

## Aspectos endocrinológicos más allá de la resistencia a la insulina en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

José R. Barrientos-Ávalos<sup>1,2</sup>, Brenda E. Vidrio-Huerta<sup>1\*</sup> y Sonia I. Dávila-Casas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Guadalajara, Jalisco. México

### Resumen

La descripción de los sistemas endocrinos que desempeñan un papel en la fisiopatología de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, *Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease*) ha sido importante para comprender de manera holística todos los sistemas que contribuyen al daño hepático. En esta revisión abordamos estos mecanismos desde una perspectiva diferente, analizando cómo ejercen efectos deletéreos en diferentes grados. La hormona del crecimiento desempeña un papel protector, como respalda la evidencia, y sus estados de deficiencia están asociados con la acumulación de grasa hepática. Respecto a las hormonas tiroideas y su función hepática, describimos sus mecanismos y cómo contribuyen a mantener una buena salud metabólica; por el contrario, su deficiencia está consistentemente relacionada con el desarrollo de MASLD. Se ha demostrado ampliamente que los glucocorticoides, en particular con una administración exógena excesiva, inducen no solo disfunción metabólica hepática, sino también alteraciones sistémicas en diversos ejes. Dada su relevancia, también abordamos los mineralocorticoides, menos estudiados, que tienen funciones específicas en la regulación metabólica. También se analiza la prolactina por su participación en la resistencia a la insulina. Finalmente, examinamos las hormonas sexuales, cuya disminución sistémica impacta de forma directa en el metabolismo de los ácidos grasos en los hepatocitos.

**Palabras clave:** Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. MASLD. Hormonas tiroideas. Hormona de crecimiento. Glucocorticoides. Esteroides sexuales.

### *Endocrine aspects beyond insulin resistance in metabolic dysfunction associated steatotic liver disease*

### Abstract

The description of endocrine systems involved in the pathophysiology of metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD) has been essential to achieve a holistic understanding of all mechanisms contributing to hepatic injury. In this review, we approach these mechanisms from a different perspective, analyzing how they exert deleterious effects to varying degrees. Growth hormone plays a protective role, as supported by evidence, and its deficiency states are associated with hepatic fat accumulation. Regarding thyroid hormones and their hepatic function, we describe their mechanisms and how they contribute to maintaining metabolic health; conversely, their deficiency is consistently linked to the development of MASLD. Glucocorti-

#### \*Correspondencia:

Brenda E. Vidrio-Huerta  
E-mail: dra.brenda.vidrio@gmail.com

Fecha de recepción: 16-08-2025

Fecha de aceptación: 28-11-2025

DOI: 10.24875/CGM.25000025

Disponible en línea: 03-02-2026

Clín. Gastroenterol. Méx. 2025;1(4):347-354

www.clinicasgastroenterologiademexico.com

coids, particularly in the context of excessive exogenous administration, have been widely demonstrated to induce not only hepatic metabolic dysfunction but also systemic alterations across multiple axes. Given their relevance, we also address mineralocorticoids, which, although less studied, exhibit specific roles in metabolic regulation. Similarly, prolactin is discussed for its involvement in insulin resistance. Finally, we examine sex hormones, whose systemic reduction directly impacts fatty acid metabolism within hepatocytes.

**Keywords:** Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease. MASLD. Thyroid hormones. Growth hormone. Glucocorticoids. Sex steroids.

## Introducción

A lo largo del tiempo, desde que se reconoce el daño hepático condicionado por el sobrepeso y la obesidad, rápidamente el desarrollo de conocimiento para una posible terapéutica reconoció que la resistencia a la insulina es el factor más contundente para el desarrollo y la progresión de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). No obstante, no es el único, pues como exponemos a continuación hay otros ejes endocrinos que contribuyen en múltiples etapas del desarrollo de la enfermedad y aportan efectos puntuales generalmente deletéreos, por lo que han sido objeto de estudio y desde luego del desarrollo de terapéutica para mejorar el pronóstico de los pacientes.

## Hormona de crecimiento

La hormona de crecimiento (GH, *Growth Hormone*) es un polipéptido secretado por las células somatotróficas de la hipófisis anterior, mediante estímulos como los  $\alpha$ -adrenérgicos, la ghrelina, las hormonas tiroideas, el sueño profundo, el ayuno, el estrés y la hipoglucemia, entre otros<sup>1</sup>. La GH ejerce sus acciones a través de la activación de receptores localizados en distintos tejidos, principalmente el hepático. La transmisión de señales intracelulares mediante sus receptores de citocinas desencadena una cascada de fosforilación a través de la vía JAK-STAT. La activación de la tirosina cinasa JAK2 promueve la fosforilación de moléculas intracelulares, como STAT1, 3 y 5; componentes indispensables para la producción de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1, *Insulin-like Growth Factor 1*).

