

# Esteatosis hepática y resistencia a la insulina: ¿qué ocurre primero?

E. Esteve-Lafuente y W. Ricart-Engel

Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital Josep Trueta. Girona. España.

---

La enfermedad hepática no alcohólica se ha convertido en una afección de gran prevalencia y en una de las principales causas de cirrosis hepática en los países desarrollados. El aumento de la incidencia de esta enfermedad se produce de forma paralela al incremento de las tasas de obesidad y diabetes mellitus tipo 2. En la etiopatogenia de estas 3 enfermedades tienen un papel central la resistencia a la insulina y la inflamación.

La resistencia a la insulina produce el aumento de la lipólisis del tejido adiposo, lo cual libera una gran cantidad de ácidos grasos libres (AGL) que se acumulan en el hígado y generan la esteatosis hepática. El acúmulo de AGL interfiere a su vez en la resistencia hepática a la insulina y genera alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

En parte de los sujetos con esteatosis, el exceso de AGL, sumado a un aumento de las citocinas proinflamatorias y un descenso de las antiinflamatorias, genera estrés oxidativo. El resultado del aumento del estrés oxidativo es el incremento del daño tisular que induce a la progresión hacia la steatohepatitis no alcohólica. A su vez, en un porcentaje de los pacientes, la steatohepatitis puede evolucionar a cirrosis.

Desde el punto de vista terapéutico, se están evaluando diferentes tratamientos basados en la disminución de la resistencia a la insulina, que ya en estudios controlados han logrado disminuir el grado de infiltración grasa en el hígado y en algunos casos revertir el daño histológico.

*Palabras clave:*  
Esteatohepatitis. Inflamación. Resistencia a la insulina. Ácidos grasos libres.

---

Correspondencia: Dr. E. Esteve-Lafuente  
Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Dr. Josep Trueta.  
Ctra. França, s/n. 17007 Girona. España.  
Correo electrónico: uden.eesteve@htrueta.scs.es

## HEPATIC STEATOSIS AND INSULIN RESISTANCE. WHICH COMES FIRST?

Nonalcoholic liver disease has become highly prevalent and is one of the main causes of liver cirrhosis in developed countries. The increase in the incidence of this disease has been produced in parallel with the increase in the rates of obesity and type 2 diabetes mellitus. Insulin resistance and inflammation play a central role in the etiopathogenesis of these three disorders.

Insulin resistance increases adipose tissue lipolysis, which releases a large quantity of free fatty acids (FFA). These are accumulated in the liver, leading to hepatic steatosis. The accumulation of FFA in turn is involved in insulin resistance in the liver and generates alterations in glucose metabolism.

In some patients with steatosis, the excess FFA, together with an increase in proinflammatory cytokines and a decrease in antiinflammatory cytokines, generate oxidative stress. This increases tissue damage, inducing progression to nonalcoholic steatohepatitis. In some patients, steatohepatitis can progress to cirrhosis.

From the therapeutic point of view, several treatments based on reduction of insulin resistance are being evaluated. In controlled studies these treatments have reduced the degree of fatty infiltration in the liver and in some patients have reversed histological damage.

*Key words:*  
Steatohepatitis. Inflammation. Insulin resistance. Free fatty acids.

---

## Introducción

La enfermedad hepática no alcohólica (*non alcoholic fatty liver disease [NAFLD]*) engloba una serie de enfermedades que van desde la esteatosis hepática hasta la steatohepatitis no alcohólica y la ci-

**Tabla 1. Clasificación histológica de la enfermedad hepática no alcohólica**

Tipo 1: esteatosis hepática aislada
Tipo 2: esteayosis hepática con inflamación lobulillar
Tipo 3: acumulación de grasa con degeneración baloniforme
Tipo 4: acumulación de grasa con degeneración baloniforme y hialina de Mallory o fibrosis

Los tipo 3 y 4 corresponderían a esteatohepatitis.  
Clasificación realizada por Matteoni et al<sup>13</sup>.

rrosis<sup>1,2</sup>. La esteatosis se caracteriza por la acumulación de grasa en los hepatocitos e inflamación inespecífica leve sin fibrosis, y representa la evolución benigna de la enfermedad. Sin embargo, la esteatohepatitis constituye la evolución dañina que puede llevar a la cirrosis hepática e incluso al desarrollo de hepatocarcinoma<sup>1,4</sup> (tabla 1). Al no existir estudios prospectivos, no hay evidencias acerca de cómo y cuándo se produce el paso de esteatosis a esteatohepatitis. Incluso se desconoce si este paso llega a producirse o se está ante 2 patologías similares en cuanto a su etiología, pero que no siguen una secuencia temporal. De hecho, el seguimiento durante más de 10 años de sujetos con esteatosis no desvela progresión histológica a estadios más avanzados<sup>5</sup>. Lo que sí se ha descrito es que la esteatohepatitis representa una forma progresiva de la enfermedad como lo demuestra el empeoramiento de la fibrosis hepática en un tercio de los sujetos al repetir la biopsia a los 4 años<sup>6,7</sup>. La esteatohepatitis lleva a la cirrosis hepática en un 10-15% de los sujetos, por lo que se ha convertido en una de las más importantes causas de cirrosis en países industrializados<sup>8,9</sup>.

La hipótesis más aceptada acerca de la etiopatogenia de la esteatohepatitis es la teoría del doble golpe (*double hit*)<sup>10</sup>. En un primer momento (o *first hit*), se produce una acumulación hepática de ácidos grasos libres (AGL) que genera la esteatosis. En una segunda fase (o *second hit*), se desencadenan mecanismos de estrés oxidativo, que hacen al hepatocito vulnerable a la apoptosis o necrosis con la consiguiente inducción a la fibrosis, lo que lleva a la esteatohepatitis y en algunos casos a la cirrosis<sup>1</sup>.

Tanto en estudios epidemiológicos como experimentales se ha podido observar la relación estrecha que existe entre la resistencia a la insulina, la inflamación y la NAFLD. A continuación, se revisará esta asociación y se intentará explicar cuál es la secuencia temporal y los mecanismos etiopatogénicos que enlazan la resistencia a la insulina y la inflamación con la enfermedad hepática no alcohólica.

ca. En primer lugar, se tratará de establecer la asociación mediante la revisión de estudios epidemiológicos, analizar los mecanismos fisiopatológicos de la relación y, finalmente, estudiar los resultados de los diferentes estudios de intervención publicados que refuerzan la teoría de la asociación entre estas patologías.

