

# Obesidad y enfermedad hepática

EPIDEMIOLOGÍA *pág.201* OBESIDAD Y HEPATITIS C *pág.214* OBESIDAD Y TRASPLANTE HEPÁTICO *pág.218*

## Puntos clave

La obesidad es la causa más frecuente de hígado graso no alcohólico y no sólo tiene un papel relevante en las fases iniciales, sino que también contribuye a la progresión del daño hepático.

Actualmente, se considera que el incremento del flujo y de la captación hepática de ácidos grasos no esterificados procedentes de una lipólisis periférica excesiva, todo ello como consecuencia de la resistencia a la insulina, es el principal factor patogénico de la esteatosis hepática.

La generación de metabolitos lipotóxicos en los hepatocitos a partir del exceso de ácidos grasos no esterificados, entre los que destaca la lisofosfatidilcolina, constituye el fundamento de la reciente hipótesis patogénica de la esteatohepatitis denominada "teoría de la lipotoxicidad".

Las adipocinas, y más concretamente la adiponectina y el TNF $\alpha$ , secretadas por un tejido adiposo sometido a un estado de inflamación crónica contribuyen a la progresión de esteatosis a esteatohepatitis.

## Obesidad e hígado graso

MARÍA EUGENIA MIQUILENA COLINA Y CARMELO GARCÍA MONZÓN

Unidad de Investigación. Hospital Universitario Santa Cristina. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Madrid. España.

La obesidad es una enfermedad crónica que se produce como consecuencia de un trastorno metabólico sistémico que conduce a una excesiva acumulación de grasa corporal. En los últimos años, se ha puesto de manifiesto que la obesidad, además de ser un factor común de riesgo para diversas afecciones, como la diabetes, la enfermedad cardiovascular y determinados tipos de cáncer, se asocia con un mayor riesgo de padecer un hígado graso no relacionado con el abuso de alcohol (HGNA), entidad que engloba desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis con grados variables de fibrosis, y que en la actualidad se considera la enfermedad hepática más frecuente en los países occidentales<sup>1</sup>.

## La obesidad es un factor etiológico del hígado graso no alcohólico

Los numerosos estudios clínicos retrospectivos que señalaban que la obesidad es un factor etiológico del HGNA recientemente se han confirmado, a la vista de los resultados obtenidos en estudios prospectivos longitudinales de cohortes de pacientes con obesidad mórbida, a quienes se los ha estudiado metabólicamente e histológicamente antes y después de la realización de cirugía bariátrica. La reducción de peso en estos pacientes se correlacionaba con la mejoría de las alteraciones metabólicas, como la resistencia a la insulina (RI) y las concentraciones séricas de adipocinas, así como de las lesiones histológicas hepáticas características del HGNA, como esteatosis, degeneración balonizante y fibrosis<sup>2-4</sup>. Además, el hecho de que los pacientes con cirrosis criptogénica desarrollen con frecuencia

obesidad e HGNA tras el trasplante apoya el concepto, hoy ampliamente aceptado, de que la obesidad es un factor etiológico de este trastorno hepático<sup>5</sup>.

La obesidad no sólo tiene un papel relevante en las fases iniciales del HGNA, sino que también contribuye a la progresión del daño hepático. En este sentido, diferentes estudios han encontrado que la prevalencia de obesidad era significativamente más alta en pacientes con cirrosis secundaria a HGNA que en los pacientes con cirrosis viral o alcohólica<sup>6-8</sup> y, más recientemente, se ha puesto de manifiesto, en un estudio longitudinal prospectivo, que el 86% de los pacientes con HGNA y fibrosis progresiva eran obesos, por sólo el 27% de aquellos en los que la fibrosis permanecía estable<sup>9</sup>. Por otro lado, diferentes estudios clínicos han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo independiente de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con cirrosis hepática<sup>10</sup>. Todo ello indica que la obesidad aumenta el riesgo de progresión del HGNA hacia formas más evolucionadas de enfermedad hepática, como la cirrosis y el CHC.