Las principales acciones metabólicas de GH/IGF-1 con repercusión directa en el tejido hepático involucran el incremento de la lipólisis (predominantemente de grasa visceral) y la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, causando la movilización de estos a la circulación. Además, suprinen la lipogénesis de *novo* hepática. Estos efectos, en suma, resultan en una menor acumulación

intrahepática de lípidos<sup>2</sup>. Adicionalmente, la evidencia más reciente ha demostrado que la activación del eje GH/IGF-1 podría inducir la senescencia de las células estrelladas hepáticas, controlar la inflamación y disminuir la fibrosis hepática<sup>3,4</sup>.

Por su parte, la deficiencia de GH se ha relacionado con un incremento en la acumulación hepática de grasa y un mayor riesgo de MASLD. Diversos estudios transversales han demostrado una mayor prevalencia de MASLD en pacientes adultos con hipopituitarismo y deficiencia grave de GH secundarios a resecciones de tumores como adenomas hipofisiarios y craneofaringiomas, en comparación con pacientes sin dicha deficiencia<sup>5-7</sup>. Uno de los estudios más recientes de pacientes posquirúrgicos de resección transesfenoidal por tumoreación hipofisiaria reportó una prevalencia de MASLD del 36.9% en los que cursaban con deficiencia central de GH, frente al 21.1% en aquellos sin deficiencia de la hormona ( $p = 0.01$ ), siendo dos veces mayor en los pacientes con deficiencia posterior al ajuste por variables de confusión<sup>8</sup>. En contraparte, los pacientes con acromegalia presentan menor esteatosis hepática a pesar de tener mayor resistencia a la insulina<sup>9</sup>, la cual incrementa posterior al control quirúrgico de la enfermedad<sup>10</sup>, sugiriendo un potencial efecto protector de GH/IGF-1 en la esteatosis hepática, probablemente debido al incremento en la síntesis de trifosfato de adenosina estimulado por la GH<sup>11</sup>.

Algunas otras condiciones en las que se ha demostrado el rol del eje GH/IGF-1 en la aparición y la progresión de la MASLD son las asociadas a una deficiencia relativa de GH. Por su parte, el sobrepeso y la obesidad son factores relacionados con un estado de deficiencia relativa de GH<sup>12</sup>, lo cual, en conjunto con la ya bien establecida resistencia a la insulina, podría considerarse un factor predisponente adicional a la progresión de la esteatosis hepática. Otra condición en la que se ha asociado la deficiencia relativa de GH con la acumulación de grasa hepática es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), especialmente en pacientes con lipodistrofia<sup>13</sup>, y en quienes,

adicionalmente por el tratamiento antirretroviral, se presenta mayor ganancia de peso con aumento de grasa abdominal y acumulación de grasa visceral, todos ellos factores asociados a una mayor prevalencia de MASLD<sup>14</sup>.

### **Efecto del tratamiento de la desregulación de la GH en la MASLD**

Existen diversos mecanismos potenciales de la terapia con GH para la reducción de la esteatosis y de la progresión de la MASLD. El aumento del gasto energético en reposo prevendría la acumulación hepática de grasa, mismo que podría estar regulado por la conversión de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3) influenciado por efecto de la GH. La movilización y la utilización de sustratos favorecida por la GH reduciría la acumulación intrahepática de los mismos. Además, su efecto central en la regulación del gasto energético y la producción de calor propiciaría un incremento en la utilización de hidratos de carbono y mejoraría la sensibilidad a la insulina<sup>15</sup>.

El reemplazo de GH a dosis estándar en pacientes con deficiencia de la misma por hipopituitarismo ha demostrado mejorar la función hepática, así como reducir la esteatosis y la fibrosis, tanto en reportes de casos<sup>16,17</sup> como en ensayos clínicos<sup>6,18</sup>. Sin embargo, el efecto del reemplazo con GH en pacientes con deficiencia relativa ha sido evaluado de manera limitada. Un ensayo aleatorizado que incluyó pacientes con obesidad y MASLD valoró la fracción grasa hepática después de la administración de GH recombinante por 24 semanas, y halló una reducción de -3.3% de grasa intrahepática en el grupo tratado ( $p = 0.14$ ), logrando que 5 de 9 pacientes llegaran a una fracción grasa intrahepática < 5%, frente a 1 de 9 de los pacientes no tratados ( $p = 0.04$ )<sup>19</sup>. De manera similar, Dichtel et al.<sup>20</sup> demostraron una reducción de -8.9% ( $p = 0.009$ ) de esteatosis hepática en individuos con sobrepeso u obesidad y MASLD posterior a la administración de GH subcutánea por 6 meses.

Por otra parte, el efecto de la GH en los pacientes con VIH y MASLD ha sido probado mediante la administración de tesamorelina, un análogo de la hormona liberadora de GH. Tras 12 meses de tratamiento, se observó que el 35% de los pacientes tratados con el fármaco mostraron una fracción grasa hepática < 5%, frente al 4% del grupo control, sin afectar de manera negativa los niveles de glucosa de ayuno ni la hemoglobina glucosilada<sup>21</sup>. Resultados similares han sido replicados con el uso de tesamorelina en poblaciones de

las mismas características<sup>22</sup>, e incluso se ha demostrado que este fármaco reduce la expresión de genes relacionados con la inflamación, la reparación tisular y la división celular, e incrementa la expresión de genes relacionados con la fosforilación oxidativa<sup>23</sup>.