### Clínica y diagnóstico diferencial de la enfermedad hepática no alcohólica

La mayoría de los pacientes con NAFLD, independientemente del grado de la progresión de la patología, están asintomáticos, y únicamente pueden presentar una leve-moderada elevación de transaminasas<sup>1,2</sup>. La elevación de las cifras de aspartato aminotransferasa (AST) predomina sobre la de alanino aminotransferasa (ALT), con una elevación en general inferior a 3 veces el valor normal de las transaminasas. Clínicamente, algunos sujetos refieren astenia y dolor inespecífico en hipocondrio derecho. En la analítica de rutina, además de la elevación de las transaminasas, en un 30-75% de los casos existe hipertrigliceridemia y en un 25-40% se encuentra hiperglucemias<sup>1,11,12</sup>.

El diagnóstico diferencial de la NAFLD requiere, en primer lugar, haber descartado otra serie de patologías hepáticas crónicas (tabla 2) y, en segundo lugar, la evaluación histológica mediante la biopsia hepática para diferenciar la gravedad del proceso. En la esteatohepatitis se encuentra de manera característica un infiltrado inflamatorio, degeneración baloniforme y necrosis de hepatocitos<sup>13</sup>. El uso de técnicas no invasivas, como la ecografía o la resonancia magnética, no es capaz de diferenciar entre la esteatosis y la esteatohepatitis, por lo que la biopsia hepática es necesaria para el diagnóstico diferencial de estas entidades<sup>2</sup>. Ante la sospecha de estar ante una NAFLD se ha establecido una serie de parámetros clínicos que indican la necesidad de realizar la biopsia hepática a pesar del riesgo que

**Tabla 2. Patologías que deben descartarse en el diagnóstico de la enfermedad hepática no alcohólica**

Virus hepatitis B y C
Ingesta de alcohol > 20 g/día en la mujer y > 40 g/día en el varón
Hemocromatosis-trastornos del metabolismo del hierro
Anticuerpos antimúsculo liso, antinucleares y antimitocondriales
Enfermedad de Wilson (ceruloplasmina)
Déficit de $\alpha_1$ -antitripsina
Enfermedad tiroidea (TSH)
Fármacos hepatotóxicos

ésta conlleva. La presencia de diabetes, hipertensión, elevación de ALT y triglicéridos, obesidad o un índice AST/ALT > 1 son predictores de mayor riesgo de esteatohepatitis. En estos casos estaría indicada la realización del estudio histológico<sup>12,14</sup>.

### Epidemiología de la enfermedad hepática no alcohólica

La prevalencia de NAFLD en países de diferentes continentes varía del 14 al 24%<sup>2,15,16</sup>, y la esteatohepatitis está presente en el 3% de la población general<sup>17</sup>. La presencia de NAFLD en las diferentes poblaciones varía en muchos casos, y depende del método de diagnóstico utilizado. Por ejemplo, el estudio de la población mediante ecografía establece una prevalencia de esteatosis en población americana del 30%<sup>18</sup>.

Existen diferentes estudios de cohortes que muestran que diferentes patologías, como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), están ligadas a la NAFLD<sup>2,16,17,19,20</sup>. En los pacientes con diabetes tipo 2 la prevalencia de NAFLD llega a ser del 63%<sup>21</sup>. Por su parte, la incidencia de enfermedad hepática aumenta en los pacientes con obesidad mórbida hasta el 60%, la de esteatohepatitis llega al 20-30%, y el 2-3% de estos sujetos presenta cirrosis hepática<sup>9,22,23</sup>. La obesidad visceral, pero no la grasa total, se correlaciona de manera independiente con la esteatosis hepática<sup>24</sup>. Del mismo modo, la dislipemia y la hipertensión están ligadas a la NAFLD<sup>16,22,25,26</sup>. La relación de la enfermedad hepática con todas estas afecciones indica la asociación de la esteatosis hepática con la presencia del síndrome metabólico, y de manera indirecta la relación con la resistencia a la insulina<sup>18,26</sup>.

La resistencia a la insulina se considera pieza clave en la patogenia de los diferentes componentes del síndrome metabólico. Desde la descripción de la NAFLD su asociación con la resistencia a la insulina se ha estudiado ampliamente, ya que el grado de resistencia a la insulina aumenta conforme lo hace la severidad de la NAFLD<sup>26,27</sup>. De hecho, la esteatohepatitis no alcohólica se considera como la manifestación hepática del síndrome de resistencia a la insulina<sup>25,28,29</sup>. Sin embargo, existen pocos estudios epidemiológicos prospectivos que ayuden a establecer una relación de causalidad entre la resistencia a la insulina y la esteatosis. En una población japonesa se encontró que la ganancia de peso precedía a características del síndrome metabólico, como la presencia de concentraciones plasmáticas bajas de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y la hipertrigliceridemia. Del mismo modo, estas características del síndrome

metabólico precedían a la hipertransaminasemia<sup>30</sup>. Finalmente, la alteración en los marcadores de daño hepático se presentaba de manera previa a la hiperglucemia. En otro estudio prospectivo, realizado en 4.400 sujetos también japoneses, se evidenció mediante ecografía una incidencia de NAFLD del 10% al año y medio del seguimiento de sujetos sin esteatosis previa. Los sujetos que presentaban el síndrome metabólico según las guías del National Cholesterol Education Program tenían un riesgo de presentar NAFLD 4 veces superior que el resto<sup>31</sup>. Del mismo modo, la esteatosis revertía con menos frecuencia en los pacientes que presentaban el síndrome metabólico que en el resto de los sujetos. Estos datos epidemiológicos indicarían indirectamente una relación de causalidad entre la resistencia a la insulina y la esteatosis. Sin embargo, son necesarios otros estudios en diferentes poblaciones y etnias, en los que se mida directamente la resistencia a la insulina, para esclarecer de forma más contundente la relación temporal entre las 2 patologías, en la cual la resistencia a la insulina precedería a la esteatosis.