## Impacto de la obesidad en las fases iniciales del hígado graso no alcohólico: esteatosis

El hígado tiene un papel central en el metabolismo de los lípidos captando los ácidos grasos (AG) circulantes que proceden, fundamentalmente, del tejido adiposo y, en menor medida, de la absorción intestinal de la grasa de la dieta. Los AG además pueden ser sintetizados *de novo* por los hepatocitos. Una vez en el hígado, los AG tienen dos destinos fundamentales: in-

## Lectura rápida

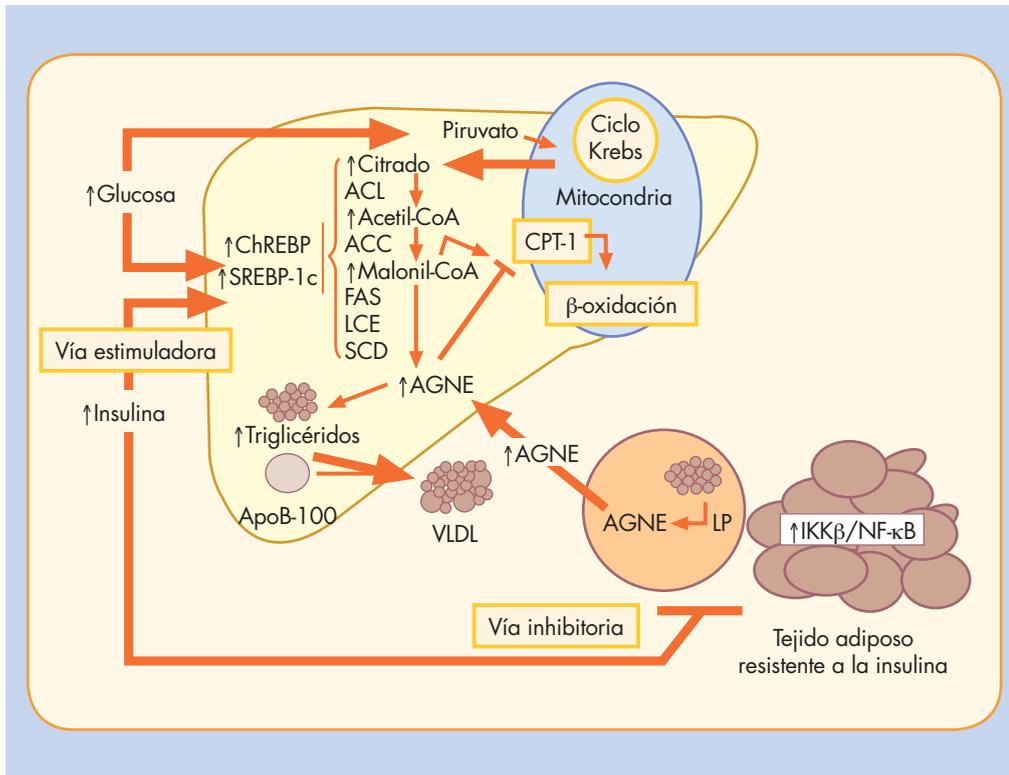


La obesidad, además de ser un factor común de riesgo para diversas afecciones, como la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular, es la causa principal del hígado graso no alcohólico, la enfermedad hepática más frecuente en los países desarrollados.

Diferentes estudios clínicos han demostrado que la obesidad, no sólo tiene un papel relevante en las fases iniciales del hígado graso no alcohólico, sino que también aumenta el riesgo de progresión hacia formas más evolucionadas de enfermedad hepática, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular.

La resistencia a la insulina, una de las alteraciones metabólicas más comunes de la obesidad, produce un aumento del flujo de ácidos grasos no esterificados al hígado debido al incremento de la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo por una activación mantenida de la lipasa sensible a la insulina.

La hiperinsulinemia y el aumento de la producción hepática de glucosa, que se producen como consecuencia de la resistencia a la insulina, inducen diferentes factores de transcripción que activan *de novo* la lipogénesis hepática.