### **Cambios sugeridos a la terapia de la esteatohepatitis de origen metabólico (MASH, Metabolic dysfunction Associated Steato Hepatitis) según la desregulación de la GH**

Aunque la terapia con GH puede tener efectos benéficos en la reducción de la esteatosis hepática, no existe evidencia relacionada para el manejo de la esteatohepatitis, por lo que únicamente debe considerarse como parte del manejo en pacientes con deficiencia de GH crónica establecida y no como parte del tratamiento sistemático de la MASH. Adicionalmente, se sugiere indagar sobre la deficiencia de GH en los pacientes que presentan un pobre control o progresión de la MASH, como factor agravante, para en caso de confirmar la deficiencia iniciar la sustitución hormonal<sup>24</sup>.

### **Hormonas tiroideas**

La interacción funcional de la glándula tiroidea y el hígado constituye un eje metabólico dinámico y complejo. Las hormonas tiroideas, principalmente T3 y T4, regulan el metabolismo hepático de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos<sup>25</sup>. El hígado modula la biodisponibilidad sistémica de hormonas tiroideas a través de la síntesis de proteínas transportadoras (globulina fijadora de tiroxina, transtirretina y albúmina)<sup>24</sup> y de la conversión periférica de T4 a T3 por la desyodasa tipo 1, la cual es más abundante en el hígado, siendo una vía importante para mantener unos niveles plasmáticos y tisulares adecuados de T3<sup>26</sup>.

Por su parte, las hormonas tiroideas regulan la homeostasis lipídica hepática mediante la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos al activar el receptor  $\beta$  de la hormona tiroidea (TR $\beta$ ), que es la forma predominante expresada en el hígado; su activación también incrementa la captación y el catabolismo del colesterol, así como la autofagia selectiva para prevenir la lipotoxicidad<sup>26</sup>. La autofagia es un proceso lisosómico de degradación celular que puede adoptar formas específicas: lipofagia (degradación de gotitas de grasa), mitofagia (recambio de mitocondrias) y agrefagia (eliminación de agregados proteicos)<sup>27</sup>. La autofagia por las hormonas tiroideas se lleva a cabo a través de

mecanismos genómicos y no genómicos, mediados por el TR $\beta$ , y mediante la activación de factores de transcripción, como el receptor  $\alpha$  relacionado con estrógenos (ESRRA), la proteína Forkhead box O1(FoxO1) y el factor de transcripción EB (TFEB)<sup>25,27</sup>.

En el hipotiroidismo se puede desarrollar una dislipidemia aterogénica por mecanismos que incluyen una mayor absorción de colesterol en el intestino delgado y el hígado por la proteína Niemann-Pick C1-like 1, una expresión disminuida de los receptores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y un aumento de las lipoproteínas apoB circulantes, una reducción de las proteínas de transferencia de ésteres de colesterol plasmáticos y una disminución del transporte inverso de colesterol y de la síntesis de ácidos biliares para reducir la depuración hepática de colesterol<sup>28</sup>.

El hipotiroidismo también genera disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y producción de especies reactivas de oxígeno, con una acumulación excesiva de ácidos grasos en los hepatocitos<sup>26</sup>. Cuando esta disfunción mitocondrial causa la progresión a MASLD, la actividad hepática de la desyodasa tipo 1 se encuentra disminuida, lo que produce menor conversión local de T4 a T3 y una reducción de la señalización de TR $\beta$ , exacerbando la lipotoxicidad y la fibrosis, generando un «hipotiroidismo intrahepático» y creando así un círculo vicioso hepático entre las concentraciones disminuidas de hormonas tiroideas hepáticas y la MASLD<sup>29,30</sup>.

En el hipertiroidismo predominan efectos contrarios por un aumento de la tasa metabólica general: incremento del catabolismo lipídico, estimulación de la gluconeogénesis y la glucogenólisis, y resistencia hepática a la insulina. La tirotoxicosis grave puede causar frecuentemente alteraciones en las pruebas de función hepática e inducir hepatotoxicidad por estrés oxidativo mitocondrial; sin embargo, estas alteraciones suelen resolverse con el tratamiento<sup>31</sup>.

### **Efecto del tratamiento de la desregulación tiroidea sobre la MASLD**

La evaluación de la función tiroidea en los pacientes con MASLD es fundamental, y viceversa, debido a que la disfunción tiroidea puede actuar como factor etiopatogénico y modulador de la evolución de la enfermedad.

La elevación de la hormona estimulante de la tiroide, incluso con niveles normales de T4 libre, está significativamente asociada con unas mayores prevalencia y gravedad de la MASLD, y esta relación parece ser bidireccional<sup>29,32</sup>.

