

## ESTEATOSIS Y ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Dr. Enrique Wolpert Barraza  
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz

### INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática no alcohólica es la causa más frecuente a nivel global de alteraciones crónicas en las pruebas de función hepática en individuos asintomáticos<sup>1</sup>. Esta enfermedad hepática comprende desde el punto de vista histopatológico un espectro que varía entre el simple depósito de grasa en el hígado (esteatosis) hasta la esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis, en ausencia de otras alteraciones que si pueden acompañar al daño histológico por alcohol, como son la necrosis esclerosante hialina, la lesión veno-oclusiva de la enfermedad alcohólica, la proliferación ductular, colangiolititis y colestasis aguda<sup>2</sup>.

La esteatosis hepática no alcohólica se presenta en sujetos que no beben alcohol o que beben en forma moderada (<20 g. / día) y se considera como la expresión en el hígado de un síndrome complejo que se denomina como el síndrome metabólico.

El síndrome metabólico comprende una serie de alteraciones entre las que destacan la obesidad, especialmente obesidad central, con una circunferencia en la cintura > 94 cm. en el hombre y > 80 cm. en la mujer; con frecuencia se acompaña de un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>. Otros componentes del síndrome metabólico son la resistencia a la insulina, intolerancia a los hidratos de carbono o bien DMT2, dislipidemia con aumento en la cifra de triglicéridos en el suero > 150 mg / dl, disminución de las lipoproteínas de alta densidad (también llamado colesterol bueno o protector) con cifras < 40 mg/dl en el hombre y < de 50 mg/dl en la mujer e hipertensión arterial > 140/90 mmHg<sup>3</sup>.

Se considera que el síndrome de resistencia a la insulina es la alteración más importante del síndrome metabólico y se refiere precisamente a la mayor cantidad de insulina que se requiere para llevar a cabo funciones celulares y tisulares tanto a nivel del hígado como en el músculo y en el tejido adiposo; una alteración en la sensibilidad de estos tejidos es lo que da lugar a resistencia sistémica a la insulina<sup>4</sup>.

Hay sujetos en su peso ideal o delgados con IMC normal, pero que pueden tener esteatosis hepática por tener una acentuada resistencia a la insulina en el tejido adiposo. En la medida que la resistencia a la insulina aumenta, la hiperinsulinemia también aumenta<sup>5</sup>. En sujetos obesos, aquellos con un IMC > 30, se ha reportado que el 75% pueden tener esteatosis hepática y el 19%, esteatohepatitis. En la obesidad mórbida, sujetos que pesan más del 200% arriba de su peso ideal, el 93% tienen esteatosis hepática y entre un 20% y 47% tienen esteatohepatitis; por otra parte, más del 60% de los enfermos con DMT2 tienen esteatosis en el hígado. En Estados Unidos se ha calculado que la esteatosis hepática está presente en el 2.6% de los niños y en los niños obesos aumenta hasta un 22.5 a 52.8%<sup>6</sup>.

La esteatohepatitis es una forma más agresiva de esteatosis hepática en la cuál la infiltración grasa del hígado en un porcentaje variable de pacientes (que puede llegar hasta el 20–30%), se acompaña de intensa actividad necro-inflamatoria y puede progresar a fibrosis y cirrosis hepática y eventualmente a insuficiencia hepática y hepatocarcinoma. De los factores que participan en la progresión de hígado graso a esteatohepatitis se reconoce que tanto el síndrome metabólico como la resistencia a la insulina son factores predictivos independientes en esa progresión<sup>7</sup>.

Existen otras causas de esteatosis hepática que pudiéramos llamarlas secundarias, aquellas que se relacionan a la ingestión de algunos medicamentos, como glucocorticoides, metrotexate, amioradona, tamoxifén y algunos agentes antivirales, o bien secundarias a la pérdida de peso intensa y rápida, a otras alteraciones metabólicas como la abetalipoproteinemia e incluso a enfermedades inflamatorias intestinales<sup>8</sup>; de

estas causas no vamos a tratar en esta revisión sino únicamente de la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica.

**EPIDEMIOLOGÍA.-** La esteatosis hepática no alcohólica es un padecimiento que afecta al 20-30% de la población general en varios países<sup>9, 10</sup>. En un estudio de población “urbana” realizado en una cohorte de grupos étnicos distintos en los Estados Unidos se informó que el 30% de los adultos norteamericanos tienen esteatosis hepática<sup>11</sup>. Se ha calculado en ese país que 71 millones de los individuos mayores de 18 años tienen esteatosis hepática (censo 2000) y más de 7 millones, esteatohepatitis<sup>12</sup>; la prevalencia aumenta en los sujetos con obesidad mórbida 75-92%, mientras que en la población pediátrica es de aproximadamente 13-14%.

