención especial al síndrome metabólico, el cual comprende diversos desórdenes metabólicos, incluyendo la obesidad visceral, la diabetes mellitus, la dislipidemia y la hipertensión, entre otros.

La diabetes mellitus es una enfermedad sistémica crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, que se caracteriza por un estado de hiperglucemia debido a la deficiencia y/o resistencia a la insulina, con efectos sobre el metabolismo intermedio de carbohidratos, lípidos y proteínas. Afecta del 1% a 2% de la población mundial, y se considera que es la patología más prevalente dentro del síndrome metabólico<sup>1</sup>. Al inicio de la enfermedad aparecen cambios en el metabolismo de lípidos, y posteriormente, se presentan alteraciones vasculares con complicaciones específicas en el sistema micro y macrovascular, las cuales se presentan en el 50% de la población diabética<sup>2</sup>.

## Formación de AGEs

La hiperglucemia facilita la glicación no enzimática de proteínas y lípidos, conduciendo a la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés). La glicación proteica es iniciada por una reacción de adición nucleofílica entre el grupo amino de una proteína y el carbonilo de un azúcar reducido, conduciendo a la formación de una base de *Schiff*. Esta reacción ocurre en un periodo de horas, una vez formada la base débil de *Schiff* es reordenada para formar un producto más estable: una ketoamina o un producto Amadori. La formación del producto de Amadori ocurre en un periodo de días y una vez formado, la reacción es prácticamente irreversible. La glicación de proteínas es una reacción espontánea y depende del grado y duración de hiperglucemia, de la vida media de la proteína, así como de la permeabilidad de glucosa libre al tejido. Las proteínas glicadas pueden sufrir posteriores reacciones relacionadas con intermediarios dicarbonilos, dando como resultado los productos finales de glicación avanzada: AGEs<sup>3</sup>.

Los AGEs se relacionan con alteraciones metabólicas y daños micro y macrovasculares, neurológicos y endoteliales, entre otros, los cuales implican el desarrollo de la retinopatía, la neuropatía, las enfermedades cardíacas y cerebrovasculares, y principalmente de la nefropatía diabética<sup>4</sup>. Aún cuando los niveles de AGEs en el suero son bajos debido a su constante recambio, éstos pueden ser detectados *in vivo* cuando los niveles de azúcares son altos, como ocurre en la diabetes. Así, el primer AGE de importancia fisiológica descrito fue la hemoglobina glicada<sup>5</sup>. El estudio de los AGEs ha aumentado, desde que múltiples reportes han sugerido que estos productos se encuentran involucrados en diversas patologías asociadas con la diabetes<sup>6</sup>.

## Receptores de AGEs y su efecto en la diabetes

Los AGEs interactúan con diversos receptores como el de productos finales de glicación avanzada (RAGE), galectina-3, lactoferrina y 80K-H fosfoproteína. El RAGE es un miembro de la súper familia de receptores de inmunoglobulina de superficie, es expresado por una amplia variedad de

tejidos, e interactúa con diversos ligandos AGEs, especialmente con N-carboximetil-lisina<sup>7</sup>.

Se ha reportado que la expresión de RAGE, es incrementada en ciertas células durante la diabetes y la inflamación. La interacción de AGEs con RAGE en macrófagos, provoca estrés oxidante y la activación del factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)<sup>8</sup>. El NF- $\kappa$ B modula la transcripción de diversos genes, entre ellos, endotelina-1, factor tisular y generación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Aún cuando los AGE's han sido implicados en la patología de las diversas complicaciones en la diabetes, es importante enfatizar que su participación es sólo parcial<sup>3</sup>.

## AGEs y su relación con la esteatohepatitis no alcohólica

Mientras que la función de AGEs en la progresión de vasculopatías diabéticas y fallas renales ha sido ampliamente estudiada, su papel en el daño hepático no ha sido completamente esclarecido. Esto resulta particularmente importante, debido a la actual situación de epidemia, en la que se encuentra la esteatohepatitis no alcohólica, la cual conecta la obesidad con el síndrome metabólico y la diabetes, condiciones que son asociadas con incrementos de AGEs y RAGE en la fibrosis hepática<sup>9</sup>.