Existen algunas intervenciones dirigidas a corregir la disfunción tiroidea que han mostrado mejoría sobre la MASLD. El tratamiento con levotiroxina reduce el colesterol total y el C-LDL, y aumenta la actividad de la lipasa hepática, con lo que mejoran el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina<sup>29</sup>, y disminuye la acumulación de grasa intrahepática<sup>24</sup>.

El tratamiento con T3 reduce los lípidos y la grasa hepática, pero provoca taquicardia, pérdida ósea y atrofia muscular por activación, ya que activa a los receptores tiroideos tanto TR $\alpha$  (expresados en el sistema cardiovascular y musculoesquelético) como TR $\beta$  (expresados principalmente en el hígado)<sup>33,34</sup>.

### **Implicaciones terapéuticas de la hormonas tiroideas en la MASLD**

Buscando los efectos beneficiosos de la actividad de T3 en hígado, sin tener otros efectos adversos extrahepáticos, se empezaron a estudiar moléculas que fueran agonistas selectivos de TR $\beta$ 1, el cual se ha convertido en un objetivo importante en el tratamiento de la MASLD basado en hormonas tiroideas<sup>30,32</sup>.

El resmetirom es un agonista oral 28 veces más selectivo para TR $\beta$  que para TR $\alpha$ <sup>10</sup>. Es el primer y único fármaco aprobado por la Food and Drug Administration para tratar la MASH con fibrosis hepática. En el ensayo MAESTRO-NASH se observó la resolución completa de la MASH sin ningún deterioro en la fibrosis en el 25.9% de los pacientes que recibieron 80 mg de resmetirom y en el 29.9% de los que recibieron 100 mg de resmetirom, en comparación con el 9.7% de los pacientes en el grupo que recibió placebo. Además, también se observó una mejoría de la fibrosis en al menos una etapa en el 24.2% de los pacientes que recibieron 80 mg de resmetirom y en el 25.9% de los que recibieron 100 mg de resmetirom, en comparación con el 14.3% en el grupo de placebo. Así mismo, se encontró mejoría en el perfil lipídico y en la sensibilidad a la insulina<sup>35</sup>.

La American Association of Diabetes reconoce los beneficios del resmetirom en la reducción de la grasa hepática, la progresión de fibrosis y los niveles de C-LDL, lo que puede ayudar a disminuir el riesgo cardiovascular<sup>36</sup>.

El perfil de seguridad ha sido favorable, con efectos adversos leves tales como diarrea y náuseas; sin embargo, persiste la necesidad de confirmar la durabilidad de la respuesta más allá del primer año de tratamiento, y evaluar su eficacia en estadios más avanzados de fibrosis o cirrosis compensada<sup>37</sup>.

Existen otros tiromiméticos en estudio, como VK2809, el cual ha demostrado una reducción de la grasa hepática entre el 53.8% y el 59.7% en 12 semanas, siendo generalmente bien tolerado<sup>28</sup>. El TG 68 es un TR $\beta$  selectivo que reduce hasta un 30% los triglicéridos séricos, induce  $\beta$ -oxidación mitocondrial de ácidos grasos y disminuye la grasa hepática sin mostrar efectos cardiotóxicos en animales<sup>33</sup>. El MB07811 es un profármaco con tecnología HepDirect que reduce los triglicéridos y mejora la sensibilidad a la insulina en modelos animales. El KB-141 ha mostrado elevada potencia metabólica sin taquicardia en primates, y otros compuestos en etapa preclínica, como CS27109 y CS271011, presentan perfiles prometedores y en algunos casos potencial antineoplásico hepático<sup>37</sup>.

## Glucocorticoides

La contribución de los glucocorticoides en el desarrollo de complicaciones metabólicas ha sido descrita ampliamente, sobre todo en enfermedades como la diabetes, la hipertensión, las dislipidemias y las enfermedades cardiovasculares. Debido a que la MASLD está muy ligada con estas enfermedades, no sorprende que los glucocorticoides impacten en el desarrollo, la progresión y el desenlace de la MASLD. A continuación se describen los mecanismos moleculares que explican su rol en la fisiopatología de la MASLD.

La activación del receptor de glucocorticoides (GR) en el hepatocito representa un eje patogénico clave en la progresión de la MASLD. Este proceso se inicia con la secreción de cortisol por la zona fasciculada de la corteza suprarrenal, en respuesta a la hormona adrenocorticotropa liberada por la hipófisis anterior. Aunque el cortisol circulante tiene efectos sistémicos, su acción más deletérea en el hígado es intracelular, donde la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 convierte cortisona inactiva en cortisol activo, amplificando su efecto local<sup>38</sup>.

Una vez en el interior de la célula, el cortisol se une al GR citoplasmático, lo que induce su translocación al núcleo y la unión a elementos de respuesta a glucocorticoides en el ADN. Esta interacción regula la transcripción de genes clave, como fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK) y glucosa-6-fosfatasa (G6Pase), que aumentan la gluconeogénesis hepática, y de genes lipogénicos como el factor regulador de elementos esteiroideos tipo 1c (SREBP-1c), la sintasa de ácidos grasos (FASN) y la acetil-CoA carboxilasa (ACC), que promueven la síntesis de ácidos grasos *de novo*<sup>38</sup>.