**Figura 1.** Alteraciones metabólicas secundarias a la resistencia a la insulina que conducen a la acumulación de grasa en el hígado. La inducción de la lipogénesis *de novo*, mediada por la insulina y la glucosa, la inhibición de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial por los AGNE, así como, fundamentalmente, el aumento del flujo y de la captación de AGNE circulantes contribuyen a la esteatosis hepática. ACC: acetil-CoA carboxilasa; ACL: ATP citrato liasa; AGNE: ácidos grasos no esterificados; ChREBP: proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos; CPT-1: carnitina palmitoil transferasa-1; FAS: sintasa de ácidos grasos; IKK $\beta$ : cinasa beta del inhibidor  $\kappa$ B; LCE: elongasa de ácidos grasos de cadena larga; LP: lipasa insulinosensible; NF- $\kappa$ B: factor nuclear kappa B; SCD: estearoil-CoA desaturasa; SREBP: proteína de unión al elemento regulador de esteroides; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

corporarse a las vías de oxidación intracelular para generar ATP o esterificarse para convertirse en triglicéridos y así ser secretados a la sangre formando lipoproteínas de muy baja densidad. Por lo tanto, los procesos que aumenten el flujo y la captación hepática de AG y/o alteren su metabolismo (síntesis, oxidación o esterificación) y posterior secreción pueden producir una acumulación de grasa en el hígado, el primer "impacto" en el modelo patogénico del HGNA propuesto por Christopher P. Day y Oliver W. James en 1998<sup>11</sup>, conocido como la teoría del doble impacto.

Actualmente, se considera que la RI, una de las alteraciones metabólicas más comunes de la obesidad, constituye el pilar patogénico central de la esteatosis hepática, ya que puede interferir en el metabolismo hepático de los AG a diferentes niveles (fig. 1). La RI produce un aumento del flujo de AG no esterificados (AGNE) al hígado, debido al incremento de la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo por una activación mantenida de la lipasa sensi-

ble a la insulina<sup>12</sup>. De hecho, los pacientes con HGNA tienen concentraciones séricas elevadas de AGNE<sup>13</sup> y la mayoría (60%) del contenido hepático de triglicéridos proviene del *pool* circulante de los AGNE, mientras que un 25% procede de la síntesis *de novo* de AG y un 15% de los AG de la dieta<sup>14</sup>. La hiperinsulinemia y el aumento de la producción hepática de glucosa, que se producen como consecuencia de la RI, inducen la expresión de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP-1c) y de la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP), respectivamente, que a su vez activan la transcripción de la mayoría de los genes que participan en la síntesis hepática (*de novo*) de AG<sup>15</sup>.

Otro factor que puede participar en el incremento del contenido hepático de AGNE es la disminución de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial. En este sentido, se ha demostrado que la insulina inhibe esta vía fisiológica de oxidación hepática de AG al producir la activación, mediada por SREBP-1c, de la isoforma 2 de la acetil-

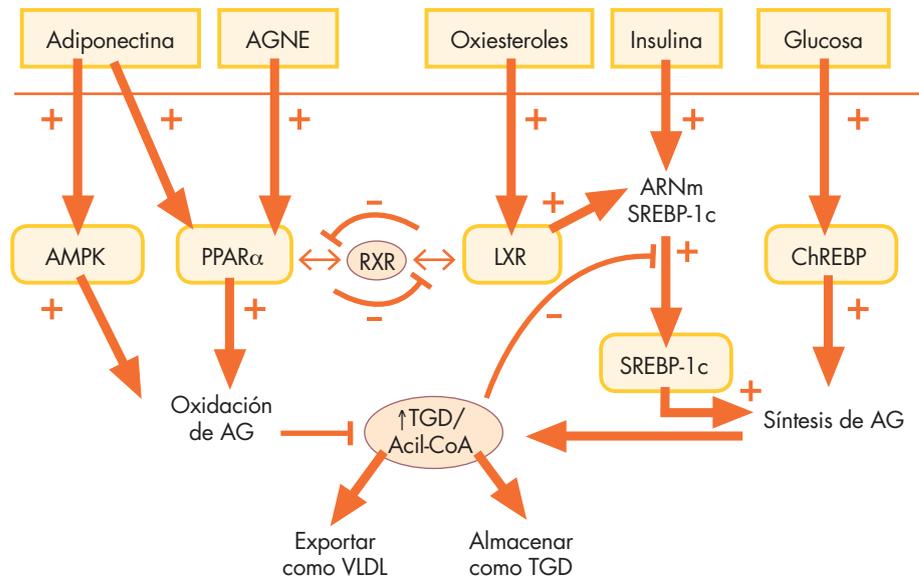
## Lectura rápida



Aunque el aumento de la lipogénesis hepática y la disminución de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos contribuyen a la acumulación de grasa en el hígado, actualmente se considera que el incremento del flujo y de la captación hepática de ácidos grasos libres circulantes es el principal factor patogénico de la esteatosis hepática.