La forma progresiva de la esteatosis hepática no alcohólica, la esteatohepatitis, se estima que aproximadamente en 3-5% de los casos puede progresar a cirrosis<sup>13</sup>. En México la prevalencia de esteatosis hepática no se conoce con precisión; sin embargo, si podemos extrapolar datos de obesidad obtenidos de la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) de 2006; en ella se informa que el 30% de la población reúne criterios de obesidad y de ellos, más de las dos terceras partes pueden tener esteatosis en el hígado; por otra parte, la prevalencia promedio de DMT 2 es de 7%, y el 92% de estos pacientes tienen síndrome metabólico y resistencia a la insulina<sup>14</sup>.

**DIAGNÓSTICO.-** El diagnóstico de esteatosis y esteatohepatitis se sospecha en la mayoría de los pacientes por alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, específicamente por una elevación de ALT y de AST cuando se han excluido los padecimientos hepatocelulares que cursan con esta alteración<sup>15</sup> o bien por un resultado de imagen, usualmente un ultrasonido abdominal que muestra esteatosis hepática; en este estudio la infiltración grasa evidencia un aumento de la ecogenicidad del hígado al compararla con la de los riñones y tiene una sensibilidad y especificidad superior al 90% en la detección de esteatosis<sup>16</sup>. La mayoría de estos enfermos están asintomáticos, no tienen manifestaciones de enfermedad hepática en el momento del diagnóstico; ocasionalmente se quejan de hepatomegalia dolorosa, fatiga y malestar

general. Cuando existen signos de insuficiencia hepática a la exploración y se detecta por ejemplo, trombocitopenia en la citología hemática o signos ultrasonográficos de aumento de la fibrosis hepática, la enfermedad está avanzada y el paciente puede tener ya cirrosis hepática. Actualmente se considera que la esteatohepatitis es una causa muy frecuente de cirrosis e insuficiencia hepática avanzada y puede ser el origen de un número importante de casos diagnosticados anteriormente como cirrosis criptogénica<sup>17</sup>.

La biopsia hepática continua siendo el “estandar de oro” para el diagnóstico de la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica, permite además evaluar la extensión del daño, la presencia y carácter de la fibrosis y la presencia y grado de la remodelación de la arquitectura hepática. Histopatológicamente la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica puede ser en ocasiones indistinguibles del daño hepático producido por el consumo exagerado de alcohol excepto que se presenta en sujetos que no beben alcohol o bien lo toman en forma moderada (< 20 g./ día)<sup>18</sup>. Al microscopio, la esteatohepatitis se caracteriza por esteatosis macro y/o microvesicular, inflamación portal y lobulillar, infiltración por células mononucleares y polimorfonucleares, hepatocitos “en balón” y necrosis en placas, pueden o no encontrarse cuerpos hialinos de Mallory y grados diversos de fibrosis hepática<sup>19</sup>.

Existen otros métodos de gabinete utilizados para el diagnóstico de esteatosis y esteatohepatitis como el fibroscan<sup>20</sup> y otros métodos no invasivos séricos como el fibromax<sup>21</sup>, utilizados para el tamizaje de fibrosis, esteatosis y esteatohepatitis en pacientes con factores de riesgo metabólicos, todos ellos, sin embargo, con una mayor indefinición diagnóstica. En un futuro seguramente se utilizarán métodos basados en genómica y proteómica<sup>22,23</sup>, pero hoy en día la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro, para el diagnóstico de esteatosis y esteatohepatitis.

FISIOPATOLOGÍA.- La fisiopatología de la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica no esta bien establecida el ¿porqué algunos individuos obesos desarrollan solo esteatosis hepática y otros esteatohepatitis? qué es lo que perpetua el ciclo de daño hepatocelular y fibrogenesis y que conduce a formas más agresivas de la enfermedad

como cirrosis y cáncer? son interrogantes que persisten. Una de las posibles explicaciones basadas en la predisposición genética, es en la actualidad objeto de numerosas investigaciones. Esto ha sido posible en parte por el desarrollo en años recientes de modelos animales en los que se ha logrado desplegar todo el espectro de daño por estas enfermedades<sup>24</sup>, la descripción de distintos polimorfismos en poblaciones en riesgo<sup>25</sup> o la identificación de posibles genes candidatos<sup>26</sup>, todos ellos, sin embargo, aun con limitaciones significativas, cohortes pequeñas de pacientes y baja reproducibilidad.