La combinación de hiperglucemia y lipogénesis conduce a una acumulación progresiva de triglicéridos en los hepatocitos, estableciendo el fenotipo de esteatosis característico de la MASLD.

El exceso de lípidos intracelulares, junto con la inhibición de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial inducida por el cortisol, generan un ambiente de estrés oxidativo marcado por la producción de especies reactivas de oxígeno. Estas especies activan la respuesta al estrés del retículo endoplásmico, que incluye la activación de proteínas como la proteína cinasa similar a la eIF2 $\alpha$  (PERK), la enzima requerida para inositol tipo 1 (IRE1) y el factor de transcripción activador 6. La activación sostenida de estas vías culmina en la expresión del homólogo de CHOP (CCAAT/enhancer-binding protein), un factor proapoptótico que favorece la muerte celular programada de los hepatocitos<sup>39</sup>.

La muerte de los hepatocitos y la liberación de especies reactivas de oxígeno y patrones moleculares asociados a daño activan el inflamasoma NLRP3, promoviendo la secreción de interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6). Estas citocinas proinflamatorias reclutan monocitos y macrófagos al hígado, intensificando la inflamación local y marcando la transición de MASLD a MASH<sup>40</sup>.

Además, en el entorno metabólicamente alterado del hígado en la MASLD, los macrófagos hepáticos (incluyendo las células de Kupffer y los derivados de monocitos) desempeñan un papel central en la inflamación y la progresión hacia fibrosis. El GR en los macrófagos hepáticos no solo regula su respuesta inmunitaria, sino que también establece un eje funcional con los hepatocitos, modulando procesos metabólicos clave como la cetogénesis.

Durante el ayuno, el GR en los macrófagos regula la secreción de señales que impactan directamente en los hepatocitos. Esta interacción se da a través de la coordinación entre el GR y el receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR $\alpha$ , Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), lo que modula la expresión de genes hepáticos involucrados en la producción de cuerpos cetónicos. Este eje GR-PPAR $\alpha$  es esencial para mantener la homeostasis energética en condiciones de restricción nutricional.

Sin embargo, en el contexto de la MASLD, esta regulación se ve alterada. El GR en los macrófagos puede modificar su perfil secretor, afectando la cetogénesis hepática y contribuyendo a un entorno inflamatorio. Esta disfunción metabólica favorece la polarización de los macrófagos hacia un fenotipo

proinflamatorio, caracterizado por la secreción de citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , que activan las células estrelladas hepáticas y promueven la producción de matriz extracelular.

Además, el GR influye en la expresión de genes regulados por PPAR $\alpha$  en los hepatocitos, lo que sugiere que su activación puede alterar la homeostasis lipídica y energética del hígado. En modelos murinos, esta interacción ha demostrado ser relevante para la progresión de la enfermedad hepática, ya que la desregulación del eje GR-PPAR $\alpha$  puede favorecer la acumulación de lípidos, el estrés oxidativo y la inflamación crónica, todos ellos factores clave en la transición de MASLD a MASH y fibrosis<sup>41</sup>.

## Mineralocorticoides

Los mecanismos moleculares por los cuales los receptores de mineralocorticoides median la inflamación y la fibrosis incluyen varias vías de moléculas clave, entre las que sobresalen notablemente la cinasa inducible de glucocorticoides (SGK1) y el factor de crecimiento transformante beta, ambos con efectos postranscripcionales, que están sobreexpresados en respuesta a la activación del receptor de mineralocorticoides, y se activa la vía dependiente de la fosfatidil inositol 3 cinasa. La SGK1 actúa amplificando la respuesta inflamatoria a través de la actividad del factor nuclear kappa B (NF $\kappa$ B), un factor de transcripción conocido por regular la expresión de forma muy amplia de la inflamación mediada por citocinas, incluyendo el factor tisular de crecimiento, desempeñando un rol central en el desarrollo de la fibrosis<sup>42</sup>.

## Prolactina

Desde una perspectiva fisiopatológica, la prolactina parece influir en la sensibilidad a la insulina y en el metabolismo energético. Algunos estudios han demostrado que la prolactina puede mejorar la función de las células beta pancreáticas, aumentar la captación de glucosa y promover la utilización de glucosa, lo que contribuye a una mejor homeostasis energética. Además, los niveles fisiológicamente elevados de prolactina han mostrado mejorar la sensibilidad hepática a la insulina, posiblemente a través de efectos indirectos mediados por la dopamina en el hipotálamo.