Por otra parte, se ha publicado una serie de estudios epidemiológicos que sugieren que la enfermedad hepática podría ser capaz de generar a su vez alteraciones en el metabolismo de la glucosa, lo que asocia de nuevo la resistencia a la insulina con el depósito hepático de grasa. En estos trabajos, las cifras de transaminasas se comportaban como predictores independientes del desarrollo de diabetes en diferentes poblaciones<sup>32,33</sup>. Esto significaría que el daño hepático precede a la hiperglucemia, y probablemente indicaría que la resistencia a la insulina podría generar esteatosis, y que el depósito hepático de grasa podría modular a su vez la relación entre la resistencia a la insulina y el metabolismo de la glucosa.

### Enfermedad hepática no alcohólica y resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se define como la incapacidad de la insulina para realizar sus funciones a determinadas concentraciones. Está claramente establecida la fuerte asociación entre la resistencia a la insulina y el depósito intrahepático de grasa. Al unirse a su receptor, la insulina activa la señal intracelular a través de la fosforilación por la vía de la tirosincinasa de los sustratos de los receptores de insulina (ISR), lo que inicia una cascada de reacciones enzimáticas que finalmente llevan a la translocación del transportador de glucosa desde el citoplasma hasta la membrana celular. Diferentes estímulos como los AGL o las citocinas lle-

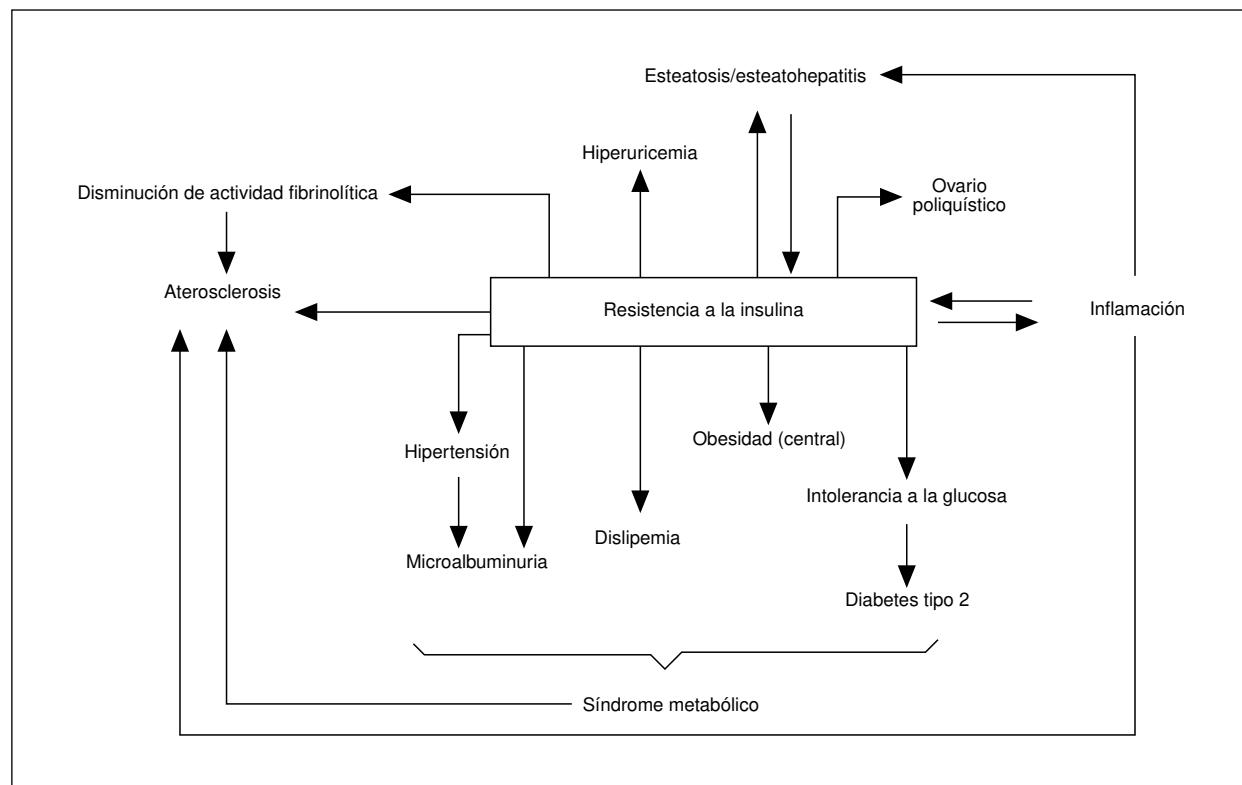


Figura 1. La resistencia a la insulina y la inflamación son clave en la etiopatogenia de los diferentes componentes del síndrome metabólico —de acuerdo con las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el National Cholesterol Education Program (NCEP)—, del ovario poliquístico y de la esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica.

van a la resistencia a la insulina mediante la estimulación la fosforilación por la vía de la serincinasa en lugar de la vía de la tiroシンcinasa.

Tanto a nivel epidemiológico como experimentalmente, se ha demostrado la relación entre el depósito intrahepático de grasa y la resistencia a la insulina mediante diferentes mecanismos utilizados para medir esta última, como el HOMA o el clamp euglucémico hiperinsulinémico<sup>28,29,34</sup>. Para algunos autores la resistencia periférica a la insulina precede a la acumulación de grasa en el hígado<sup>27,35</sup>. Sin embargo, otros autores han demostrado que la esteatosis hepática puede generar resistencia hepática a la insulina sin que exista resistencia periférica a ésta<sup>36-38</sup>.

La hipótesis más contrastada defiende que es a nivel periférico donde se inicia el proceso y donde la resistencia a la insulina estimula la liberación de ácidos grasos por un descenso en la supresión de la lipólisis del tejido adiposo<sup>1,39</sup>. El aumento de la lipólisis produce un incremento de la liberación de los AGL a la circulación, así como un aumento de la síntesis hepática de éstos. Posteriormente, el

acúmulo intrahepático de grasa exacerba el grado de resistencia a la insulina hepática<sup>40</sup>.

