

Enfermedad hepática grasa no alcohólica

A. Soto González¹, D. Bellido¹, M. Martínez Olmos², M. Buño Soto¹, D. de Luis³, O. Vidal¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Juan Canalejo. A Coruña.

²Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Meixoeiro. Vigo.

³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Río Hortera. Valladolid.

Correspondencia: Alfonso Soto González. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Juan Canalejo.

C/ Xubias de Arriba 84. 15006- La Coruña. E- mail: Asoto@canalejo.org

Resumen

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la causa más frecuente de alteración de la función hepática en los Estados Unidos, con un incremento paralelo al de la obesidad y la diabetes *mellitus*. Su historia natural no está claramente definida, pero su progresión a cirrosis y al estadio hepático terminal está bien reconocida en algunos pacientes. Su patogenia es multifactorial; en el desarrollo de la esteatosis el principal determinante es la resistencia a la insulina, mientras que en las causas del daño hepatocelular se incluyen factores como el exceso de ácidos grasos libres, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, las citoquinas, la sobrecarga de hierro, el sobrecrecimiento bacteriano y la predisposición genética.

Las estrategias terapéuticas orientadas a modular la resistencia a la insulina, normalizar el metabolismo lipoproteico y controlar los marcadores inflamatorios con probióticos son el futuro en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most frequent cause of abnormal liver function in the US, paralleling the increase in obesity and diabetes mellitus. Their natural history is not clearly defined but progression to cirrhosis and end-stage liver disease is well recognized in some patients. The pathogenesis is multifactorial; the development of steatosis seems to be mainly determined by insulin resistance, whereas the causes of hepatocellular injury include factors such as the excess of intracellular fatty acids, mitochondrial dysfunction, oxidant stress, cytokines, iron overload, bacterial overgrowth, and genetic predisposition.

The therapeutic strategies directed to modulate insulin resistance, normalize lipoprotein metabolism and control the inflammatory mediators with probiotics are a promising way in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis.

Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es un término clínico patológico que comprende un con-

junto de enfermedades, desde un simple acúmulo de triglicéridos en el hepatocito (esteatosis hepática) a una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), término empleado para describir una entidad clíni-

ca caracterizada por inflamación, acúmulo de grasa y de tejido fibrótico en el hígado hasta el estado de cirrosis (Fig. 1). Aunque en los pacientes que consumen alcohol se observan hallazgos de similares características e indistinguibles por biopsia, este proceso ocurre en personas que no beben.¹⁻³

Su creciente prevalencia en los países occidentales, su difícil diagnóstico por pruebas no invasivas y su posibilidad de progresión a un estado avanzado de fibrosis e incluso cirrosis ha ocasionado que esta enfermedad cobre hoy en día más importancia.

Está frecuentemente asociada a la diabetes tipo 2 y al síndrome metabólico y presenta varios factores genéticos y adquiridos que participan en su patogenia.⁴

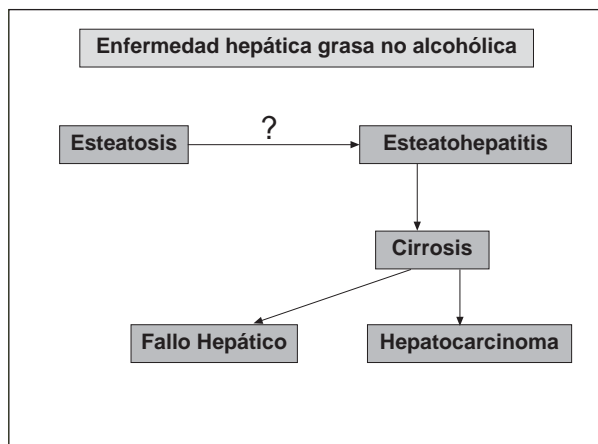


Figura 1. Enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Historia evolutiva

En 1958, Westwater y Fainer describieron esta enfermedad en una pequeña cohorte de pacientes con obesidad.⁵ Más tarde, en 1975, fue definida por Peters *et al.*, en un grupo de pacientes obesos operados de *bypass* gástrico.⁶ Posteriormente, fue descrita en 1979 por Adler y Schaffner.⁷ En 1980, Ludwig *et al.* evaluaron la biopsia de 25 pacientes diabéticos obesos no alcohólicos y describieron unas características histológicas similares a las de la enfermedad hepática alcohólica, aunque, sin embargo, estos pacientes negaron el consumo de alcohol.¹

Epidemiología

La verdadera incidencia y prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica son desco-

nocidas debido, en parte, a que el diagnóstico de certeza precisa de la realización de una biopsia y, además, por la ausencia de un consenso en los criterios histológicos de esta entidad.⁸

Su distribución es universal. Los datos de países como Japón y Alemania muestran una prevalencia del 14%.^{9,10} Recientes datos del estudio NHANES III revelan que el 24% de los adultos americanos tiene una elevación de las transaminasas con serología negativa para el virus de la hepatitis, con niveles de saturación de transferrina inferior al 50% y sin consumo de alcohol, sugiriendo que estos pacientes son a los que se les puede diagnosticar de enfermedad hepática grasa no alcohólica.¹¹ Este hecho fue corroborado por otros autores.¹²

Datos limitados sugieren que la esteatohepatitis ocurre en aproximadamente el 3% de la población general,¹³ aumentando el riesgo a un 69% en los pacientes con obesidad mórbida.¹⁴ Por otra parte, Bacon *et al.* demostraron que la EHNA también puede ocurrir en pacientes no diabéticos con normopeso.¹⁵

La enfermedad hepática grasa no alcohólica ocurre tanto en niños como en adultos.¹⁶⁻¹⁸ Los niños son generalmente diagnosticados alrededor de los 12 años de edad, mientras que los adultos típicamente entre los cuarenta y cincuenta años.¹⁹

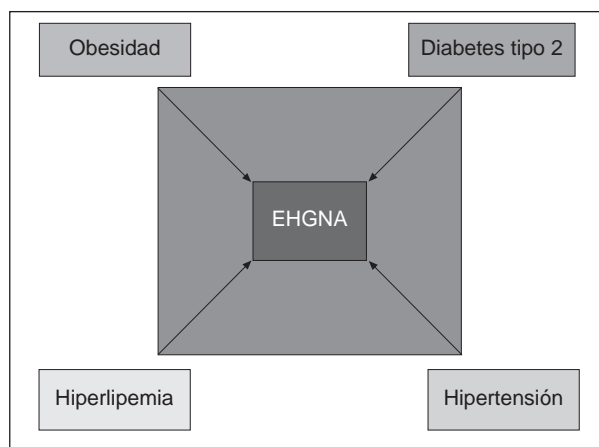
Aunque datos previos hacían referencia a una mayor prevalencia en mujeres,^{1,20,21} datos más recientes sugieren una mayor predominancia en varones.^{22,23} Sin embargo, parece ser que las mujeres tienen mayor riesgo de progresión a estadios avanzados de la enfermedad.²⁴