En el tejido adiposo, la prolactina también ejerce efectos directos. Se ha demostrado que regula la función del adipocito al inhibir enzimas clave como la lipoproteína lipasa y la sintasa de ácidos grasos, lo que

reduce la lipogénesis. Esta acción es particularmente relevante en la MASLD, en la que la disfunción del tejido adiposo y la distribución anormal de la grasa corporal son factores que contribuyen a la resistencia a la insulina y al desarrollo de enfermedad hepática. De hecho, el estudio menciona que tanto el tejido adiposo humano como el hepático expresan receptores de prolactina, lo que refuerza su papel como modulador metabólico.

Otro mecanismo propuesto es la vía CD36, una proteína transportadora de ácidos grasos, y la señalización PRL/PRLR (receptor de prolactina), que mejora la esteatosis hepática mediante la supresión de CD36, lo que sugiere que la prolactina podría limitar la captación excesiva de lípidos por los hepatocitos, reduciendo así la lipotoxicidad y la inflamación hepática<sup>43,44</sup>.

En mujeres con diabetes tipo 2, el desarrollo de MASLD no es lineal con los niveles de prolactina. Zhu et al revelaron una relación en forma de curva J entre los niveles séricos de prolactina y el riesgo de MASLD en mujeres con diabetes tipo 2. En mujeres con niveles normales de PRL, se observó que a medida que la prolactina aumentaba dentro del rango fisiológico, el riesgo de MASLD y

fibrosis hepática disminuía significativamente. Sin embargo, en mujeres con hiperprolactinemia el riesgo aumentaba progresivamente con mayores niveles de PRL. Esta relación no se observó en hombres, lo que los autores sugieren

una influencia hormonal específica del sexo en la interacción entre PRL y la fisiopatología hepática. Además proponen que la prolactina, al actuar como hormona metabólica, puede tener efectos protectores en niveles fisiológicos, pero efectos adversos cuando se encuentra en exceso, posiblemente por su impacto en la inflamación, resistencia a la insulina y regulación hormonal<sup>45</sup>.

Este patrón en forma de J indica que tanto los niveles bajos como los excesivamente altos de prolactina pueden estar asociados con un mayor riesgo de MASLD, mientras que unos valores intermedios dentro del rango fisiológico podrían ser protectores. En las mujeres con diabetes tipo 2, la prolactina mostró correlaciones significativas con marcadores de inflamación, resistencia a la insulina y alteraciones en enzimas hepáticas, lo que refuerza su papel en la progresión de la enfermedad hepática. Además, se observó que la prolactina se relaciona con hormonas sexuales como la testosterona, lo que podría explicar parte de la diferencia según el sexo en esta asociación. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la prolactina podría ser

un biomarcador útil para evaluar el riesgo de MASLD en las mujeres diabéticas<sup>45</sup>.

## Hormonas sexuales

Los esteroides sexuales modulan redes génicas específicas que influyen en la fisiopatología hepática de manera diferenciada según el sexo. Los estrógenos, a través de sus receptores nucleares y no nucleares (ESR1, ESRRA, ESRRB, ESRRG), ejercen una influencia significativa sobre la expresión génica en el tejido adiposo femenino. En particular, se identificaron genes como *SH3BP2*, implicado en la señalización del receptor de células T y en la función lisosomal, y *C8B*, componente de la vía del complemento, como reguladores clave en las redes específicas del sexo femenino. Estos genes han mostrado conexiones funcionales con *loci* previamente asociados a MASLD en estudios de asociación genómica, lo que sugiere un papel causal en la progresión de la enfermedad. En contraste, la testosterona y su receptor androgénico han demostrado una influencia más pronunciada en el tejido hepático masculino. La red regulatoria masculina incluye genes como *CHCHD6*, relacionado con la función mitocondrial, y *CD36*, implicado en el metabolismo de los ácidos grasos<sup>46</sup>.

En la vía canónica de los estrógenos, especialmente el 17 $\beta$ -estradiol, estos ejercen su acción principalmente a través del receptor nuclear ER $\beta$ , altamente expresado en los hepatocitos femeninos. Este receptor regula la expresión de genes implicados en la lipogénesis *de novo*, la oxidación de ácidos grasos y el transporte de lípidos, modulando así la acumulación de triglicéridos hepáticos. En condiciones de deficiencia estrogénica, como la menopausia o la ovariectomía, se observa una desregulación de estos procesos, con aumento de la lipogénesis *de novo* (vía SREBP-1c, FASN, SCD1) y disminución de la oxidación de ácidos grasos, lo que favorece el desarrollo de esteatosis hepática.

Además, ER $\beta$  participa en la homeostasis de aminoácidos, especialmente los de cadena ramificada, esenciales para la síntesis de lípidos durante la reproducción. Su activación por aminoácidos de la dieta permite al hígado femenino adaptar su metabolismo a las demandas energéticas del ciclo estral. La pérdida de ER $\beta$  hepático en modelos murinos (LERKO, *liver-specific insulin receptor knock-out*) impide esta adaptación, exacerbando la acumulación lipídica y alterando el perfil lipoproteico.