La utilización de glucosa en el músculo, marcador de resistencia periférica a la insulina, se deteriora de manera progresiva desde la esteatosis a la esteatohepatitis, sin que previamente se observe ninguna alteración en la extracción hepática de insulina<sup>35,41</sup>. La insulina actúa inhibiendo la lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo<sup>42,43</sup>. La supresión de la lipólisis del tejido adiposo mediada por la insulina se encuentra reducida, tanto en situaciones de resistencia a la insulina como en la propia NAFLD, lo que incrementa las concentraciones de AGL en plasma<sup>25,35</sup>. La asociación entre resistencia periférica a la insulina y el depósito intrahepático de grasa es independiente, aunque está parcialmente modulado por la presencia de diabetes y obesidad, especialmente visceral<sup>41,44</sup>. A favor de esta hipótesis se encuentra el hecho de que la esteatosis hepática no sólo se da en sujetos con aumento del tejido adiposo de manera local o generalizada, también se da en sujetos con pérdida de tejido adiposo en el contexto de las lipodistrofias

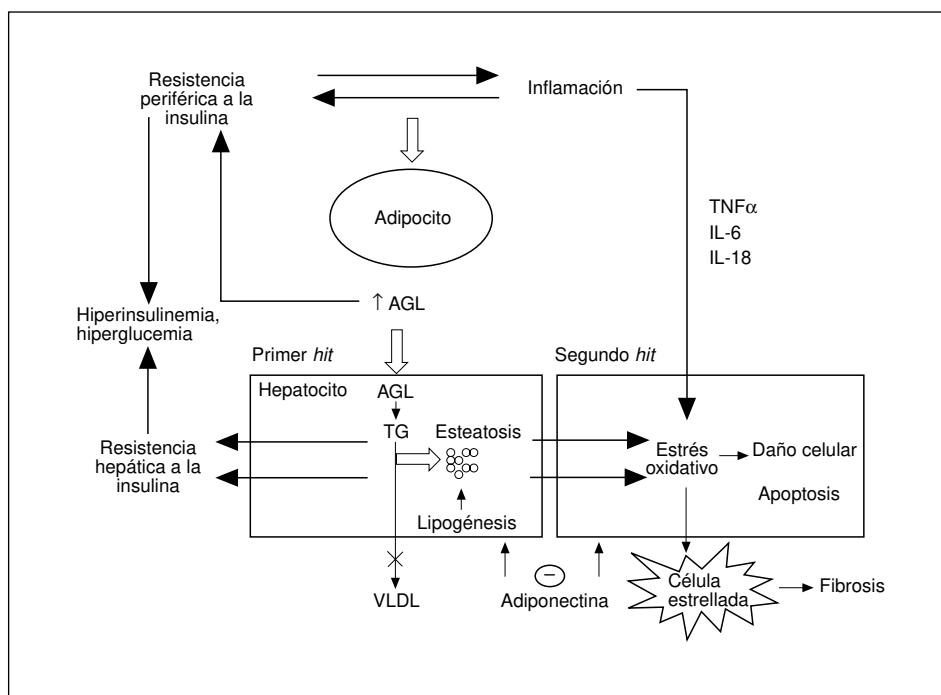


Figura 2. La inflamación y la resistencia a la insulina promueven la lipólisis del tejido adiposo. El exceso de AGL que llegan al hígado sumado al aumento de la lipogénesis, a la disminución en el aclaramiento mediante la síntesis de VLDL y la disminución del efecto protector de la adiponectina llevan al depósito de AGL y TG en el hígado. Posteriormente, estos AGL inducirán estrés oxidativo debido, en gran medida, al desequilibrio entre citocinas proinflamatorias o antiinflamatorias.

AGL: ácidos grasos libres; IL: interleucina; TG: triglicéridos; TNF: factor de necrosis tumoral; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

congénitas. En los pacientes con lipodistrofia congénita generalizada o parcial familiar hay un aumento del depósito adiposo en el hígado<sup>45,46</sup>. Los mecanismos que llevan a la esteatosis en estas patologías podrían justificarse por la limitación de los triglicéridos a acumularse en el tejido adiposo lo que haría que lo hicieran en el hígado.

Además del incremento en el flujo de AGL desde el tejido adiposo al hígado, las alteraciones en la síntesis y oxidación lipídica en el hígado participan en el depósito hepático de grasa<sup>39</sup>. La oxidación lipídica está aumentada en la NAFLD con el intento de compensar la llegada de AGL al hígado y se correlaciona con el grado de esteatosis<sup>47</sup>. También se ha observado en situaciones de NAFLD un aumento en la síntesis hepática *de novo* de lípidos, que pasa a ser de un 5 a un 25%<sup>48</sup>. Por otra parte, el aclaramiento de triglicéridos hepáticos por medio de la síntesis de partículas VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) está reducido en situaciones de resistencia a la insulina, debido a que el hiperinsulinismo reactivo inhibe la síntesis de apolipoproteína (apo) B-100<sup>49</sup>. De hecho, se ha comprobado que los pacientes con esteatohepatitis presentan una reducción en la síntesis de apo B-100<sup>50</sup>. Tanto el aumento del flujo periférico de AGL como el aumento de la lipogénesis hepática y la disminución en el aclaramiento de AGL inducirán el depósito de grasa en el hígado, así generarán la esteatosis hepática.

De forma secundaria, el depósito de AGL en el hígado incrementa la resistencia hepática a la insulina. Se ha observado la existencia de una fuerte relación entre el contenido hepático de triglicéridos y la resistencia hepática a la insulina<sup>51,52</sup>. La acumulación en el hepatocito de ácidos grasos en la esteatosis genera resistencia a la insulina por la activación de la cascada de la serincinasa. La activación de esta cascada inhibe la señal de la insulina en su receptor y de los ISR-1 e ISR-2<sup>53</sup>. De hecho, la esteatosis induce resistencia a la insulina en el hígado de manera independiente del contenido adiposo periférico<sup>52</sup> y puede hacerlo incluso sin que exista resistencia periférica a la insulina<sup>36-38</sup>. En modelos animales se ha podido observar esteatosis hepática asociada a resistencia a la insulina en el hígado sin existir resistencia periférica<sup>54</sup>.