La retención de triglicéridos en los hepatocitos es requisito indispensable para el desarrollo de esteatosis hepática<sup>27</sup>. El metabolismo de los triglicéridos en el tejido adiposo da lugar a la liberación de ácidos grasos libres a la circulación y éstos son captados por los hepatocitos. El acumulo de lípidos en el hígado resulta de una pérdida del balance entre la captación, la síntesis, la salida y la oxidación de los ácidos grasos libres. Estudios recientes demuestran que el flujo de ácidos grasos libres provenientes del tejido adiposo y que llegan al hígado representa la mayor fuente de la grasa intrahepática, 62% – 82% de los triacilgliceroles del hígado y que la contribución de lipogénesis “de novo” que en sujetos normales es menor del 5%, en pacientes con esteatohepatitis aumenta hasta ser del 26%<sup>28,29</sup>.

La insulina, inhibe el metabolismo de los triglicéridos en el tejido adiposo, aumenta la síntesis intrahepática de ácidos grasos libres y de triglicéridos e inhibe la beta oxidación de los ácidos grasos libres en los hepatocitos<sup>30</sup>. Los estados de hiperinsulinismo como la DMT2 y la obesidad disminuyen la sensibilidad tisular a la insulina, esta resistencia a la acción de la insulina es el factor más reproducible en el desarrollo de esteatosis hepática<sup>(4)</sup>. Por definición, la resistencia a la insulina es cuando se necesitan concentraciones de insulina mayores a las normales para obtener una respuesta metabólica, esto no ocurre solamente en presencia de esteatosis hepática sino también en condiciones fisiológicas como en la pubertad, en el embarazo, con el ejercicio físico y en padecimientos que cursan con sepsis, en el stress quirúrgico, en trauma, en la hepatitis por virus C, pero sin duda son el sobrepeso y la obesidad central o visceral las

causas más importantes en la resistencia a la insulina<sup>31</sup>. Hoy en día se acepta que la esteatosis hepática por si misma es causa de resistencia a la insulina, y se reconoce que el trastorno metabólico inicial ocurre en los tejidos periféricos y que la esteatosis hepática resultante tiende a exacerbar la resistencia a la insulina<sup>32</sup>.

La homeostasis de la energía en un organismo normal está perfectamente regulada por la interacción y comunicación entre el hígado, el músculo y el tejido adiposo con el sistema nervioso central. Los estudios recientes se han enfocado al papel crucial del tejido adiposo que es capaz de integrar señales de otros órganos y de responder con la secreción de proteínas llamadas adipocinas o adipocinas<sup>33</sup>.

En la esteatosis hepática al igual que en otros padecimientos metabólicos se altera la liberación de adipocinas. Estas proteínas sintetizadas específicamente en el adipocito, comparten funciones que regulan energía y procesos de inmunidad. Cuando se altera el lenguaje y comunicación entre el hígado y el tejido adiposo da como resultado una serie de anomalías metabólicas e inflamatorias.

Las adipocinas actúan en forma variable ya sea autocrina, endocrina o paracrina e incluyen proteínas relacionadas con moléculas de regulación inmune y citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-6, TGF- $\beta$ ), proteínas que afectan la función endotelial y vascular (angiotensinogeno, proteínas del sistema renina-angiotensina e inhibidores de la activación del plasminogeno), hormonas que participan en la homeostasis de la glucosa, la regulación de insulina y fuentes de energía (adiponectina, resistina y leptina), metabolismo de lípidos y lipoproteínas (ac. grasos libres, lipasa lipoproteínica, proteínas involucradas en el transporte de ácidos grasos, apolipoproteína E, proteína fijadora de retinoides) y varios factores endocrinos (corticoesteroides y esteroides sexuales).

Adiponectina.- La adiponectina es la hormona circulante más abundante en humanos, se expresa únicamente en los adipocitos y guarda una relación inversa en su concentración en obesidad central o visceral, en la hipertrigliceridemia, en DMT2 y con

los marcadores aterogénicos apo B y apo E<sup>34</sup>. Cuando hay resistencia a la insulina se han encontrado niveles circulantes muy bajos de adiponectina, por otra parte, con la administración de adiponectina se ha observado que se revierte la resistencia a la insulina y se ejerce una acción anti-inflamatoria. En el hígado, la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina para inhibir la gluconeogénesis y regula el metabolismo de ácidos grasos libres a través de la supresión de la lipogénesis y activando su oxidación. En humanos los niveles séricos de adiponectina están íntimamente ligados a la cantidad de tejido adiposo central o visceral. En enfermos con DMT2, los niveles de adiponectina tienen una correlación inversa con la cantidad de grasa en el hígado y con la resistencia a la insulina intrahepática. En sujetos obesos la hipoadiponectinemia predice la presencia de esteatosis hepática.