La enfermedad hepática grasa no alcohólica debe ser diferenciada de la esteatosis, con o sin hepatitis, secundaria a otros procesos (Tabla 1), ya que estos tendrían diferentes patogenias y evoluciones.²⁵

La enfermedad hepática grasa no alcohólica está asociada con varias enfermedades comunes. Éstas incluyen obesidad —preferentemente central—, hipertensión, hiperlipemia —preferentemente hipertrigliceridemia— y diabetes tipo 2, lo que, en conjunto, comprende el síndrome metabólico^{26,27} (Fig. 2). La prevalencia de obesidad en varias series de pacientes con hígado graso no alcohólico varía entre el 30% y el 100%, la prevalencia de diabetes tipo 2 varía entre el 10% y el 75% y la hiperlipemia varía entre el 20% y el 92%.^{1,7,18}

Tabla 1. Causas de enfermedad hepática grasa

Nutricionales	Fármacos	Metabólicas o genéticas	Otras
Malnutrición calórico-proteica	Glucocorticoides	Lipodistrofia	Enfermedad inflamatoria del intestino
Desnutrición	Estrógenos sintéticos	Disbetalipoproteinemia	Diverticulosis con sobrecrecimiento bacteriano
Nutrición parenteral total	Aspirina	Enfermedad de Weber-Christian	Virus de inmunodeficiencia humana
Pérdida rápida de peso	Bloqueantes del calcio	Enfermedad de Colman	Hepatotoxinas: fósforo, solventes orgánicos, productos de petroquímica
Cirugía bariátrica	Amidarona	Hígado graso agudo del embarazo	Toxinas de <i>Bacillus cereus</i>
	Tamoxifeno	Almacenamiento de ésteres de colesterol	
	Metrotexato		
	Ácido valproico		
	Cocaína		
	Antirretrovirales		
	Tetraciclinas		

**Figura 2.** Enfermedad hepática grasa no alcohólica como manifestación del síndrome metabólico.

La progresión de la enfermedad hepática grasa no alcohólica a cirrosis puede diferir significativamente entre los distintos grupos étnicos. Los hispanos con EHGNA parecen tener una progresión más frecuente a EHNA y cirrosis que los blancos y negros.^{28,29}

Presentación clínica

Síntomas

Como en muchos otros tipos de enfermedad hepática crónica, en estudios transversales se observó que la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica son asintomáticos en el momento del diagnóstico. Cuando se presentan los síntomas, éstos suelen ser inespecíficos, siendo la astenia probablemente el más común referido, aunque no se correlaciona bien con la severidad de la lesión histológica.¹⁵ Otro síntoma frecuente son

las molestias en el cuadrante superior derecho, de carácter vago, sin que se describa como dolor.

Una pequeña proporción de pacientes experimenta síntomas que indican una enfermedad hepática más severa, pudiendo presentar prurito, anorexia y náuseas. El desarrollo de ascitis, anasarca, varices hemorrágicas u otros síntomas de encefalopatía hepática indica una cirrosis descompensada.³⁰

Signos físicos

No hay signos patognomónicos de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. La obesidad es el hallazgo más común presente en la exploración clínica, estando presente en el 30-100% de los pacientes en varios estudios transversales.^{1,13,15,31} Por ello se ha propuesto que el perímetro de la circunferencia o el índice cintura-cadera, los cuales reflejan obesidad central, sean los que más se relacionen con la enfermedad hepática grasa no alcohólica, incluso con un peso normal.

El signo más frecuente de la enfermedad hepática es la hepatomegalia, dato referido hasta en un 50% de los pacientes en diferentes estudios.^{1,15} Un pequeño porcentaje de pacientes tiene estigmas de enfermedad hepática crónica. De los estigmas conocidos, destacan como los más comunes la presencia de arañas vasculares y de eritema palmar.²¹ La presencia de ictericia, edemas, asterixis y signos de hipertensión portal aparece en estadios avanzados de la cirrosis.

Anormalidades en laboratorio

Típicamente, la mayoría (50-90%) de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica pre-

senta una elevación de las transaminasas.^{1,15,21,23-25,32} El grado de elevación enzimática no es marcado y suele estar entre 1 y 4 veces el límite alto de normalidad (Tabla 2),^{1,31,21,33} aunque algunos pacientes pueden tener unos niveles normales o sólo elevaciones intermitentes de las transaminasas. Aunque la mayoría de las veces los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) son más altos que los niveles de la aspartato aminotransferasa (AST), ocasionalmente los niveles de AST pueden ser más elevados, especialmente en el estadio de cirrosis.¹⁵ La relación AST/ALT rara vez es mayor de 2. Los valores de ALT no se correlacionan con el grado de esteatosis o fibrosis.³⁴

La gamma-glutamyltransferasa (GGT) puede estar elevada, pero hay pocos datos acerca de la frecuencia y grado de elevación. También la fosfatasa alcalina está ocasionalmente elevada, pero su valor suele ser inferior a dos veces el límite alto de la normalidad.³⁵

En pacientes en estado de cirrosis pueden encontrarse otras alteraciones analíticas incluyendo hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protombina y más tardíamente hiperbilirrubinemia. En la mitad de los pacientes se detecta una elevación de los niveles séricos de ferritina, y en un 6-11%, un incremento de la saturación de transferrina.^{15,22,25} Sin embargo, los niveles hepáticos de hierro son normales. Se observó que la sobrecarga hepática de hierro puede estar asociada con una enfermedad hepática más severa.^{36,37} Sin embargo, estos datos han sido refutados por otros dos estudios,^{25,38} quedando así pues la controversia abierta.

Estudios de imagen

La ecografía tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% en detectar esteatosis y una sensibilidad del 77% y una especificidad del 89% en detectar un incremento de fibrosis. En la ecografía la infiltración grasa en el hígado produce un incremento

difuso de la ecogenicidad a diferencia de lo que ocurre en el riñón. Sea cual sea la causa, el estado de cirrosis tiene una apariencia similar en la ecografía.³⁹

En una tomografía computerizada la infiltración grasa en el hígado produce una baja densidad en el parénquima hepático. La esteatosis es difusa en la mayoría de los casos de enfermedad hepática grasa no alcohólica, pero puede ser focal.