En experimentación animal, dietas ricas en grasas generan esteatosis y resistencia hepática a la insulina<sup>54</sup>. Del mismo modo, la perfusión aguda de AGL genera resistencia a la insulina hepática<sup>55,56</sup>. Además, la reducción de peso a corto plazo lleva a la reducción de la resistencia a la insulina en el hígado sin tener efectos en la resistencia periférica a la insulina, dicha mejora se asocia a la reducción del contenido hepático de triglicéridos<sup>57</sup>. Del mismo modo, el tratamiento con fármacos que aumentan el desacoplamiento mitocondrial y la oxidación de las grasas, previniendo así la acumulación de triglicéri-

dos en el hepatocito, consigue también reducir la resistencia a la insulina hepática<sup>54</sup>. Todos estos mecanismos indican una relación intrahepática entre la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática.

A pesar de que en modelos de experimentación se puedan separar ambos procesos, la resistencia hepática y la resistencia periférica a la insulina, en la vida diaria aparecen íntimamente unidos y actúan de manera sinérgica en el mismo proceso. No obstante, los datos previamente descritos indican que existe una secuencia temporal en la cual primero se presentaría la resistencia periférica a la insulina que generaría esteatosis hepática. Esta última posteriormente llevaría a la resistencia hepática a la insulina.

En otro orden de cosas, la acumulación de AGL, además de inducir esteatosis y resistencia hepática a la insulina, favorece la activación del citocromo P450 (CYP) 2E1 y CYP3A4, lo que induce la peroxidación lipídica y la oxidación mitocondrial de AGL<sup>58</sup>. La oxidación extramitocondrial de ácidos grasos está aumentada cuando existe acúmulo de AGL, lo que genera radicales libres de oxígeno y estrés oxidativo<sup>1,59,60</sup>. El aumento del estrés oxidativo asociado a la disminución de la actividad antioxidante de las mitocondrias en el hepatocito induce la secreción de citocinas inflamatorias, especialmente el factor de necrosis tumoral (TNF)-α, y moléculas de adhesión celular, lo que activa el reclutamiento celular y el daño tisular<sup>59</sup>. La resistencia a la insulina por sí misma también es capaz de aumentar la expresión del CYP2E1. La activación del CYP2E1 también estimula el reclutamiento de neutrófilos y otras células inflamatorias lo que ayuda a perpetuar la cascada inflamatoria. Finalmente, la inflamación en los hepatocitos y las células de Kupffer llevará a la activación de las células estrelladas con lo que se iniciará la fase de fibrosis<sup>59</sup>.

### **Enfermedad hepática no alcohólica e inflamación**

La inflamación crónica está íntimamente relacionada con la resistencia a la insulina y juega un papel central en la etiopatogenia del síndrome metabólico<sup>61</sup>. La resistencia a la insulina y la inflamación se potencian entre sí en una relación bidireccional. Independientemente de cual sea la causa, la inflamación lleva a la reducción de la acción de la insulina, del mismo modo que la resistencia a la insulina promueve un aumento del estado inflamatorio. Las diferentes citocinas y adipocitocinas, proinflamatorias o antiinflamatorias, actúan a nivel periférico o hepático modulando la respuesta inflamatoria y la resistencia a la insulina<sup>61</sup>.

Los sujetos con NAFLD presentan concentraciones superiores de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-6, la IL-18, la IL-8 y el TNFα<sup>1,62-64</sup>. Del mismo modo, las concentraciones de TNFα también están elevadas en la obesidad y la DM2<sup>61</sup>. La inflamación no sólo participa en la primera fase de la NAFLD, es decir en la esteatosis, sino que parece jugar un papel fundamental en el desarrollo de enfermedad hepática severa al favorecer el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica. El TNFα deteriora la resistencia a la insulina mediante la inducción de la fosforilación por la vía de la serincinasa con la consiguiente inhibición de la actividad del receptor de insulina<sup>39</sup>. Dicha inhibición facilita la lipólisis dependiente de insulina a nivel periférico, lo que induce el incremento en el flujo de AGL hacia el hígado. Se ha comprobado que la perfusión de TNFα induce la lipólisis en el tejido adiposo con el consiguiente aumento del flujo de AGL hacia el hígado<sup>65</sup>. Por otra parte, el depósito graso en el hígado de ratones mejora por la inhibición de la producción de TNFα o mediante la perfusión de anticuerpos anti-TNFα, lo que indicaría que la inflamación precede a la esteatosis<sup>66</sup>. En el hígado, el aumento de las concentraciones de TNFα no sólo juega un papel fundamental en la patogénesis de la esteatosis, sino también en el paso a estadios más avanzados de la NAFLD al mediar en procesos como la inflamación de los hepatocitos, la apoptosis, la necrosis y la fibrosis<sup>67</sup>. El TNFα y la IL-8 aumentan también la quimiotaxis de los neutrófilos, que hacen que la respuesta inflamatoria se haga crónica, y favorecen la producción de estrés oxidativo<sup>1</sup>. Por último, las concentraciones de TNFα se correlacionan a su vez con la disfunción mitocondrial en los hepatocitos<sup>68</sup>. En ratones, la inducción de esteatosis se asocia al aumento de las concentraciones de TNFα y al aumento de la susceptibilidad para la hepatotoxicidad inducida por lipopolisacárido, los anticuerpos anti-TNFα bloquean este proceso, lo que indica la capacidad citotóxica de esta citocina<sup>69</sup>. Finalmente, es necesario destacar que la síntesis y la actividad del TNFα están moduladas de manera recíproca por la actividad de mediadores antiinflamatorios como la adiponectina<sup>70</sup>.

Otra citocina proinflamatoria secretada en su tercera parte por el tejido adiposo visceral es la IL-6. La perfusión de IL-6 en humanos eleva las concentraciones de AGL en sangre<sup>61</sup>. Asimismo, la IL-6 estimula la síntesis de triglicéridos en el hígado y se asocia a la resistencia a la insulina, tanto periférica como hepática<sup>61</sup>.