En cuanto a la inflamación, ER $\beta$  inhibe las vías JNK y NF- $\kappa$ B, reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y la IL-6. Su ausencia favorece la polarización de macrófagos hacia fenotipos proinflamatorios, intensificando el daño hepático y la progresión hacia NASH y fibrosis.

En lo que se refiere a la acción de los andrógenos en las mujeres, el exceso de andrógenos, como ocurre en el síndrome de ovario poliquístico, promueve la lipogénesis *de novo*, reduce la sensibilidad a la insulina y favorece la acumulación de lípidos hepáticos. En los hombres, la deficiencia de testosterona aumenta la activación de JNK, NF- $\kappa$ B y proteínas de estrés del retículo endoplasmático (PERK, IRE1 $\alpha$ , CHOP), exacerbando la apoptosis hepatocelular<sup>47</sup>.

## Conclusiones

La MASLD tiene mecanismos fisiopatológicos bien descritos, primordialmente las vías moleculares de resistencia a la insulina. En esta revisión destacamos vías endocrinas más allá de una única vía canónica. Al considerarlas, no solo se amplía el conocimiento de la enfermedad con sus diferentes factores, sino que se contribuye para el desarrollo de potenciales tratamientos. Prueba de ello es el resmetirom, cuyo mecanismo de acción es distinto a la resistencia a la insulina. En ese sentido, la vía de la GH o intervenciones en los esteroides adrenales y sexuales pueden ser potenciales blancos terapéuticos.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## Conflictos de intereses

J.R. Barrientos-Ávalos ha sido ponente para Eli Lilly y Silanes. El resto de los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

## Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Referencias

1. Lu M, Flanagan JU, Langley RJ, Hay MP, Perry JK. Targeting growth hormone function: strategies and therapeutic applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:3.
2. Takahashi Y. The role of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the liver. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1447.
3. Kineman RD, del Río-Moreno M, Waxman DJ. Liver-specific actions of GH and IGF-1 that protect against MASLD. *Nat Rev Endocrinol.* 2025;21:105-17.
4. Ma IL, Stanley TL. Growth hormone and nonalcoholic fatty liver disease. *Immunometabolism.* 2023;5:e00030.
5. Kong T, Gu Y, Sun L, Zhou R, Li J, Shi J. Association of nonalcoholic fatty liver disease and growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J.* 2023;70:959-67.
6. Nishizawa H, Iguchi G, Murawaki A, Fukuoka H, Hayashi Y, Kaji H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adult hypopituitary patients with GH deficiency and the impact of GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:67-74.
7. Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology.* 2004;39:909-14.
8. Hwang Y, Lee HW, Ahn SH, Lee EJ, Ku CR, Kim SU. Positive association between nonalcoholic fatty liver disease and growth hormone deficiency in patients with nonfunctioning pituitary adenoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1057769.
9. Winhoffer Y, Wolf P, Krššák M, Wolfsberger S, Tura A, Pacini G, et al. No evidence of ectopic lipid accumulation in the pathophysiology of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4299-306.
10. Reyes-Vidal CM, Mojahed H, Shen W, Jin Z, Arias-Mendoza F, Fernández JC, et al. Adipose tissue redistribution and ectopic lipid deposition in active acromegaly and effects of surgical treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2946-55.
11. Fellinger P, Wolf P, Pfeleger L, Krumpolec P, Krssak M, Klavins K, et al. Increased ATP synthesis might counteract hepatic lipid accumulation in acromegaly. *JCI Insight.* 2020;5:e134638.
12. Hjelholt A, Høgild M, Bak AM, Arlien-Søborg MC, Bæk A, Jessen N, et al. Growth hormone and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49:239-50.
13. Rochira V, Guaraldi G. Growth hormone deficiency and human immunodeficiency virus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31:91-111.
14. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS.* 2017;31:1621-32.
15. Dichtel LE, Cordoba-Chacon J, Kineman RD. Growth hormone and insulin-like growth factor 1 regulation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:1812-24.
16. Zvekic M, Herbert M, Morales A, Sofic S. Growth hormone treatment normalized liver enzymes in an adolescent with obesity and short stature. *Ann Pediatr.* 2024;7:1145.
17. Takahashi Y, Iida K, Takahashi K, Yoshioka S, Fukuoka H, Takeno R, et al. Growth hormone reverses nonalcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency. *Gastroenterology.* 2007;132:938-43.
18. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Nishizawa H, Bando H, Suda K, et al. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2014;24:174-9.
19. Pan CS, Weiss JJ, Fourman LT, Buckless C, Branch KL, Lee H, et al. Effect of recombinant human growth hormone on liver fat content in young adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94:183-92.
20. Dichtel LE, Corey KE, Haines MS, Chicote ML, Lee H, Kimball A, et al. Growth hormone administration improves nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obesity: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108:e1542-50.
21. Stanley TL, Fourman LT, Feldpausch MN, Purdy J, Zheng I, Pan CS, et al. Effects of tesamorelin on non-alcoholic fatty liver disease in HIV: a randomised, double-blind, multicentre trial. *Lancet HIV.* 2019;6:e821-30.
22. Stanley TL, Feldpausch MN, Oh J, Branch KL, Lee H, Torriani M, et al. Effect of tesamorelin on visceral fat and liver fat in HIV-infected patients with abdominal fat accumulation. *JAMA.* 2014;312:380.
23. Fourman LT, Billingsley JM, Agyapong G, Ho Sui SJ, Feldpausch MN, Purdy J, et al. Effects of tesamorelin on hepatic transcriptomic signatures in HIV-associated NAFLD. *JCI Insight.* 2020;5:e140134.
24. Hutchison AL, Tavaglione F, Romeo S, Charlton M. Endocrine aspects of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): beyond insulin resistance. *J Hepatol.* 2023;79:1524-41.
25. Chng CL, Goh GBB, Yen PM. Metabolic and functional cross talk between the thyroid and liver. *Thyroid.* 2025;35:607-23.
26. Ramanathan R, Patwa SA, Ali AH, Ibdah JA. Thyroid hormone and mitochondrial dysfunction: therapeutic implications for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Cells.* 2023;12:2806.
27. Sinha RA. Thyroid hormone-mediated selective autophagy and its implications in countering metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2024;39:686-92.
28. Reytor-González C, Annunziata G, Campuzano-Donoso M, Morales-López T, Basantes-Tituaña C, Fasci-Spurió F, et al. Endocrinologist's crucial role in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a comprehensive review. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2025;50:209-26.
29. Pu S, Zhao B, Jiang Y, Cui X. Hypothyroidism/subclinical hypothyroidism and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: advances in mechanism and treatment. *Lipids Health Disease.* 2025;24:75.
30. Kuchay MS, Isaacs S, Misra A. Intrahepatic hypothyroidism in MASLD: Role of liver-specific thyromimetics including resmetirom. *Diabetes Metab Syndr.* 2024;18:103034.
31. Mousa AM, Mahmoud M, AlShuraiaan GM. Resmetirom: the first disease-specific treatment for MASH. *Int J Endocrinol.* 2025 Feb 26;2025:6430023.
32. Dobre MZ, Virgolici B, Cioarcă-Nedelcu R. Lipid hormones at the intersection of metabolic imbalances and endocrine disorders. *Curr Issues Mol Biol.* 2025;47:565.
33. Ezhilarasan D. Thyromimetics and MASLD: unveiling the novel molecules beyond resmetirom. *J Gastroenterol Hepatol.* 2025;40:367-78.
34. Wang K, Chen F, Wang J, Liu H. Drug discovery targeting thyroid hormone receptor  $\beta$  (THR $\beta$ ) for the treatment of liver diseases and other medical indications. *Acta Pharm Sin B.* 2025;15:35-51.
35. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;390:497-509.
36. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes — 2025. *Diabetes Care.* 2025;48:S59-85.
37. Arvanitakis K, Koufakis T, Cholongitas E, Francque S, Germanidis G. Insights into the results of Resmetirom trials: can a thyroid hormone receptor agonist be the holy grail of MASH therapy? *Pharmacol Ther.* 2025;268:108811.
38. Polyzos SA, Targher G. Role of glucocorticoids in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Curr Obes Rep.* 2024;13:242-55.
39. LeFort KR, Rungratanawanich W, Song BJ. Contributing roles of mitochondrial dysfunction and hepatocyte apoptosis in liver diseases through oxidative stress, post-translational modifications, inflammation, and intestinal barrier dysfunction. *Cell Mol Life Sci.* 2024;81:34.
40. Knorr J, Wree A, Tacke F, Feldstein AE. The NLRP3 inflammasome in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2020;40:298-306.
41. Horn P, Tacke F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis. *Cell Metab.* 2024;36:1439-55.
42. Barigou M, Ramzan I, Chartoumpakis DV. The role of aldosterone and the mineralocorticoid receptor in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Biomedicines.* 2025;13:1792.
43. Zhang P, Ge Z, Wang H, Feng W, Sun X, Chu X, et al. Prolactin improves hepatic steatosis via CD36 pathway. *J Hepatol.* 2018 Jun 1;68(6):1247-55.
44. Zhang P, Ge Z, Wang H, Feng W, Sun X, Chu X, et al. Prolactin improves hepatic steatosis via CD36 pathway. *J Hepatol.* 2018;68:1247-55.
45. Zhu C, Ma H, Huang D, Li G, Gao J, Cai M, et al. J-shaped relationship between serum prolactin and metabolic-associated fatty liver disease in female patients with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:815995.
46. Kurt Z, Barrere-Cain R, Laguardia J, Mehrabian M, Pan C, Hui ST, et al. Tissue-specific pathways and networks underlying sexual dimorphism in non-alcoholic fatty liver disease. *Biol Sex Differ.* 2018;9:46.
47. Della Torre S. Beyond the X factor: relevance of sex hormones in NAFLD pathophysiology. *Cells.* 2021;10:2502.