Tanto la ecografía como la tomografía computerizada pueden malinterpretar la infiltración grasa en el hígado como una masa maligna; en tales casos es la resonancia magnética la que puede distinguirlo.^{40,41} La resonancia magnética espectroscópica es la técnica no invasiva más útil para cuantificar el contenido de triglicéridos hepáticos, correlacionándose con los encontrados en la biopsia; desgraciadamente, no es viable en la práctica habitual por ser una técnica cara.

A pesar de ello, ningún estudio de imagen es capaz de distinguir entre un simple hígado graso de una esteatosis o una esteatosis con fibrosis.

Histología

Los hallazgos histológicos de la enfermedad hepática grasa no alcohólica incluyen esteatosis, que es necesaria para el diagnóstico, infiltración inflamatoria celular mixta, que se localiza predominantemente en la zona 3 del lóbulo hepático, con degeneración balonizante asociada y necrosis de los hepatocitos. También pueden observarse los cuerpos hialinos de Mallory, aunque no tan bien formados o numerosos como en la esteatohepatitis alcohólica. A menudo también se observan los cuerpos de glucógeno.⁴²

La presencia de estos hallazgos, solos o en combinación, comprende el espectro de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Los tractos portales están relativamente separados de la inflamación, aunque los niños con la enfermedad pueden mos-

Tabla 2. Características de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica

Estudio	n	Edad	Sexo (% H)	Dislipemia (%)	Diabetes (%)	Obesidad (%)	Hipertensión (%)	ALT (U/L)	AST (U/L)
Ludwing <i>et al.</i> ¹	20	54	35	67	25	90	15	38	72
Powell <i>et al.</i> ²¹	42	49	17	61	36	95	No datos	96	70
Bacon <i>et al.</i> ¹⁵	33	47	58	21	21	39	18	No datos	No datos
Angulo <i>et al.</i> ²⁵	144	51	33	27	28	60	No datos	82	63
Harrison y Hayashi ²³	102	51	57	74	42	73	58	89	63
Chiturri <i>et al.</i> ²⁴	93	49	60	No datos	29	57	No datos	90	53

trar una inflamación portal predominante como oposición a la infiltración lobular.⁴³

La fibrosis inicialmente suele ser vista en la región perivenular y perisinusoidal, y sugiere estadios avanzados de la enfermedad. Datos recientes muestran que en la biopsia inicial, un 30-40% de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica tiene un estado avanzado de fibrosis.^{15,20}

De acuerdo con estos hallazgos, estudios recientes han sugerido cambios significativos que pueden ser vistos en la mitocondria del hepatocito.^{29,44} En un 10% de los hepatocitos, se han encontrado megamitocondrias con inclusiones de paracrystalino características. Resulta interesante que estas inclusiones no se ven en los pacientes que progresan a cirrosis.

Diagnóstico

Powell *et al.*²¹ originalmente propusieron 3 criterios para el diagnóstico de la EHNA: 1) hallazgos histológicos de esteatohepatitis, 2) evidencia de consumo mínimo de alcohol, inferior a 20 gramos al día²³ y 3) ausencia de serología hepática positiva. Aunque estos criterios tienen validez en la práctica habitual, cada uno tiene sus limitaciones en lo que se refiere a su validez universal.

El valor de la biopsia para el diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica en la práctica clínica rutinaria es objeto de debate. Argumentos en contra de incluir la biopsia suponen el buen pronóstico de la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica, el carecer de terapéutica eficaz contra la enfermedad y el riesgo y coste asociados a la biopsia. Por otro lado, hay controversia acerca de que la biopsia pueda ser el único método agudo para el diagnóstico y estima de la evolución de la enfermedad hepática grasa no alcohólica,^{1,15,21} como muestra el valor predictivo positivo (58%) para el diagnóstico que tienen la evaluación clínica y de laboratorio comparando con la histología.⁴⁵ Incluso en otro estudio se observó que es posible detectar la fibrosis hepática por cambios de laboratorio como el incremento de la GGT y de la fosfatasa alcalina o el descenso de los niveles de colesterol, albúmina o plaquetas.⁴⁶

Patogenia

El desarrollo de nuevos modelos animales y humanos en los estudios ha permitido comprender mejor la patogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica y su progresión a EHNA y, potencialmente, a cirrosis. La teoría más prevalente hoy en día, desde 1998, es la de Day y James.⁴⁷ Afirman que la patogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica comprende dos etapas. En la primera se produce un acúmulo de grasa en el hígado, especialmente de ácidos grasos y triglicéridos. La resistencia a la insulina juega un papel fundamental en esta etapa. El mayor o menor grado de resistencia a la insulina estará en correlación con el grado más o menos avanzado de EHGNA.^{48,49} Este acúmulo dentro del hígado provoca un estrés oxidativo crónico y un acúmulo de citoquinas (básicamente del factor de necrosis tumoral alfa), lo que da lugar a la segunda etapa. Se produce una exacerbación de la resistencia a la insulina, promoviendo un estrés oxidativo y una disfunción orgánica dentro del hígado, dando como consecuencia un proceso inflamatorio, degeneración hepatocelular y fibrosis.⁴

Resistencia a la insulina y desarrollo de esteatosis

Una combinación de factores genéticos y adquiridos contribuye a esta primera etapa de la esteatosis, a través de un acúmulo en exceso de triglicéridos en el hígado que ocurre como consecuencia de un incremento de la circulación de ácidos grasos libres y las posteriores interacciones entre el músculo esquelético, tejido adiposo e hígado. Este acúmulo de ácidos grasos libres y triglicéridos en el hígado es el resultado de varios procesos.⁸ La resistencia a la insulina es la que juega el papel fundamental en esta etapa y está caracterizada por un incremento circulante de los ácidos grasos libres como consecuencia del incremento de la lipólisis⁵⁰ y de la incapacidad del músculo e hígado para oxidar los ácidos grasos libres. Como consecuencia de este acúmulo de ácidos grasos libres en músculo e hígado se produce una alteración del metabolismo de la glucosa, contribuyendo igualmente a ello la resistencia a la insulina. Además, el hiperinsulinismo asociado a la resistencia a la insulina provoca un descenso de la síntesis de apolipoproteína B-

100, un componente crítico de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo cual disminuye el transporte de triglicéridos fuera de la célula y favorece su acumulación en el hígado.^{51,52}

Kim *et al.*⁵³ recientemente han propuesto que el acúmulo de ácidos grasos libres en músculo e hígado permite una sobreexpresión de la enzima lipoproteína lipasa en ambos órganos.