La adiponectina tiene propiedades anti-inflamatorias en el hígado, de manera que los niveles bajos de adiponectina pueden aumentar la necrosis celular y favorecer la progresión de esteatosis a esteatohepatitis<sup>(34)</sup>. Se ha documentado hipoadiponectinemia en pacientes con NASH comprobada histológicamente, comparado con aquellos con esteatosis simple<sup>35</sup>. Así mismo, se ha demostrado en biopsias hepáticas en estos pacientes, que hay una reducción en la expresión tanto de adiponectina como del receptor adipo RII<sup>36</sup>.

Factor de necrosis tumoral alfa.- Este factor es una citocina derivada de los adipocitos que juega un papel central en la resistencia a la insulina. Se conoce que altera la señalización de la insulina inhibiendo las funciones de una proteína intracelular conocida como el substrato proteico receptor de insulina o IRS -1 (por sus siglas en inglés) a través de la fosforilación de la serina. En pacientes obesos y en pacientes con DMT 2, los niveles circulantes de TNF- $\alpha$  están elevados<sup>37, 38</sup>.

La obesidad y la DMT2 son los 2 factores de riesgo más frecuentes en el desarrollo de esteatosis hepática y ambas entidades cursan con resistencia a la insulina periférica. Estas dos enfermedades condicionan también el acumulo de ácidos grasos libres en los hepatocitos. Hay estudios in vitro que han demostrado que los ácidos grasos libres son

potencialmente citotóxicos, alteran la permeabilidad de la membrana, deprimen la actividad enzimática, dañan en forma directa a los capilares arteriales y venosos y además estimulan la expresión del factor de necrosis tumoral<sup>39</sup>.

Los pacientes con esteatohepatitis tienen daño en la ultraestructura de las mitocondrias que no tienen aquellos con esteatosis simple o los sujetos normales. El aumento en los niveles de ácidos grasos libres produce stress oxidativo que en gran parte es el responsable de la progresión de esteatosis a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Las mitocondrias son a nivel celular, la fuente principal de especies reactivas de oxígeno que pueden desencadenar daño celular y muerte celular y como consecuencia esteatohepatitis y fibrosis; los mecanismos por los que esto ocurre son varios, pero los más importantes son: lipoperoxidación, inducción de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL 6 e inducción también de ligandos Fas<sup>40</sup>.

Se ha reportado que las citocinas proinflamatorias pueden ser inducidas por endotoxinas en presencia de proliferación bacteriana<sup>41</sup>. Hay autores que señalan que en pacientes con esteatohepatitis existe una alta prevalencia de mutación del gene HFE con niveles altos de hierro que puede contribuir a su vez al stress oxidativo<sup>42</sup>, estos datos no han sido confirmados por estudios en donde no fue posible encontrar una correlación entre la severidad de la esteatohepatitis y los niveles de hierro en el suero.

Leptina.- La leptina se produce en el tejido adiposo y juega un papel importante en la modulación de la ingestión de alimento y en el gasto energético; ejerce una influencia pro-inflamatoria al regular la respuesta a células T aumentando la producción de citocinas, al mismo tiempo que aumenta la fagocitosis por los macrófagos. En modelos animales de esteatosis hepática no alcohólica, la leptina se ha demostrado que está involucrada en el metabolismo de la glucosa y de tener efectos pro-fibrogénicos y moduladores del sistema inmune<sup>43</sup>; sin embargo, en humanos con esteatosis hepática el papel de la leptina sigue sin establecerse definitivamente<sup>44</sup>.

Interleucina 6.- En humanos la IL-6 juega un papel importante en procesos inflamatorios en la regulación de la función tanto de células B como de células T. El tejido adiposo visceral produce 3 veces más IL-6 que la grasa subcutánea, por otra parte, la IL-6 se asocia a resistencia a la insulina y se ha demostrado que altera la señalización de la insulina en los hepatocitos. Los niveles de IL-6 están aumentados en sujetos con DMT2<sup>45</sup>.