Finalmente, se ha especulado con que el sobrecrecimiento bacteriano intestinal podría ser un po-

sible desencadenante de esteatohepatitis ligado al aumento de la inflamación. Las endotoxinas que son absorbidas por el tubo digestivo, y que llegan al hígado vía porta, estimulan la síntesis de TNF $\alpha$  e IL-6 por las células de Kupffer, lo que perpetúa el estímulo inflamatorio<sup>71</sup>.

La adiponectina es un polipéptido secretado por el tejido adiposo con actividad antiinflamatoria. Las concentraciones de adiponectina, así como el ARN mensajero de sus receptores, están descendidas en la esteatosis y la esteatohepatitis<sup>71,72</sup>. Las concentraciones de adiponectina se correlacionan negativamente con la sensibilidad a la insulina y con el depósito de grasa en el hígado<sup>73</sup>. Asimismo, la administración de adiponectina revierte la resistencia a la insulina y muestra efectos antiinflamatorios<sup>74</sup>. Las concentraciones de adiponectina no sólo se asocian a la esteatosis sino que también se correlacionan con el grado de severidad de la lesión hepática<sup>62,72</sup>. También son capaces de predecir en los sujetos con esteatohepatitis a los que presentan un mayor grado de necrosis de los hepatocitos y de fibrosis<sup>75</sup>. En el hígado, la adiponectina aumenta la oxidación de AGL a la vez que disminuye la síntesis lipídica, con lo que protege al hepatocito de la acumulación de AGL, y también mejora la resistencia hepática a la insulina<sup>76</sup>. Asimismo, tiene efectos antiinflamatorios directos y protege al hepatocito del daño celular y la inflamación, así evita el paso de esteatosis simple a esteatohepatitis<sup>77</sup>. En ratones, el tratamiento con adiponectina revierte la resistencia a la insulina y reduce el contenido de grasa del hígado<sup>76</sup>. Del mismo modo, la adiponectina es capaz de reducir la inflamación, tanto en la enfermedad hepática alcohólica como en la NAFLD<sup>76</sup>.

La leptina es una hormona secretada en los adipocitos que estimula la saciedad en el hipotálamo. Se ha argumentado que las concentraciones de leptina y la resistencia a la leptina podrían estar implicadas en la relación que hay entre los trastornos del tejido adiposo y la esteatosis hepática. La esteatosis hepática está incrementada en sujetos que presentan mutaciones en el gen de la leptina o en el gen de su receptor<sup>78-80</sup>. También se han observado concentraciones elevadas de leptina en la esteatosis y esteatohepatitis, tanto en pacientes obesos como en sujetos con normopeso, que se han interpretado como una resistencia periférica y central a la leptina<sup>81,82</sup>. Esta hipótesis también se basa en la relación de *feedback* que hay entre el TNF $\alpha$  y la leptina. El TNF $\alpha$  estimula la síntesis de leptina, mientras que la administración de leptina reduce las concentraciones de TNF $\alpha$ . El tratamiento con leptina es capaz de reducir el contenido hepático de triglicéridos de manera significativa y en correlación con el des-

censo de resistencia a la insulina hepática y periférica, sin poder demostrar claramente si esta reducción es por acción directa de la leptina en el hígado o de forma secundaria al descenso de la ingesta energética o a la reducción de peso inducido por ésta<sup>83,84</sup>. El tratamiento con leptina en pacientes con lipodistrofia severa también ha conseguido reducir la actividad de estadios de la enfermedad más avanzados como la esteatohepatitis<sup>85</sup>.

En resumen, la inflamación participa en todas las fases del daño hepático. El desequilibrio entre las citocinas pro y antiinflamatorias generadas en parte por el aumento de la grasa, especialmente visceral, o por diferentes mecanismos proinflamatorios participará en el deterioro de la sensibilidad a la insulina, tanto periférica, lo que estimula la secreción de AGL, como hepática. Todos estos procesos favorecen el depósito de grasa en el hígado, lo que genera la esteatosis. Posteriormente, la formación de estrés oxidativo en los hepatocitos, que son susceptibles al daño tisular debido a la disfunción que presentan en la homeostasis de la glucosa y los AG, pondrá en marcha los mecanismos inflamatorios que finalmente llevarán al daño celular y a la necrosis.

### Estudios de intervención

Debido a la relación existente entre la resistencia a la insulina y la NAFLD, se han realizado estudios con resultados positivos que han utilizado terapias como el tratamiento dietético o mediante fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina.

Tal y como se ha comentado anteriormente, la obesidad y la DM2 están íntimamente ligadas a la resistencia a la insulina y la NAFLD es más frecuente en pacientes obesos que en sujetos con normopeso<sup>16,17,19,86,87</sup>. Se ha observado que la pérdida de peso, siempre que no sea demasiado brusca, lleva a la reducción significativa de las cifras de transaminasas y mejora la esteatosis<sup>88-90</sup>. Sin embargo, hay pocos artículos que hayan demostrado una mejora en la histología hepática tras la reducción de peso cuando se está en estadios más avanzados de la enfermedad<sup>1,88</sup>.

En los sujetos con obesidad mórbida que son operados de cirugía bariátrica y en los que se consiguen reducciones de hasta un 60% del peso, al realizar una segunda biopsia hepática posterior a la cirugía se observa una mejora evidente en los parámetros histológicos en sujetos con esteatosis y en algún caso con esteatohepatitis<sup>91-93</sup>. Del mismo modo, se han realizado estudios con fármacos como el orlistat o la sibutramina que se utilizan en la práctica clínica para el tratamiento de la

obesidad. Ambos fármacos mejoran la esteatosis hepática de manera paralela a la reducción de peso y a la mejora de la resistencia a la insulina<sup>94,95</sup>.