Los factores genéticos también pueden influir en el desarrollo de la esteatosis hepática. Los polimorfismos genéticos para la Apo E y la proteína de transferencia de los triglicéridos microsomales (MTTP), que dan como resultado el descenso de la liberación de lípidos, han sido asociados con el desarrollo de esteatosis hepática.^{54,55}

En lo que se refiere al papel de la leptina en la patogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, los datos son controvertidos. Uygun *et al.* encontraron un incremento de los niveles séricos de leptina en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y sugirieron que éste podría ser un factor predictivo, independiente de la intensidad de la esteatosis hepática en los pacientes con EHNA.⁵⁶

Esta correlación entre los niveles de leptina y la esteatosis hepática podría ser explicada por el desarrollo de resistencia a la acción de la insulina o por una relación cerrada entre los niveles de leptina y de insulina. Sin embargo, estos resultados podrían estar influidos por el hecho de que los sujetos del grupo control tenían un índice de masa corporal (IMC) más bajo que los pacientes con EHNA. Así pues, con un subgrupo de pacientes de este estudio se usó un grupo control homogéneo con el grupo con EHNA y no se encontró correlación entre los niveles de leptina y la histología hepática, los niveles séricos de transaminasas, los niveles en ayunas de insulina o los niveles de resistencia a la insulina. Por lo tanto queda la puerta abierta a más estudios que aclaren el papel de la leptina en la patogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Otros reguladores propuestos son las adipocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la adiponectina, secretados por el tejido adiposo.⁵⁷ Los niveles de TNF- α están incrementados en los pacientes con EHGNA y se ha visto que éste modula la señal a la insulina en el músculo aumentando su resistencia.^{58,59} La expresión del ARNm de la adiponectina está disminuida en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica y se ha visto que

su reemplazamiento en ratones con resistencia a la insulina decrece el contenido de triglicéridos en músculo e hígado.⁵⁷ Además, se ha sugerido que el TNF- α puede disminuir la expresión de la adiponectina potenciando aún más la resistencia a la insulina.⁶⁰

Progresión a esteatohepatitis no alcohólica

Aunque en la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica la esteatosis no progresa, un 25% de los sujetos evoluciona a una segunda etapa, caracterizada por inflamación y denegeración hepatocelular. Muchos trabajos, principalmente en animales, han hecho un esfuerzo para descubrir los mecanismos de la progresión desde un estado de EHGNA a un estado de EHNA. Ahora está claro que múltiples factores genéticos y ambientales participan en este proceso. Estudios recientes obtenidos de una cohorte de 264 pacientes con EHGNA indicaron que la resistencia a la insulina constituye el mayor factor de riesgo independiente para el avance a fibrosis.⁶¹

Muchos de los factores implicados en la evolución de la esteatohepatitis alcohólica están asociados con la EHNA. Estos factores se pueden agrupar en 2 categorías: factores que causan un incremento del estrés oxidativo y factores que promueven la expresión de citoquinas proinflamatorias.⁶² Aunque también se ha sugerido que la predisposición genética, la sobrecarga de hierro y el sobrecrecimiento bacteriano participan en el desarrollo de la EHNA (Fig. 3).

Estrés oxidativo

La resistencia a la insulina y los altos niveles de leptina permiten la entrada de los ácidos grasos libres a la mitocondria hepática como consecuencia de la inhibición previa de su oxidación.⁶³ Este incremento hepático de ácidos grasos libres puede aumentar la β oxidación peroxisomal y, preferentemente, la intramitocondrial, mediada por el PPAR- α , incrementando así la producción de radicales libres de oxígeno y la peroxidación lipídica. Además, el aumento de los ácidos grasos libres incrementa la expresión de los citocromos CYP4A y CYP2E1, los cuales al mismo tiempo aumentan la producción de radicales libres de oxígeno y de la peroxidación lipídica.⁶⁴⁻⁶⁶ Son por lo tanto estos dos procesos, el

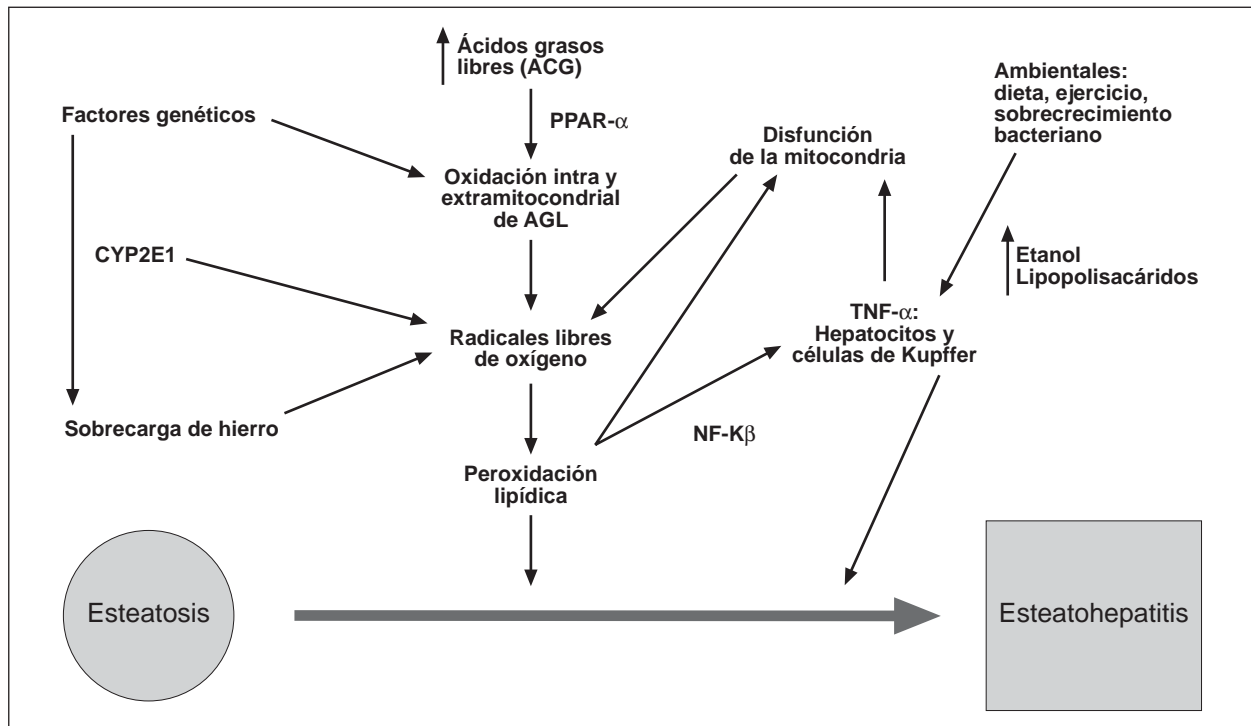


Figura 3. Factores que contribuyen a la evolución desde esteatosis hasta esteatohepatitis.

incremento del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, los que inducen un daño en las membranas plasmáticas, organelas intracelulares, ADN mitocondrial y cadena respiratoria mitocondrial.⁶⁷

La β oxidación mitocondrial parece ser la vía de oxidación dominante. Varias líneas de investigación sugieren que la función mitocondrial está disminuida en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. En los pacientes con EHNA se han observado anomalías ultraestructurales en las mitocondrias. Estas alteraciones pueden ser indicativas de un defecto en la fosforilación oxidativa.²⁹

Citoquinas proinflamatorias

El TNF- α también contribuye a esta segunda fase patogénica. Un incremento de la síntesis del TNF- α por los hepatocitos y las células de Kupffer puede estar causado, en primer lugar, por el factor de necrosis- κ B inducido por el estrés oxidativo mediado por la oxidación de ácidos grasos libres⁶⁸ o, en segundo lugar, por una endotoxemia resultado de un sobrecrecimiento bacteriano.