Resistina.- Esta proteína se ha encontrado en pro-adipocitos que están en proceso de diferenciación hacia adipocitos maduros. Es un potente agente proinflamatorio, los niveles de resistina se encuentran elevados en pacientes con DMT2 y estos niveles correlacionan con el grado de resistencia a la insulina en el hígado, pero no con la resistencia a la insulina en el músculo.

Angiotensinógeno.- El angiotensinógeno se ha encontrado en los adipocitos y parece ser importante en la esteatosis hepática. Los antagonistas de angiotensinógeno-II mejoran el funcionamiento hepático en pacientes con esteatosis y esteatohepatitis y en modelos animales atenúan la fibrosis hepática.

HISTORIA NATURAL.- Como hemos mencionado los pacientes con esteatosis hepática pueden no tener síntomas específicos de la enfermedad, sobretodo en los estadios iniciales, si bien la fatiga y el dolor abdominal son síntomas frecuentes. En algunos pacientes la fatiga se ha asociado a episodios de apnea obstructiva del sueño.

La historia natural de la esteatosis y de la esteatohepatitis está determinada por la intensidad del daño histológico. En un análisis combinado de varios estudios, 54 de 257 enfermos con esteatosis hepática diagnosticada por biopsia fueron seguidos por espacio de 3.5–11 años, de esos pacientes, 28% agravaron la lesión hepática, el 59% no tuvieron cambios y el 13% mejoraron. La esteatosis hepática simple parece tener un pronóstico relativamente benigno mientras que aquellos con datos de esteatohepatitis o fibrosis en la biopsia del hígado tienen un peor pronóstico, de la misma manera, la

coexistencia de esteatosis con otras enfermedades hepáticas como la hepatitis crónica por virus C empeoran el pronóstico.

Es muy importante señalar que en cohortes de pacientes con esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica seguidos por muchos años, la primera causa de mortalidad no es por insuficiencia hepática sino por problemas cardiovasculares, principalmente por disfunción endotelial y por aterotrombosis. Otra causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con esteatosis y esteatohepatitis es por tumores malignos.

TRATAMIENTO.- En el manejo de los pacientes con esteatosis hepática y esteatohepatitis conviene tener presente que hay padecimientos asociados que requieren atención; entre los padecimientos más frecuentemente asociados a esteatosis y esteatohepatitis podemos señalar a la obesidad central, DMT2, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, hipertrigliceridemia, lipoproteína de alta densidad (HDL) muy baja y otros estados patológicos que si bien se asocian con menos frecuencia no dejan de ser importantes y requieren de tratarse como la hipertensión arterial, apnea del sueño, hipotiroidismo, hipopituitarismo y en la mujer, síndrome de ovarios poliquísticos.

En el tratamiento propiamente de la esteatosis y esteatohepatitis hay un grupo de acciones que se aceptan universalmente y que podemos englobarlas como cambios en el estilo de vida, para ello tenemos que considerar entre otras cosas el consumo de calorías y el tipo de alimentos, la actividad física que ese paciente desarrolla, su situación socioeconómica, etc. Por experiencia, los médicos sabemos bien lo difícil que es lograr cambios en el estilo de vida de los pacientes.

A la fecha, no hay un tratamiento farmacológico que haya demostrado ser de utilidad precisa, algunas modalidades descritas incluyen: medicamentos utilizados para bajar de peso, medicamentos que intentan bloquear la resistencia a la insulina, agentes hipolipemiantes, antioxidantes, citoprotectores, además de la cirugía bariátrica.

## REFERENCIAS

---

- <sup>1</sup> Lazo M, Clark JM, The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Sem Liver Dis* 2008;28:339-50
- <sup>2</sup> Brunt EM, Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liv Dis* 2002;6:339-420
- <sup>3</sup> Huang PL, A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2:231-7
- <sup>4</sup> Macias-Rodriguez RU, Torre A, Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. An insulin resistance overview. *Rev Invest Clin* 2009; 61:161-72
- <sup>5</sup> Bugianesi E, Gastaldelli A, Van E, et al. Insulin resistance in non diabetic patients with non alcoholic fatty liver disease sites and mechanisms *Diabetología* 2005;48:634–42
- <sup>6</sup> Reaven G. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286-88
- <sup>7</sup> Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease *N Eng J Med* 2002 ; 346 :1221–1231
- <sup>8</sup> Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol.* 2009;62:481-92.
- <sup>9</sup> Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations *Clin Sci (Lond)*. 2008; 115:141-50.
- <sup>10</sup> Cheung O, Sanyal AJ, Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25:230-7
- <sup>11</sup> Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbings R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States : impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40: 1387–95
- <sup>12</sup> Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH .- Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference *Hepatology* 2003;37:1202 -19
- <sup>13</sup> Erickson SKJ, Nonalcoholic fatty liver disease, *Lipid Res.*2009;50: Suppl:S 412-6
- <sup>14</sup> Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, et al Health and nutrition status of older adults in Mexico: results of a national probabilistic survey, *Salud Publica Mex.* 2008 ;50:383-9