La teoría denominada del “doble impacto” propuesta por Oliver W. James y Christopher P. Day en 1998, en la que el primer impacto es la acumulación hepática de ácidos grasos no esterificados y triglicéridos producido por la resistencia a la insulina y el segundo es el daño hepatocelular mediado por la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y las citocinas proinflamatorias, ha sido la más aceptada para explicar los mecanismos implicados en la patogenia del hígado graso no alcohólico.

Existe evidencia científica reciente del efecto deletéreo en los hepatocitos de los metabolitos derivados de los ácidos grasos no esterificados, lo que ha llevado a revisar el modelo patogénico del “doble impacto” y proponer una teoría patogénica alternativa denominada “teoría de la lipotoxicidad”.



**Figura 2.** Homeostasis hepática de los lípidos. El LXR promueve la biosíntesis de los ácidos grasos mientras que el PPAR $\gamma$  induce su oxidación. AGNE: ácidos grasos no esterificados; AMPK: cinasa activada por adenosinmonofosfato; ChREBP: proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos; LXR: receptor X del hígado; PPAR $\gamma$ : receptor gamma de los ligandos de la proliferación peroxisomal; RXR: receptor X retinoide; SREBP-1c: proteína de unión al elemento regulador de esteroides; TGD: triglicéridos.

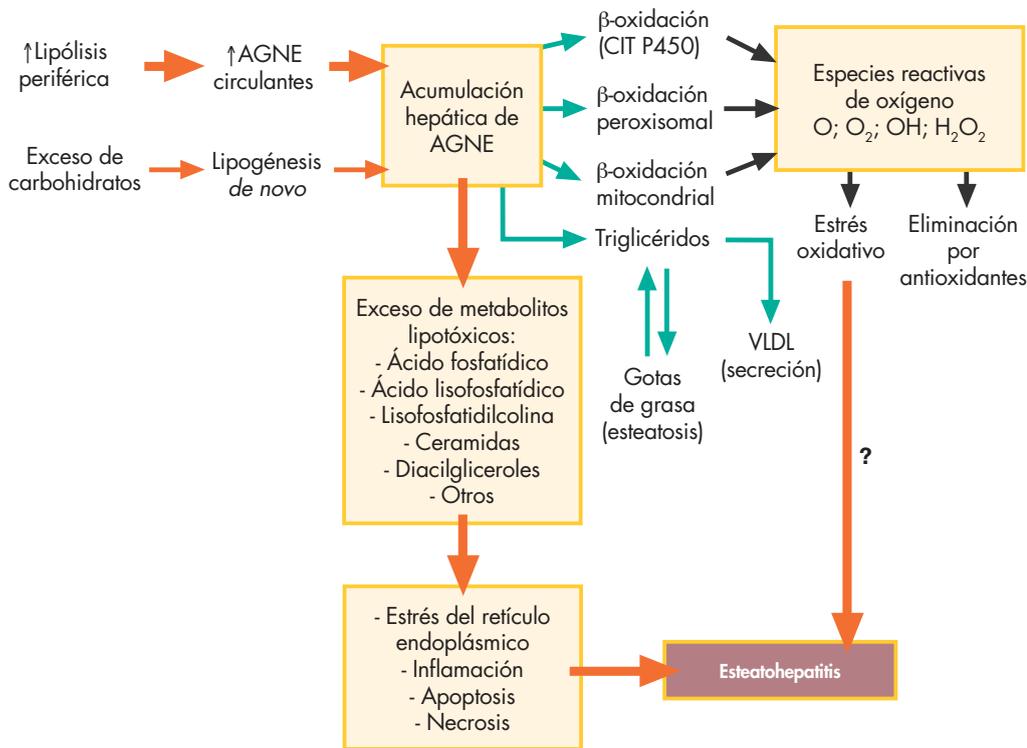
CoA carboxilasa, que produce malonil-CoA en la membrana mitocondrial<sup>16</sup>. La lipogénesis hepática también puede contribuir, aunque de forma modesta, como ya se ha mencionado, a la acumulación de triglicéridos. Se sabe que la síntesis hepática de AG está estrechamente regulada por una serie de moléculas mediadoras, como los receptores de los ligandos activadores de la proliferación peroxisomal (PPAR), el receptor X del hígado (LXR) y la proteincinasa activada por AMP (fig. 2)<sup>15</sup>. La importancia del PPAR $\gamma$  en la patogenia de la esteatosis hepática se puso de manifiesto cuando se demostró que la delección del gen de PPAR $\gamma$  en el hígado de ratones se acompañaba de una franca mejoría de la esteatosis<sup>17</sup>. Recientemente, hemos demostrado que el LXR, un factor de transcripción de genes lipogénicos como PPAR $\gamma$ , está sobreexpresado en el hígado de pacientes con HGNA<sup>18</sup>, lo que apunta a su participación activa en la patogenia de la esteatosis.