La expresión de RAGE ha sido descrita en células inflamatorias<sup>10</sup> y en las células estelares hepáticas, las cuales son las principales efectoras de la matriz extracelular durante el desarrollo de la fibrosis hepática<sup>11</sup>. Recientemente se ha reportado que, también los AGEs al igual que ciertas citocinas y factores de crecimiento, pueden modular la activación de las células estelares hepáticas, la producción de proteínas de la matriz extracelular y conducir así a la fibrosis hepática. La unión de RAGE y AGEs genera una respuesta inflamatoria en diversos tipos celulares del hígado, como los hepatocitos y las células estelares. En este sentido, Iwamoto et al.<sup>12</sup> reportaron que la secreción y la expresión de la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), fue sobreexpresada en células estelares hepáticas tratadas con AGEs. Kislinger et al.<sup>6</sup> reportaron que durante el mecanismo de inflamación, la sobreexpresión de AGEs induce la activación NF- $\kappa$ B. Se considera que el hígado no sólo es un órgano blanco, es también el sitio de depuración y catabolismo de los AGEs en circulación<sup>13</sup>.

## Esteatohepatitis no alcohólica

El término "NASH", es decir, esteatohepatitis no alcohólica fue definido inicialmente por Ludwig et al.<sup>14</sup>, para describir hallazgos histopatológicos típicos de un grupo de pacientes con enfermedad hepática alcohólica, sin consumo considerable de alcohol. La NASH ha sido observada en un grupo de pacientes con esteatosis no alcohólica o hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés); definida como una acumulación de grasa en el hígado, superior al 10% en peso. La relevancia clínica de estas condiciones está relacionada con la alta prevalencia de NAFLD en la población general y la posible evolución a NASH, dirigida a estados finales de la enfermedad hepática, incluyendo fibrosis y cirrosis<sup>15</sup>.

La NAFLD es considerada como la expresión hepática del síndrome metabólico, una manifestación cercana de formas clínicas relacionadas a obesidad visceral caracterizada por la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la hipertensión<sup>16</sup>. Con un rápido incremento del síndrome metabólico en la población en general, la NAFLD se ha convertido en la principal causa de enfermedades hepáticas<sup>15</sup>. La patogénesis de NAFLD inicia con la acumulación de lípidos en el hígado. Se considera que sólo un porcentaje pequeño de pacientes con esteatosis hepática, progresa a esteatohepatitis y desarrollo de fibrosis.

En, NASH existe una asociación directa con la fibrosis hepática a través de la activación de las células estelares; sin embargo, aún cuando los mecanismos bioquímicos y moleculares de la fibrogénesis son parecidos a los de otras enfermedades crónico-hepáticas, las adipocinas, la producción de estrés oxidante y la generación de AGEs, hace que la fibrogénesis derivada por NASH sea única<sup>17</sup>.

## Resistencia a insulina

La resistencia a la insulina (RI) es generalmente entendida como una alteración en el metabolismo periférico de la glucosa. La insulina es un potente inhibidor de la producción de glucosa endógena hepática (HGP), proceso que es también perturbado en presencia de la RI<sup>18</sup>. El músculo esquelético es uno de los sitios más importantes de toma de glucosa estimulados por insulina. Los sujetos con RI para superar este estado y promover el almacenaje de glucosa, incrementan la secreción de insulina y reducen la eliminación de ésta<sup>19</sup>, pero se genera el desarrollo de alteraciones metabólicas. Otro blanco importante de la RI es el tejido adiposo, en donde el efecto antilipídico de la insulina es reducido, resultando en un incremento en la liberación de ácidos grasos libres (FFA) a la circulación sistémica<sup>20</sup>. Así, los pacientes con NAFLD muestran alta resistencia a la insulina a nivel de: 1) músculo, debido a que presentan incorporación reducida de glucosa; 2) hígado, debido a que presentan una supresión alterada de HGP; 3) tejido adiposo, ya que presentan un alto cociente lipídico y un incremento en los FFA circulantes<sup>9,21</sup>.