- 
- <sup>15</sup> Vuppalanchi R, Chalasani N, Non alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology*. 2009;49:306-17
- <sup>16</sup> Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, Torii N, Shiratori K. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Intern Med*. 2009;48:739-46
- <sup>17</sup> Sevastianos VA, Hadziyannis SJ. Nonalcoholic fatty liver disease: from clinical recognition to treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2:59-79.
- <sup>18</sup> Brunt EM. Non alcoholic steatohepatitis, *Semin Liver Dis* 2004;24:273-80
- <sup>19</sup> Tiniakos DG Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 May 27. (Epub ahead of print]
- <sup>20</sup> Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, et al A. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis*. 2008 ;40:371-8
- <sup>21</sup> Munteanu M, Ratziu V, Morra R, et al . Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax experience. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2008;17:187-91
- <sup>22</sup> Baranova A, Liotta L, Petricoin E, Younossi ZM The role of genomics and proteomics: technologies in studying non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2007;11:209-20
- <sup>23</sup> Charlton M, Viker K, Krishnan A, et al. Differential expression of lumican and fatty acid binding protein-1: new insights into the histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009 ;49:1375-84
- <sup>24</sup> Larter CZ, Yeh MM Animal models of NASH: getting both pathology and metabolic context right. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 ;23:1635-48
- <sup>25</sup> Sazci A, Akpınar G, Aygun C, et al. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2008;53:3218-24
- <sup>26</sup> Merriman RB, Aouizerat BE, Bass NM. Genetic influences in non-alcoholic fatty liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40: Suppl 1:S30-3
- <sup>27</sup> Browning JD, Horton JD, Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury *J Clin Invest* 2004;114: 147-52
- <sup>28</sup> Tessari P, Coracina A, Cosma A, Tiengo A Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19:291-302

- 
- <sup>29</sup> Puri P, Baillie RA, Wiest MM, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2007;46:1081-90
- <sup>30</sup> Jellinger PS. Metabolic consequences of hyperglycemia and insulin resistance. *Clin Cornerstone*. 2007;8 Suppl 7:S30-42.
- <sup>31</sup> Fallucca F, Pozzilli P. Physical exercise, public health and quality of life in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25 Suppl 1:S1-3
- <sup>32</sup> Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:371-9.
- <sup>33</sup> Das UN. Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 2002;227:989-97
- <sup>34</sup> Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte derived hormone adiponectin in human disease. *European Journal of Endocrinology* 2003;148:293-300
- <sup>35</sup> Hui JM, Hodge A, Farell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- $\alpha$  or adiponectin? *Hepatology* 2004;40:46-54
- <sup>36</sup> Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons Romero F et al. Adiponectin and its receptors in non alcoholic steatohepatitis. *Gut*, 2005;54: 117-21
- <sup>37</sup> Shin JY, Kim SY, Jeung MJ, et al. Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF- $\alpha$  levels in obese Korean children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:23-9.
- <sup>38</sup> Mavridis G, Souliou E, Diza E, et al. Inflammatory cytokines in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:471-6.
- <sup>39</sup> Felstein AE, Werneburg NW, Canbay A et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004;40:185-94
- <sup>40</sup> Raffaella C, Francesca B, Italia F, et al. Alterations in hepatic mitochondrial compartment in a model of obesity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 ;16:958-64.
- <sup>41</sup> Obesity and the microbiota. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. *Gastroenterology*. 2009 ;136:1476-83.
- <sup>42</sup> Neri S, Pulvirenti D, Signorelli S, et al. The HFE gene heterozygosity H63D: a cofactor for liver damage in patients with steatohepatitis? Epidemiological and clinical considerations. *Intern Med J*. 2008;38:254-8.

- 
- <sup>43</sup> Kamohara S, Burcelin R, Halass JL et al Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997;389: 374-77
- <sup>44</sup> Chitturi S, Farrell G, Frost L et al FERUM leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but no fibrosis: A manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002;36: 403-409
- <sup>45</sup> Bastard JP, Maachi M, Lagathu C et al Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17 :4-12