El TNF- α tiene varias acciones: induce resistencia a la insulina, la cual produce un aumento de la

concentración de ácidos grasos libres; produce cambios en la respiración mitocondrial, induciendo de este modo la formación de radicales libres⁶⁹ e induce apoptosis y necrosis de los hepatocitos.⁷⁰

Predisposición genética

Se ha sugerido que la esteatohepatitis no alcohólica tiene un componente genético inherente relacionado con la determinación de la sensibilidad a la insulina,^{71,72} el almacenamiento, oxidación y liberación de lípidos en el hígado,⁵⁵ la obesidad y su distribución,^{73,74} la regulación de los niveles de hierro en el hígado^{24,36,37} y la síntesis de citoquinas.^{75,76}

Sobrecarga de hierro

La sobrecarga de hierro puede jugar un papel en la patogenia de la EHNA. Se ha demostrado una asociación entre la sobrecarga de hierro y el síndrome metabólico y la enfermedad hepática avanzada.⁷⁷⁻⁸¹

Algunos autores han encontrado una mayor prevalencia de mutaciones del gen de la enfermedad de la hemocromatosis en los pacientes con EHNA con un nivel más alto de hierro hepático y estados

más avanzados de fibrosis,^{24,36} mientras que otros estudios no han sido capaces de identificar el exceso de hierro y su supuesta acción fibrogénica en estos pacientes.^{22,25,38,61,80}

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

Se ha establecido recientemente una clara relación entre el sobrecrecimiento bacteriano intestinal y el daño hepático durante la EHNA.⁸² Las bacterias intestinales pueden incrementar el estrés oxidativo hepático al menos por dos mecanismos: por un incremento en la producción endógena de etanol y por la liberación de lipopolisacáridos. Ambos, el etanol y los lipopolisacáridos, estimulan la producción de citoquinas, que son factores mediadores en la patogenia de la EHNA.⁸³

Desarrollo de fibrosis

La activación de las células estelares hepáticas constituye el primer paso del proceso de la fibrogénesis.⁸⁴ Este proceso de activación es iniciado y mantenido por un complejo conjunto de factores, entre los que se incluyen los radicales libres de oxígeno, las citoquinas y otros productos resultantes del daño hepático. Todos estos factores desempeñan un papel en el desarrollo de la fibrosis en la EHNA.⁸⁵⁻⁸⁷

Igualmente se ha relacionado con la fibrosis una marcada expresión del factor de crecimiento transformador- β 1 (TGF- β 1) del tejido conectivo, cuya síntesis se ve potenciada por glucosa e insulina⁸⁸ (Fig. 4).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica incluyen la regresión de la fibrosis, de la inflamación y de la esteatosis. Hasta hoy en día, no hay grandes estudios clínicos aleatorizados que demuestren la eficacia terapéutica para alcanzar estos objetivos.⁸⁹ La mayoría de los estudios publicados acerca del tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica son pequeños, abiertos y sólo una pequeña proporción de ellos aporta datos histológicos en el seguimiento de la eficacia terapéutica.⁹⁰⁻⁹⁵ Aunque algunos tratamientos son prometedores, necesitan ser demostrados en estudios más grandes, aleatorizados

y controlados, incluyendo en todos ellos una valoración histológica.

Mejoría de la resistencia a la insulina

La evidencia, tanto en estudios en animales como en pacientes con lipodistrofia, sugiere que la mejoría de la resistencia a la insulina puede mejorar o eliminar la esteatosis hepática.^{96,97} Dado que la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica son obesos, diabéticos o la combinación de ambos, parece lógico, por tanto, potenciar los tratamientos que mejoren la sensibilidad a la insulina. Para ello contamos con las siguientes estrategias terapéuticas:

1. Pérdida de peso: históricamente, en el tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica se ha recomendado el control del peso con dieta y ejercicio, pero hay pocos datos que demuestren la eficacia de esta pérdida de peso en su evolución. Una pérdida progresiva y lenta de peso de entre un 5% y un 10% parece producir una mejoría de los niveles séricos de transaminasas y una disminución de la infiltración grasa en la mayoría de los pacientes, mientras que, por el contrario, en dos pequeños estudios se observó que una pérdida rápida de peso puede incrementar la inflamación y la fibrosis hepática.^{98,99}

El orlistat, un inhibidor reversible de las lipasas pancreáticas y gástricas, en varios trabajos ha de-

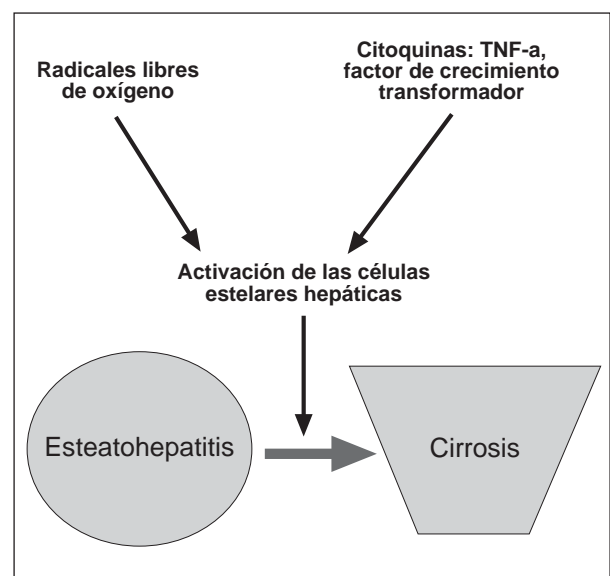


Figura 4. Factores que contribuyen a la evolución desde esteatohepatitis hasta cirrosis.

mostrado su eficacia en mejorar clínica e histológicamente los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica, en un período de seguimiento de 6-9 meses.^{100,101} En nuestra experiencia, el empleo de orlistat a corto plazo ha demostrado reducción del área grasa visceral independiente de la reducción de peso corporal y reducción de los niveles de transaminas hepáticas en pacientes con EHNA (datos no publicados), pero son necesarios más estudios prospectivos para evaluar el potencial beneficio del orlistat en el tratamiento de la EHNA.