En resumen, aunque el aumento de la lipogénesis hepática y la disminución de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los AGNE, así como de la secreción hepática de triglicéridos, pueden contribuir a la acumulación de grasa en el hígado, hoy se considera que el incremento del flujo y de la captación hepática de AGNE circulantes procedentes de una lipólisis periférica excesiva, todo ello como consecuencia de la RI periférica, es el principal factor patogénico de la esteatosis hepática.

## Mecanismos implicados en la progresión del hígado graso no alcohólico: esteatohepatitis

Inicialmente se consideraron como los principales candidatos para el “segundo impacto” de la teoría patogénica de James y Day la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y las citocinas proinflamatorias, fundamentalmente TNF $\alpha$ . En los últimos años, no obstante, se ha incrementado notablemente nuestro conocimiento del efecto deletéreo en los hepatocitos de los metabolitos derivados de los AGNE, lo que ha llevado a revisar el modelo patogénico anterior y proponer una teoría patogénica alternativa denominada “teoría de la lipotoxicidad”<sup>19</sup>.

Se conocen numerosos metabolitos potencialmente tóxicos para el hepatocito, algunos de los cuales se exponen en la figura 3, pero un estudio reciente ha identificado la lisofosfatidilcolina (LFC) como un importante mediador de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en ratones. Más concretamente, los autores encontraron unas concentraciones anormalmente elevadas de LFC en el hígado de ratones con EHNA y demostraron que este metabolito inducía apoptosis hepatocitaria tanto *in vitro* como *in*



**Figura 3.** Esquema del modelo patogénico de la lipotoxicidad en la esteatohepatitis. La acumulación de AGNE en los hepatocitos, que se produce fundamentalmente por el incremento del flujo y captación de los AGNE circulantes, genera metabolitos lipotóxicos que inducen daño hepatocelular que se manifiesta como estrés del retículo endoplásmico, apoptosis, necrosis e inflamación. Paralelamente, se sintetizan triglicéridos a partir de los AGNE, generando gotas de grasa inertes que contribuyen a disminuir la generación de metabolitos lipotóxicos de los AGNE. La mayoría de las especies reactivas de oxígeno que se producen como consecuencia de la oxidación de los AGNE son eliminadas por las defensas antioxidantes del hepatocito, por lo que el leve estrés oxidativo resultante no tendría un papel patogénico significativo en la esteatohepatitis. Las flechas rojas indican las vías que, en mayor o menor medida, conducen al daño lipotóxico. Las flechas verdes representan las vías de eliminación de los AGNE que contribuyen a disminuir el potencial lipotóxico. CIT P450: citocromo P450.

*in vivo*<sup>20</sup>. Dado que la mayoría de la evidencia científica que sustenta esta teoría proviene de estudios en modelos animales<sup>21</sup>, aún debemos esperar los resultados de los estudios que se están realizando en hepatocitos humanos y en pacientes con HGNA, y que utilizan técnicas de lipidómica, con objeto de validar si el daño hepático lipotóxico mediado por los metabolitos de los AGNE tiene un papel preponderante en la patogenia de la esteatohepatitis en humanos. De entre la amplia variedad de adipocinas descritas hasta ahora (fig. 4), la adiponectina y el TNF $\alpha$  son los más implicados en la patogenia del HGNA. Se ha descrito que la adiponectina es una hormona antiesteatósica que promueve la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los AGNE<sup>22</sup>, y además posee un efecto antiinflamatorio que probablemente se deba a su capacidad para inhibir la síntesis y la secreción de TNF $\alpha$  por parte de los macrófagos que infiltran el tejido adiposo en la obesidad<sup>23</sup>. Curiosamente, estos dos factores se regulan mutuamente su actividad biológica. TNF $\alpha$  inhibe la síntesis y la ac-