## Fibrosis hepática

La fibrosis hepática resulta del daño crónico en el hígado en conjunto con la acumulación de proteínas de la matriz extracelular (ME), lo cual es característico de la mayoría de los tipos de enfermedades hepáticas crónicas<sup>11</sup>. La principal causa de la fibrosis hepática en países industrializados incluye la infección por hepatitis C (VHC), abuso de alcohol y NASH. La acumulación de proteínas de la ME distorsiona la arquitectura hepática, debido a la formación de cicatrices fibrosas y al subsecuente desarrollo de nódulos que culminan en la cirrosis. La cirrosis produce la disfunción hepatocelular e incrementa la resistencia intrahepática al flujo sanguíneo, produciendo insuficiencia hepática e hipertensión portal, respectivamente<sup>22</sup>. Se considera a la fibrosis hepática como un modelo de herida-cicatriz, en respuesta a un daño hepático crónico<sup>23</sup>. Se considera que las células estelares hepáticas juegan un papel central en el desarrollo de la fibrosis, ya que este tipo celular es el principal

productor de colágeno. Este tipo celular sufre una dramática transformación fenotípica conocida como “activación” en enfermedades crónicas hepáticas, con la adquisición de propiedades fibrogénicas<sup>24</sup>. En condiciones normales, estas células residen en el espacio de Disse y son el principal sitio de almacenamiento de la vitamina A. Cuando el hígado presenta una lesión, estas células se “activan” y se transdiferencian a un fenotipo parecido al miofibroblasto, las cuales expresan proteínas contráctiles y secretan grandes cantidades de proteínas de la ME (cerca de 10 veces más), principalmente colágenos fibrilares. Asimismo, hay una sobreexpresión de citocinas profibrogénicas como la IL-6<sup>25</sup>, el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y el inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP-1). Además, se ha reportado que la sobreexpresión de TIMP-1 conduce a la inhibición de la actividad de las metaloproteinasas y, en consecuencia, a la acumulación de las proteínas de la ME en el espacio extracelular<sup>26</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este estudio.

## Bibliografía

- Hudson B, Hofmann MA, Bucciarelli L, et al. Glycation and Diabetes: the RAGE connection. *Curr Sci* 2002;83(12):1515-1521.
- Forbes J, Yee LT, Thallas V, et al. Advanced glycation end product interventions reduce diabetes accelerated atherosclerosis. *Diabetes* 2004;53:1813-1823.
- Ahmed N. Advanced glycation end products role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:3-21.
- Sourris KC, Forbes JM. Interactions between advanced glycation end-products (AGE) and their receptors in the development and progression of diabetic nephropathy- are these receptors valid therapeutic targets. *Current Drug Targets* 2009;10:42-50.
- Schmidt A, Yan S, Stern D. The dark side of glucose. *Nat Med* 1995;1:1002-1004.
- Kislinger T, Fu C, Huber B, et al. N-epsilon-(carboxymethyl) lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. *J Biol Chem* 1999;274:31740-1749.
- Lohwasser C, Neureiter D, Ppov Y, et al. Role of the receptor for advanced glycation end products in hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009;15:5789-5798.
- Yan S, Schmidt A, Anderson G, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation endproducts with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994;269:9889-9897.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-1192.
- Cataldegirmen G, Zeng S, Feirt N, et al. RAGE limits regeneration after massive liver injury by coordinated suppression of TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B. *J Exp Med* 2005;201:473-484.
- Friedman S. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008;134:1655-1669.

12. Iwamoto K, Kanno K, Hyogo H, et al. Advanced glycation end products enhance the proliferation and activation of hepatic stellate cells. *J Gastroenterol* 2008;43:298-304.
13. Hyogo H, Yamagishi S. Advanced glycation end products (AGEs) and their involvement in liver disease. *Curr Pharm Des* 2008;14:969-972.
14. Ludwig J, Viggiano T, McGill B, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
15. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-1231.
16. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
17. Fujii H, Kawada N. Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2012;47:215-225.
18. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, et al. The effect of rosiglitazone on the liver: decreased gluconeogenesis in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:806-812.
19. Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4753-4761.
20. Marra F, Gastaldelli A, Svegliati B, et al. Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Trends Mol Med* 2008;14:72-81.
21. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3498-3504.
22. Gines P, Cárdenas A, Arroyo V, et al. Management of cirrhosis and ascitis. *N Engl J Med* 2004;350:1646-1654.
23. Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis pathogenesis and principles of therapy. *Clin Liver Dis* 2001;5:315-334.
24. Geerts A. History heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:311-335.
25. Hernández Pérez E, Bucio Ortiz L, Souza V, et al. Pentoxifylline downregulates alpha (I) collagen expression by the inhibition of I-kappaB degradation in liver stellate cells. *Cell Biol Toxicol* 2008;24:303-314.
26. Shuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, et al. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2001;21:351-372.