La dieta puede ser responsable de la esteatosis y el estrés oxidativo en algunas enfermedades hepáticas.¹⁰² La evidencia demuestra claramente que las dietas ricas en grasa saturada y colesterol y pobres en grasa insaturada, fibra y vitaminas E y C se correlacionan con una baja sensibilidad a la insulina, con altos niveles de triglicéridos y con otros aspectos del síndrome metabólico. Por lo tanto, se recomiendan dietas equicalóricas y enriquecidas con glucosa, grasa monoinsaturada y poliinsaturada, fibra y proteínas.¹⁰³⁻¹⁰⁵

El ejercicio físico aumenta la sensibilidad a la insulina,^{90,106} pero no está claro que su incremento proporcione los mismos beneficios que la dieta para los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica.

2. Fármacos sensibilizadores a la insulina: modelos de ratones con resistencia a la insulina y enfermedad hepática grasa han mostrado que el tratamiento con metformina o tiazolidinedionas mejora ambas condiciones.^{96,107}

Actualmente encontramos en el mercado dos tiazolidinedionas, la pioglitazona y la rosiglitazona. Neuschwander *et al.* recientemente han completado un estudio abierto con rosiglitazona a un año, realizándose el seguimiento con biopsias hepáticas.¹⁰⁸ La mejoría en los niveles de aminotransferasas y marcadores de resistencia a la insulina se correlacionó con la mejoría histológica de la esteatosis, inflamación y fibrosis. Igualmente, la pioglitazona también ha sido estudiada en un estudio piloto con 18 pacientes no diabéticos con esteatohepatitis no alcohólica. Se les administró 30 mg durante 48 semanas obteniendo como resultado la normalización de los niveles de aminotransferasas en el 72% de los pacientes, al igual que la mejoría de los signos histológicos de esteatosis y de la sensibilidad a la insulina.¹⁰⁹ Varios estudios con pioglitazona y rosiglitazona están en curso.

Marchesini *et al.* evaluaron el efecto de la metformina a dosis de 500 mg, 3 veces al día, durante 4 me-

ses, en 14 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, y demostraron una mejoría de los niveles de aminotransferasas y de la sensibilidad a la insulina. No se realizó seguimiento histológico.⁹³ Se observó una mejoría similar de los niveles de aminotransferasas en otro estudio con 25 pacientes tratados durante 3-6 meses con metformina a dosis de 20 mg/kg/día.¹¹⁰ La histología valorada en estos pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tratados con metformina es anticipada.

Terapia antioxidante

El estrés oxidativo crónico está envuelto en la patogenia de la esteatohepatitis no alcohólica. El tocoferol (vitamina E) es efectivo en mejorar los parámetros bioquímicos e histológicos de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica por su acción como agente antioxidante y al inhibir el factor de crecimiento transformador- β , una citoquina implicada en la fibrogenesis hepática.¹¹¹ Ello fue demostrado recientemente por Hasegawa *et al.*, que observaron una mejoría de la inflamación y la fibrosis, en 5 de los 9 pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica que perdieron peso y fueron tratados con 300 mg de tocoferol como antioxidante durante 6 meses.¹¹¹

Igualmente, en otro estudio aleatorizado, placebo-control en el que se emplearon dosis de 1.000 U/día de tocoferol asociado a 1.000 mg/día de ácido ascórbico (vitamina C) en una cohorte de 49 pacientes durante un período de 6 meses, se observó, en las biopsias hepáticas de los pacientes que recibieron las vitaminas, una pequeña pero significativa mejoría en la fibrosis pero no en la inflamación.⁸⁹ La ausencia de efectos secundarios de este tratamiento hace que se considere muy prometedor, pero aún debe demostrarse su eficacia en ensayos clínicos con un mayor número de pacientes.

Otro antioxidante, la betaína, que es una sustancia precursora de la S-adenosil-L-metionina, ha sido evaluado por un grupo de investigadores de la Clínica Mayo en un pequeño ensayo clínico piloto. Se trató a 10 pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica durante 12 meses con betaína en solución acuosa por vía oral a una dosis de 10 g cada 12 h. De los 7 pacientes que terminaron el tratamiento, tres normalizaron la ALT y en otros tres disminuyó un 50%, evidenciándose en 6 de ellos una clara mejoría del grado y del estadio de la en-

fermedad hepática grasa no alcohólica.⁹⁵ En un ensayo clínico más amplio, aleatorizado y controlado con placebo, se comprobó, en el grupo de pacientes tratados con betaína durante 8 semanas, una mejoría del grado de esteatosis.¹¹² Sin embargo, estos datos prometedores deberán ser confirmados en posteriores estudios que incluyan en su diseño un mayor número de pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica y un período de tratamiento más prolongado.

Citoprotectores

El ácido ursodeoxicólico tiene varios mecanismos de acción para justificar su uso en la esteatohepatitis no alcohólica: estabilización de la membrana hepatocelular, disminución del daño de la membrana mitocondrial y disminución de la apoptosis celular durante el estrés oxidativo crónico.¹¹³ Una dosis oral de 13-15 mg/día de ácido ursodeoxicólico durante 12 meses fue eficaz en mejorar los niveles de las aminotransferasas y la esteatosis, aunque no se observaron cambios en el resto de las lesiones histológicas de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.¹¹⁴ Sin embargo, recientemente se han publicado resultados de un estudio aleatorizado multicéntrico en el cual pacientes con esteatohepatitis no alcohólica recibieron entre 13 y 15 mg/kg/día de ácido ursodeoxicólico durante 2 años, y no se observó mejoría de la enfermedad hepática con respecto a los pacientes con placebo.¹¹⁵

Hipolipemiantes

Dado que los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica presentan una alteración de la homeostasis de los lípidos hepáticos, es razonable considerar los fármacos hipolipemiantes como un posible tratamiento. La hipertrigliceridemia y el descenso de las lipoproteínas de baja densidad es el patrón típico de dislipemia que se encuentra en los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica. Un pequeño estudio con gemfibrozilo no demostró modificaciones significativas en el patrón lipídico de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica.¹¹⁶ Sin embargo, un informe preliminar del posible efecto de la atorvastatina en un pequeño grupo de pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica sugiere que los inhibidores de la 3-hidroxi-3 me-

tilglutaril-coenzima A reductasa pueden jugar un papel en el tratamiento de esta enfermedad.¹¹⁷