tividad de adiponectina y esta inhibe la síntesis y la actividad de TNF $\alpha$ . Estudios en modelos animales de EHNA han demostrado que la relación TNF $\alpha$  alto/adiponectina baja promovía la EHNA en ratones<sup>24</sup>. También se ha comprobado que las concentraciones séricas de adiponectina son significativamente más bajas en los pacientes con EHNA que en aquellos con esteatosis<sup>25</sup>. Sobre la base de estos datos clínicos y experimentales, tanto en humanos como en ratones, el desequilibrio entre TNF $\alpha$  y adiponectina parece desempeñar un papel importante en la progresión de esteatosis a esteatohepatitis. A modo de breve sinopsis, el descubrimiento de que el tejido adiposo está sometido a un estado de inflamación crónica y se comporta como un órgano endocrino capaz de secretar adipocinas ha permitido establecer un nexo de unión entre las alteraciones metabólicas que conducen a la acumulación de AGNE y triglicéridos y la inflamación hepática, reforzando el papel de la lipotoxicidad hepatocelular en la patogenia del HGNA (fig. 5).

## Lectura rápida



Se han descrito numerosos metabolitos potencialmente tóxicos para el hepatocito, pero un estudio reciente ha encontrado unas concentraciones anormalmente elevadas de lisofosfatidilcolina en el hígado de ratones con esteatohepatitis y demostraron que este metabolito inducía apoptosis hepatocitaria tanto *in vivo* como *in vitro*.

Las células del tejido adiposo secretan una amplia variedad de moléculas bioactivas que se denominan colectivamente adipocinas. Algunas de ellas actúan predominantemente de manera autocrina o paracrina, mientras que otras son secretadas a la circulación sistémica actuando como moléculas señalizadoras en tejidos distantes como el hígado, el músculo y el endotelio.

La adiponectina es una adipocina antiesteatósica que promueve la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, y además posee un efecto antiinflamatorio debido a su capacidad para inhibir la síntesis y la secreción de TNF $\alpha$  por parte de los macrófagos que infiltran el tejido adiposo en la obesidad.

Diferentes estudios realizados en modelos animales y en pacientes con esteatohepatitis han encontrado concentraciones séricas elevadas de TNF $\alpha$  y bajas de adiponectina, lo que señala que el desequilibrio entre TNF $\alpha$  y adiponectina podría desempeñar un importante papel en la patogenia de la esteatohepatitis.