En los estudios de intervención, también se han utilizado fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina como las glitazonas o metformina. La metformina actúa sobre la resistencia a la insulina, especialmente en el hígado y ha conseguido, en diferentes estudios, tanto en animales como en humanos, reducir el contenido de grasa hepática y en algún trabajo el grado de lesión histológica<sup>96-98</sup>. Sin embargo, los resultados más esperanzadores se han logrado con el uso de glitazonas. El uso de estos fármacos, agonistas de los receptores PPAR $\gamma$ , consigue reducir las concentraciones de transaminasas, la grasa intrahepática y mejorar los criterios histológicos de la lesión hepática, incluso en caso de existencia de esteatohepatitis y fibrosis<sup>99-104</sup>. El uso de glitazonas reduce la resistencia a la insulina tanto hepática como periférica, incrementa la oxidación de las grasas y reduce las concentraciones de AGL<sup>105</sup>. En el único estudio que comparaba metformina con rosiglitazona, esta última demostró tener mayor poder en la reducción del contenido hepático de grasa<sup>40</sup>. De hecho, en este estudio, a pesar de que ambos fármacos redujeron la resistencia hepática a la insulina y que no existieron diferencias en las concentraciones séricas de AGL, sólo la rosiglitazona consiguió disminuir los valores de infiltración grasa en el hígado. Esta reducción de la grasa hepática se correlacionó intensamente con las concentraciones de adiponectina lo que sugirió que el hiperaflujo hacia el hígado de AGL no es el único mecanismo que regula el contenido de grasa hepática<sup>40</sup>. En otro trabajo, y en la misma línea, la reducción de la grasa intrahepática por el uso de pioglitazona se correlacionó con el incremento de la adiponectina y con la reducción de la resistencia hepática a la insulina<sup>106</sup>. Del mismo modo, en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con lipodistrofia ligada al tratamiento con antirretrovirales, el uso de rosiglitazona consiguió reducir el contenido hepático de grasa sin modificar el tejido adiposo visceral o subcutáneo, lo que indica que la acción de estos fármacos es, al menos en parte, independiente de la mejora de la resistencia periférica a la insulina<sup>107</sup>. Parece entonces que el hiperaflujo de AGL y el descenso de adiponectina actúan de manera sinérgica en el desarrollo de esteatosis y resistencia hepática a la insulina. De hecho, la reducción de los AGL circulantes con fármacos que no afectan a las concentraciones de adiponectina

tina es capaz de reducir la resistencia hepática a la insulina<sup>108</sup>.

Todos estos trabajos refuerzan la teoría de que la resistencia a la insulina y la inflamación preceden y están íntimamente ligadas al desarrollo de esteatosis hepática. Asimismo, resultan esperanzadores los resultados del uso de glitazonas en sujetos con esteatohepatitis. Faltan más estudios controlados, pero si se confirman los resultados publicados, en un futuro próximo tendrá que considerarse permitir el uso de estos fármacos para el tratamiento en la práctica clínica de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

## Conclusiones

La asociación entre la resistencia a la insulina y la NAFLD está demostrada por la asociación temporal entre las 2 enfermedades, por la presencia de mecanismos fisiopatológicos que lo explican y por la respuesta en los estudios de intervención. La secuencia temporal comienza por el aumento de la resistencia periférica a la insulina, en parte por factores genéticos y/o ambientales. Dicha resistencia lleva a la acumulación de AGL en el hígado por el aumento de la lipólisis periférica, lo que genera la esteatosis hepática que, a su vez, empeora la resistencia hepática a la insulina. Posteriormente, la progresión a las fases agresivas de la enfermedad, como la esteatohepatitis, depende de la génesis de estrés oxidativo y del balance entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

La resistencia a la insulina se confirma como una diana para el tratamiento de la NAFLD. El uso de fármacos que mejoren la sensibilidad a la insulina, especialmente las glitazonas, y las modificaciones en los hábitos de vida son actualmente las opciones terapéuticas más prometedoras.

## Bibliografía

- Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs*. 2003;63:2379-94.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122:1649-57.
- Shimada M, Hashimoto E, Tamai M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2002;37:154-60.
- Ong JP, Younossi ZM. Is hepatocellular carcinoma part of the natural history of nonalcoholic steatohepatitis? *Gastroenterology*. 2002;123:375-8.
- Teli MR, James OF, Burt AD, Bennet MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*. 1995;22:1714-9.
- Fassio E, Álvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology*. 2004;40:820-6.

7. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2042-7.
8. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuswander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107:1103-9.
9. Ratzin V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000;118:1117-23.
10. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998;114:842-5.
11. 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.
12. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30:1356-62.
13. Matteoni CA, Younossi ZM, Gamlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116:1413-9.
14. Medina J, Fernández-Alazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care*. 2004;27:2057-66.
15. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccia G, Sodde M, Fratti N, De Martin C. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology*. 1994;20:1442-9.
16. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med*. 1988;27:142-9.
17. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12:1106-10.
18. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387-95.
19. Bellentani S, Saccoccia G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132:112-7.
20. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:854-8.
21. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med*. 2005;22:1141-5.
22. Dixon JB, Bhathal P, O'Brien P. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001;121:91-100.
23. García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono O, Fernández-Bermejo M, Majano P, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol*. 2000;33:716-24.
24. Banerji MA, Buckley MC, Chaiken RL, Gordon D, Lebovitz HE, Kral JG. Liver fat, serum triglycerides and visceral adipose tissue in insulin-sensitive and insulin-resistant black men with NIDDM. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:846-50.
25. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;50:1844-50.
26. Marceau P, Biron 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.
27. 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.
28. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917-23.
29. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002;35:373-9.
30. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Sauver JS, Muto A, Okada T, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology*. 2005;41:64-71.
31. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:722-8.
32. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Kempf J, et al. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2004;53:2623-32.
33. Sattar N, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Stanley A, Forrest E, et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes*. 2004;53:2855-60.
34. Comert B, Mas MR, Erdem H, Dinc A, Saglamkaya U, Cigerim M, et al. Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis*. 2001;33:353-8.
35. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120:1183-92.
36. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes*. 2003;52:2453-60.
37. 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 USA*. 2001;98:7522-7.
38. Kraegen EW, Clarke PW, Jenkins AB, Daley EA, Chisholm DJ, Storlien LH. Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. *Diabetes*. 1991;40:1397-403.
39. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*. 2005;42:987-1000.
40. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korsheninnikova E, Nyman T, Makkimattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:2169-76.
41. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002;35:367-72.
42. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414:799-806.
43. Hug C, Lodish HF. Diabetes, obesity, and Acrp30/adiponectin. *Biotechniques*. 2002;33:654-62.
44. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285:E906-16.
45. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med*. 2000;108:143-52.
46. Haque WA, Vuitch F, Garg A. Post-mortem findings in familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *Diabet Med*. 2002;19:1022-5.
47. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005;48:634-42.
48. 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.
49. 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.
50. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2002;35:898-904.
51. Oakes ND, Cooney GJ, Camilleri S, Chisholm DJ, Kraegen EW. Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. *Diabetes*. 1997;46:1768-74.

52. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3023-8.
53. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106:171-6.
54. Samuel VT, Liu ZX, Elder BD, Bilz S, Befroy D, Romanelli AJ, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem.* 2004;279:32345-53.
55. Rebrin K, Steil GM, Getty L, Bergman RN. Free fatty acid as a link in the regulation of hepatic glucose output by peripheral insulin. *Diabetes.* 1995;44:1038-45.
56. Lam TK, Van de Werf G, Giacca A. Free fatty acids increase basal hepatic glucose production and induce hepatic insulin resistance at different sites. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E281-90.
57. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hender RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54:603-8.
58. Jansen PL. Nonalcoholic steatohepatitis. *Neth J Med.* 2004;62:217-24.
59. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2001;21:27-41.
60. Oliveira CP, Faintuch J, Rascovski A, Furuya CK, Bastos S et al. Lipid peroxidation in bariatric candidates with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)—preliminary findings. *Obes Surg.* 2005;15:502-5.
61. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24:278-301.
62. Kugelmas M, Hill DB, Maesano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology.* 2003;38:413-9.
63. Bahcecioglu IH, Yalniz M, Ataseven H, Ilhan N, Ozercan IH, Sekkin D, et al. Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology.* 2005;52:1549-53.
64. López-Bermejo A, Bosch M, Recasens M, Biarnés J, Esteve E, Casamitjana, R, et al. Potential role of interleukin-18 in liver disease associated with insulin resistance. *Obes Res.* 2005;13:1925-31.
65. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr.* 2005;24:16-31.
66. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2003;37:343-50.
67. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2000;343:1467-76.
68. Pérez-Carreras M, Del Hoyo P, Martín MA, Rubio JC, Martín A, Castellano G, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2003;38:999-1007.
69. Chawla RK, Watson WH, Eastin CE, Lee EY, Schmidt J, McClain CJ. S-adenosylmethionine deficiency and TNF-alpha in lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Am J Physiol.* 1998;275:G125-9.
70. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Naqgarnetani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.* 2002;8:731-7.
71. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Crespo J, Pons-Romero F, Ebenbichler CF, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2005;54:117-21.
72. Targher G, Bertolini L, Scala L, Poli F, Zenari L, Falezza G. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese individuals. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:700-3.
73. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, De Iasio R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3498-504.
74. Bajaj M, Defronzo RA. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiol.* 2003;10:311-23.
75. Musso G, Gambino R, Biroli G, Carello M, Faga E, Pacini G, et al. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2438-46.
76. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003;112:91-100.
77. 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.
78. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3686-95.
79. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998;392:398-401.
80. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997;387:903-8.
81. Uygun A, Kadacyifci A, Yesilova Z, Erdil A, Yaman H, Saka M, et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3584-9.
82. Tobe K, Ogura T, Tsukamoto C, Imai A, Matsuura K, Iwasaki Y, et al. Relationship between serum leptin and fatty liver in Japanese male adolescent university students. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3328-35.
83. Simha V, Szczepaniak LS, Wagner AJ, De Paoli AM, Garg A. Effect of leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular lipid content in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes Care.* 2003;26:30-5.
84. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Aravan C, Yu C, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest.* 2002;109:1345-50.
85. Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, De Paoli AM, Premkumar A, et al. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology.* 2005;41:753-60.
86. Golstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002;90:3G-10G.
87. Felber JP, Golay A. Pathways from obesity to diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26 Suppl 2:S39-45.
88. Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1072-81.
89. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology.* 1990;99:1408-13.
90. Méndez-Sánchez N, González V, Chávez-Tapia N, Ramos MH, Uribe M. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Hepatol.* 2004;3:108-12.
91. Srivastava S, Younossi ZM. Morbid obesity, nonalcoholic fatty liver disease, and weight loss surgery. *Hepatology.* 2005;42:490-2.
92. Mottein CC, Moretto M, Padoin AV, Kupski C, Swarowsky AM, Glock L, et al. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg.* 2005;15:788-93.
93. Stratopoulos C, Papakonstantinou A, Terzis I, Spiliadi C, Dimitriades G, Komodidou V, et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg.* 2005;15:1154-60.
94. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:623-8.
95. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol.* 2003;12:189-92.
96. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Perillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:23-8.

97. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med*. 2000;6:998-1003.
98. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1082-90.
99. Hockings PD, Changani KK, Saeed N, Reid DG, Birmingham J, O'Brien P, et al. Rapid reversal of hepatic steatosis, and reduction of muscle triglyceride, by rosiglitazone: MRI/S studies in Zucker fatty rats. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5:234-43.
100. Shadid S, Jensen MD. Effect of pioglitazone on biochemical indices of non-alcoholic fatty liver disease in upper body obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:384-7.
101. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology*. 2003;38:1008-17.
102. Kawaguchi K, Sakaida I, Tsuchiya M, Omori K, Takami T, Okita K. Pioglitazone prevents hepatic steatosis, fibrosis, and enzyme-altered lesions in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;315:187-95.
103. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004;39:188-96.
104. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sergeant C, Luketic VA, Sterling RK, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1107-15.
105. Boden G, Homko C, Mozzoli M, Showe LC, Nichols C, Cheung P. Thiazolidinediones upregulate fatty acid uptake and oxidation in adipose tissue of diabetic patients. *Diabetes*. 2005;54:880-5.
106. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:200-6.
107. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Halavaara J, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antivir Ther*. 2003;8:199-207.
108. Bajaj M, Suraamornkul S, Kashyap S, Cusi K, Mandarino L, DeFronzo RA. Sustained reduction in plasma free fatty acid concentration improves insulin action without altering plasma adipocytokine levels in subjects with strong family history of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4649-55.