Antibióticos

Ya que el sobrecrecimiento bacteriano intestinal está implicado en la patogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, el tratamiento oral con metronidazol con una pauta de 0,75-2 g/día durante 3 meses, seguido por otros 3 meses sin tratamiento, puede ser eficaz en revertir la esteatosis y en algunos casos la inflamación y fibrosis.^{2,118}

Probióticos

Pueden interferir el desarrollo de la esteatohepatitis no alcohólica en varios niveles: disminuyen los niveles de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , alteran el efecto inflamatorio patogénico de las bacterias intestinales y mejoran la función de la barrera epitelial. La evidencia en modelos experimentales animales con enfermedad hepática grasa no alcohólica¹¹⁹ así como los datos de un estudio no controlado en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica muestran resultados prometedores con mejoría de los enzimas hepáticos en los pacientes tratados.¹²⁰

Descenso del contenido hepático de hierro

Debido a que los depósitos de hierro están asociados con una alta intensidad de daño hepático en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, repetidas flebotomías pueden prevenir su desarrollo. Dos estudios pilotos, con un total de 25 pacientes, han demostrado la eficacia de este tratamiento en el descenso de los niveles de las aminotransferasas en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.^{121, 122} Sólo un estudio realizó el seguimiento con biopsia y observó mejoría de la inflamación.¹²²

Transplante hepático

Está indicado para los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica que evolucionan a cirrosis.¹²³

Conclusiones

Dada la elevada prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, los médicos deberemos

estar atentos para diagnosticar precozmente esta enfermedad en los pacientes con obesidad y/o diabetes. Aunque los datos del tratamiento de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica son escasos, los datos preliminares son prometedores, incluso con el planteamiento de una combinación de fármacos. Un ejemplo podría ser la pérdida de peso para los pacientes con obesidad usando orlistat, el empleo de tiazolidonedionas y metformina para mejorar la sensibilidad a la insulina, un antioxidante como el tocoferol o la betaína, un citoprotector como el ácido ursodeoxicólico y un probiótico.

Bibliografía

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill D, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; **55**: 434-8.
- Steth SG, Gordon FD, Chropa S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 137-45.
- Neuschwander-Tetri B, Cadwell S. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; **37**: 1202-19.
- Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabet Care* 2004; **27**: 2057-66.
- Westwater JO, Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology* 1958; **34**: 686-93.
- Peters RL, Gay T, Reynolds TB. Post-jejunoileal bypass hepatic disease: its similarity to alcoholic hepatic disease. *Am J Clin Pathol* 1975; **63**: 318-31.
- Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979; **67**: 811-6.
- Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs* 2003; **63**: 2379-94.
- Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in the general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988; **27**: 142-9.
- Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, Cristianini G. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dyonisos study. *Hepatology* 1994; **20**: 1442-9.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **122**: 1649-57.
- Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; **35**: 746-52.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; **12**: 1106-10.
- García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000; **33**: 716-24.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; **107**: 1103-9.
- Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; **42**: 1428-32.
- Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; **40**: 2002-9.
- Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RTL. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000; **173**: 476-9.
- Harrison SA, Diehl AM. Fat and the liver: a molecular overview. *Semin Gastrointest Dis* 2002; **13**: 3-16.
- Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 39 patients. *Hum Pathol* 1989; **20**: 594-8.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; **11**: 74-80.
- Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; **118**: 1117-23.
- Harrison SA, Hayashi P. Clinical factors associated with fibrosis in 102 patients with nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Hepatology* 2002; **36**: 412.
- Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, McDonald D, Kench J, Liddle C, et al. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH histology with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology* 2002; **36**: 142-9.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1221-31.
- Reaven G. Syndrome X: 10 years after [discussion appears in *Drugs* 1999; **58** Suppl. 1: 75-82]. *Drugs* 1999; **58** Suppl. 1: 19-20.
- DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabet Care* 1991; **14**: 173-94.
- Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 292-8.
- Caldwell SH, Harris DM, Patrie JT, Hespeneheide EE. Is NASH underdiagnosed among African Americans? *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 1496-500.
- American Gastroenterological Association (AGA). AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **123**: 1705-25.
- Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcoholic liver disease nonalcoholics. A clinical and histological comparison with alcohol induced liver injury. *Gastroenterology* 1988; **95**: 1056-62.
- Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; **22**: 1714-9.
- Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987; **82**: 650-4.
- Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta Paediatr Jpn* 1995; **37**: 621-5.
- Youssef W, McCullough AJ. Diabetes mellitus, obesity, and hepatic steatosis. *Semin Gastrointest Dis* 2002; **13**: 17-30.
- George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley L, Walker N, Ward P, et al. Increased hepatic concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; **114**: 311-8.
- Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht R, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; **31**: 421-9.

38. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni CA, Boparai N, O'Neill R, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999; **30**: 847-50.
39. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; **43**: 26-31.
40. Debaere C, Rigauts H, Laukens P. Transient focal fatty liver infiltration mimicking liver metastasis. *J Belge Radiol* 1998; **81**: 174-5.
41. Mitchell DG. Focal manifestations of diffuse liver disease at MR imaging. *Radiology* 1992; **185**: 1-11.
42. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 2468-73.
43. Baldrige AD, Peres-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; **127**: 700-4.
44. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshani F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; **120**: 1183-92.
45. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989; **111**: 473-8.
46. Fornis X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; **36**: 986-92.
47. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [editorial]. *Gastroenterology* 1998; **114**: 842-5.
48. Marceau P, Iron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 1513-7.
49. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; **107**: 450-5.
50. Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998; **115**: 997-1001.
51. Cummings MH, Watts GF, Umpleby AM, Hennessy TR, Kelly JM, Jackson NC, et al. Acute hyperinsulinemia decreases the hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in NIDDM. *Diabetes* 1995; **44**: 1059-65.
52. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; **35**: 898-904.
53. Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, Yu C, Moore IK, Pypaert M, et al. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; **98**: 7522-7.
54. Mensenkamp AR, van Luyn MJA, van Goor H, Bloks V, Apostel F, Greeve J, et al. Hepatic lipid accumulation, altered very low density lipoprotein formation and apolipoprotein E deposition in apolipoprotein E3-Leiden transgenic mice. *J Hepatol* 2000; **33**: 189-98.
55. Bernard S, Touzet S, Personne I, Lapras V, Bondon P, Berthezene F, et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; **43**: 995-9.
56. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Redil A, Yaman H, Saka M, et al. Serum leptin levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 3584-9.
57. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; **414**: 799-806.
58. Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Díez A, Fernández-Escalante J, Pons-Romero F. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF receptors, p55 and p75, in non-alcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001; **34**: 1158-63.
59. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; **271**: 665-8.
60. Hug C, Lodish HF. Diabetes, obesity and acrp30/adiponectin. *Biotechniques* 2002; **33**: 654-62.
61. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; **39**: 179-187.
62. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; **14**: 147-52.
63. Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut* 2002; **50**: 585-8.
64. González F, Robertson G. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000; **105**: 1067-75.
65. Chalasani N, Gorski J, Asghar M, Asghar A, Foresman B, Hall S, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; **37**: 544-50.
66. Robertson G, Leclercq I, Farrell G. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. II. Cytochrome P450 enzymes and oxidative stress. *Am J Physiol* 2001; **281**: G1135-9.
67. Hruszkewycz AM. Evidence for mitochondrial DNA damage by lipid peroxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; **153**: 191-7.
68. Kern PA, Saghizadeh M, Ong J, Bosch R, Deem R, Simsolo R. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue: regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; **95**: 2111-9.
69. Berson A, Beco VD, Letteron P, Robin M, Moreau C, Kahwaji JE, et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1998; **114**: 764-74.
70. Tilg H, Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1467-76.
71. Savage DB, Tan G, Acerini C, Jebb S, Agostini M, Gurnell M, et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator activated receptor- γ . *Diabetes* 2003; **52**: 910-7.
72. Shepherd PR, Kahn B. Glucose transporters and insulin action: implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; **341**: 248-57.
73. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton N, Mullins J, Seckl J, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; **294**: 2166-70.
74. Barsh GS, Farooqi I, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; **404**: 644-51.
75. Grove J, Daly A, Bassendine M, Day C. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997; **26**: 143-6.
76. Grove J, Daly A, Bassendine M, Gilvarry E, Day C. Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. *Gut* 2000; **46**: 540-5.
77. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle A, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; **117**: 1155-63.
78. Moirand R, Mortaji A, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997; **349**: 95-7.
79. Chitturi S, George J. Interaction of iron, insulin resistance, and non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; **5**: 18-25.
80. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani A, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 2448-55.