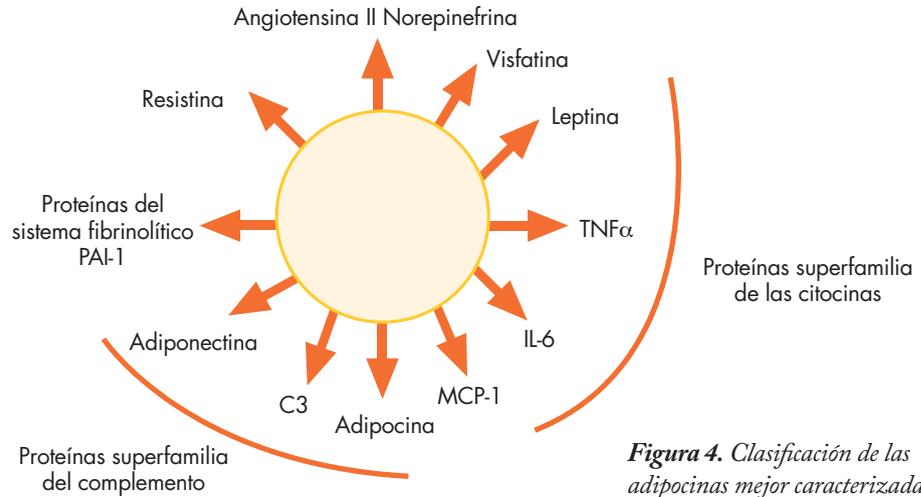
## Bibliografía recomendada

**Browning JD, Horton JD.**  
 Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004;114:147-52.

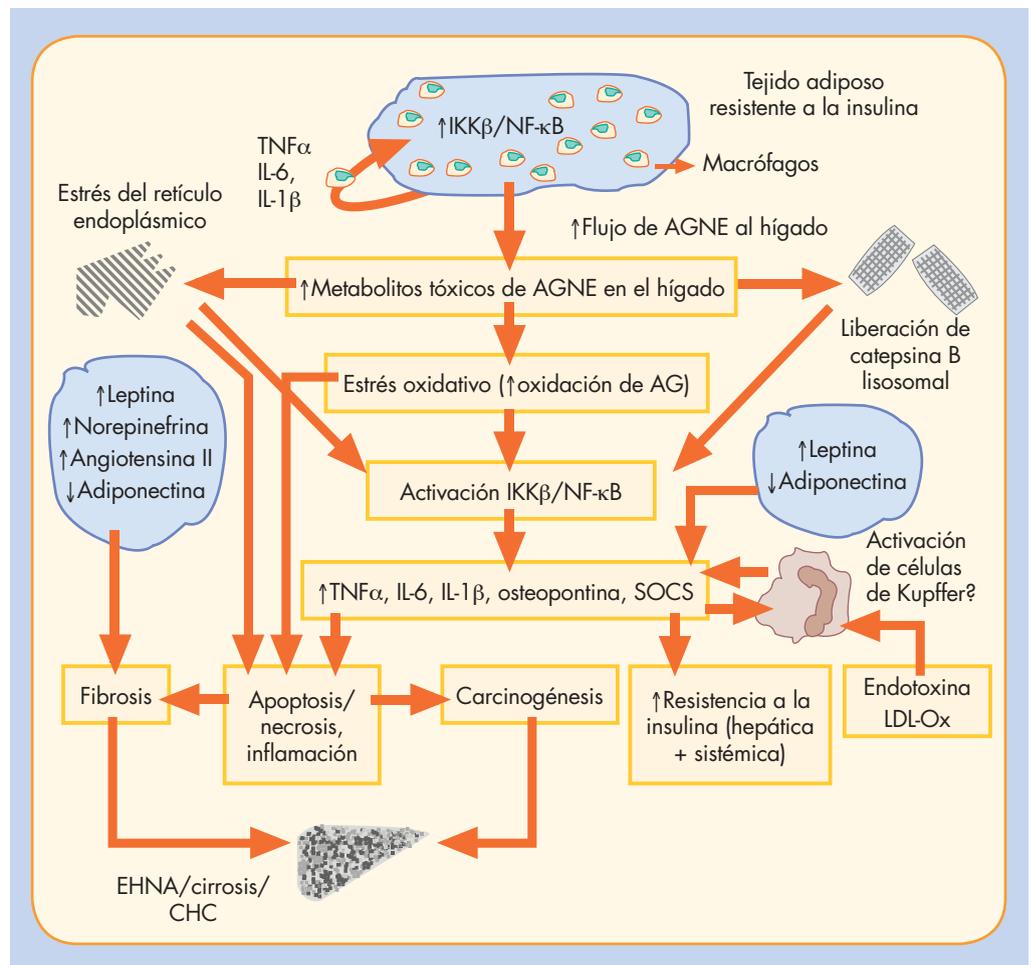
*Esta revisión constituye una de las descripciones más completa y detallada de los mecanismos moleculares implicados en la patogenia de la esteatosis hepática y la esteatohepatitis, destacando particularmente las alteraciones de la homeostasis hepática de los lípidos y su relación con la resistencia a la insulina.*

**Fabbrini E, Sullivan S, Klein S.**  
 Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology.* 2010;51:679-89.

*En este artículo se revisan de manera exhaustiva las alteraciones metabólicas de la obesidad que conducen al incremento del contenido hepático de grasa y al desarrollo de las formas clínicas del hígado graso no alcohólico.*