81. Ludwig J, Hashimoto E, Porayko M, Moyer T, Baldus W. Hem siderosis in cirrhosis: a study of 447 native livers. *Gastroenterology* 1997; **112**: 882-8.
82. Solga SF, Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol* 2003; **38**: 681-7.
83. Chitturi S, Farrell G. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; **21**: 27-41.
84. Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis: mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1828-33.
85. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol* 2001; **35**: 297-306.
86. Nieto N, Friedman SL, Greenwel P, Cederbaum AI. CYP2E1-mediated oxidative stress induces collagen type I expression in rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999; **30**: 987-96.
87. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, van Goor H, Jansen P, Benedetti A, Moshage H. Involvement of reactive oxygen species and nitric oxide radicals activation and proliferation of rat hepatic stellate cells. *Liver* 2001; **21**: 1-12.
88. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001; **34**: 738-44.
89. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Gastroenterology* 2002; **122**: A669.
90. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; **27**: 103-7.
91. Drenick EJ, Simmons F, Murphy J. Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets, and small bowel bypass. *N Engl J Med* 1970; **282**: 829-34.
92. Caldwell SH, Hespeneheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 519-25.
93. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; **358**: 893-4.
94. Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW. Atorvastatin for the treatment of NASH [abstract]. *Gastroenterology* 2001; **120**: A544.
95. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 2711-7.
96. Lin HZ, Yang S, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000; **6**: 998-1003.
97. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; **109**: 1345-50.
98. Rozental P, Biava C, Spencer H, Zimmerman HJ. Liver morphology and function tests in obesity and during total starvation. *Am J Dig Dis* 1967; **12**: 198-208.
99. Anderson T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese patients. *J Hepatol* 1991; **12**: 224-9.
100. Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM, Anbari MA, Cortese C, Bacon BR. Orlistat in the treatment of NASH: a case series. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 926-30.
101. Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, Sidiropoulos I, Haritanti P, Lefkopoulou A, et al. Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol* 2004; **23**: 131-4.
102. Musso G, Gambino R, Michieli FD, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; **37**: 909-16.
103. Novikoff PM. Fatty liver induced in Zucker "fatty" (ff) rats by a semisynthetic diet rich in sucrose. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; **74**: 3550-4.
104. Poulsom R. Morphological changes of organs after sucrose or fructose feeding. En: *Progress in biochemical pharmacology*, vol. 21. Basel: Karger, 1986, pp. 104-34.
105. Akiyama T, Tachibana I, Shirohara H, Watanabe N, Otsuki M. High-fat hypercaloric diet induces obesity, glucose intolerance and hyperlipidemia in normal adult male Wistar rat. *Diabet Res Clin Pract* 1996; **31**: 27-35.
106. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance: mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; **325**: 938-48.
107. Kakuma T, Lee Y, Higa M, Wang ZW, Pan W, Shimomura I, Unger R. Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97**: 8536-41.
108. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Bacon BR. Histological improvement in NASH following reduction in insulin resistance with 48-week treatment with PPAR agonist rosiglitazone [abstract]. *Hepatology* 2002; **36**: 379A.
109. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo G, Freedman R, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; **39**: 188-96.
110. Nair S, Diehl AM, Perrillo R. Metformin in non alcoholic steatohepatitis (NASH). Efficacy and safety: a preliminary report [abstract]. *Gastroenterology* 2002; **122**: A621.
111. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor beta-1 level and efficacy of α -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; **15**: 1667-72.
112. Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in nonalcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung* 2000; **50**: 722-7.
113. Angulo P, Lindor KD. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Semin Liver Dis* 2001; **21**: 81-8.
114. Laurin J, Lindor K, Crippin J, Gossard A, Gores G, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; **23**: 1464-7.
115. Lindor KD, Kowdley K, Heathcote E, Harrison M, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; **39**: 770-8.
116. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; **31**: 384.
117. Harlander JC, Kwo PY, Cummings OW. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 2001; **120A**: 544: 2767.
118. Ludwig J, McGill D, Lindor K. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; **12**: 398-403.
119. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins P, Moser A, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; **37**: 343-50.
120. Loguercio C, Simone TD, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Chicco MD, et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 2144-6.
121. Desai TK. Phlebotomy reduces transaminase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis [abstract]. *Gastroenterology* 2000; **118**: A1071.
122. Nitecki J, Jackson FW, Allen ML, et al. Effect of phlebotomy on non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [abstract]. *Gastroenterology* 2000; **118**: A6679.
123. D'Souza-Gburek SM, Batts K, Nikias G, Wiesner R, Krom R. Liver transplantation for jejunoileal bypass-associated cirrhosis: allograft histology in the setting of an intact bypassed limb. *Liver Transpl Surg* 1997; **3**: 23-7.