**Figura 4.** Clasificación de las adipocinas mejor caracterizadas.



**Figura 5.** Esquema integrado del modelo patogénico del HGA. El incremento del aporte hepático de ácidos grasos no esterificados (AGNE), como consecuencia de la lipólisis mantenida del tejido adiposo, genera metabolitos tóxicos que inducen la liberación de catepsina B lisosomal y estrés del retículo endoplásmico en el hepatocito, contribuyendo a la muerte celular por apoptosis y necrosis y a la inflamación. Además, el estrés oxidativo inicia la lipoperoxidación de las membranas y activa la cascada de señalización mediada por NF-κB, lo que se traduce en la transcripción de citocinas, como TNFα e IL-6, y de proteínas supresoras de la señalización de citocinas (SOCS) que son determinantes en los mecanismos de resistencia a la insulina, apoptosis, inflamación y fibrosis. Tanto los macrófagos del tejido adiposo como las células de Kupffer del hígado también pueden producir TNFα tras la estimulación por toxinas bacterianas y otras sustancias procedentes del intestino. Finalmente, desde el tejido adiposo, el aumento de la secreción de leptina y otras adipocinas, así como la disminución de adiponectina, contribuye al daño hepático característico del HGA. EHNA: esteatohepatitis no alcohólica. CHC: carcinoma hepatocelular. LDL-Ox: lipoproteínas de baja densidad oxidadas.

## Financiación

El CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

## Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Epidemiología

1. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. *J Hepatol.* 2008;48:S104-12.
2. Moschen AR, Molnar C, Wolf AM, Weiss H, Graziadei I, Kaser S, et al. Effects of weight loss induced by bariatric surgery on hepatic adipocytokine expression. *J Hepatol.* 2009;51:765-77.
3. ● Mathurin P, Hollebecque A, Analsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology.* 2009;137:532-40.
4. Patel AA, Torres DM, Harrison SA. Effect of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:970-4.
5. Ong J, Younossi ZM, Reddy V, Price LL, Gramlich T, Mayes J, et al. Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl.* 2001;7:797-801.
6. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology.* 1999;29:664-9.
7. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology.* 2000;32:689-92.
8. Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kawakami Y, Yamashiro T, Maeshiro T, et al. Clinical characteristics of patients with cryptogenic liver cirrhosis in Okinawa, Japan. *Hepatogastroenterology.* 2003;50:2005-8.
9. Fassio E, Alvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology.* 2004;40:820-6.
10. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: A weighty connection. *Hepatology.* 2010;51:1820-32.
11. ●● Day CP, James OLW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998;114:842-5.
12. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002;23:201-29.
13. De Almeida IT, Cortez-Pinto H, Fidalgo G, Rodrigues D, Camilo ME. Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Nutr.* 2002;21:219-23.
14. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115:1343-51.
15. ● Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004;114:147-52.
16. Abu-Elheiga L, Brinkley WR, Zhong L, Chirala SS, Woldegiorgis G, Wakil SJ. The subcellular localization of acetyl-CoA carboxylase 2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:1444-9.
17. Matsusue K, Haluzik M, Lambert G, Yim SH, Gavrilova O, Ward JM, et al. Liver-specific disruption of PPARgamma in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. *J Clin Invest.* 2003;111:737-47.
18. Lima-Cabello E, García-Mediavilla MV, Miquilena-Colina ME, Vargas-Castrillón J, Lozano-Rodríguez T, Fernández-Bermejo M, et al. Enhanced expression of pro-inflammatory mediators and liver X receptor-regulated lipogenic genes in nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C. *Clin Sci (Lond).* 2011;120:239-50.
19. ●● Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology.* 2010;52:774-88.
20. Han MS, Park SY, Shinzawa K, Kim S, Chung KW, Lee J-H, et al. Lysophosphatidylcholine as a death effector in the lipopoptosis of hepatocytes. *J Lipid Res.* 2008;49:84-97.
21. Neuschwander-Tetri BA. Nontriglyceride hepatic lipotoxicity: the new paradigm for the pathogenesis of NASH. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:49-56.
22. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito T, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002;8:1288-95.
23. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology.* 2004;40:177-84.
24. Diehl AM. Lessons from animal models of NASH. *Hepatol Res.* 2005;33:138-44.
25. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin. *Hepatology.* 2004;40:46-54.

## Bibliografía recomendada

Neuschwander-Tetri BA.

Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology.* 2010;52:774-88.

*En esta revisión se detalla la evidencia científica más relevante que apoya la teoría de la lipotoxicidad, mediada por metabolitos derivados de los ácidos grasos no esterificados, en la patogenia del hígado graso no alcohólico, discutiendo con rigor sus aspectos más controvertidos.*

Feldestein AE. Novel insights into the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2010;30:391-401.

*Este artículo representa la visión de conjunto más actualizada e integradora de las nuevas aportaciones científicas en el campo de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la patogenia del hígado graso no alcohólico.*