

XXXI CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Síndrome metabólico y progresión de la lesión hepática en la infección por el virus de la hepatitis C y el hígado graso no alcohólico

C.M. Fernández-Rodríguez^a, S. Alonso-López^a, P. López-Serrano^a, M.L. Gutiérrez^a, R. Temiño^a, A. Barbado^a, J.L. Lledó-Navarro^a, M.T. Pérez-Fernández^a, G. Cacho^a y M. Nevado^b

^aUnidad de Aparato Digestivo. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

^bAnatomía Patológica. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

Desde un punto de vista teleológico, es concebible que el tejido adiposo evolucionara para convertirse en un reservorio energético que garantizara la supervivencia del ser humano en períodos de hambruna o en situaciones de estrés metabólico como la curación de heridas e infecciones y la reparación de fracturas, procesos que utilizan una gran cantidad de energía para la movilización y la oxidación de los ácidos grasos que garantizan la formación de adenosintrifosfato (ATP). En las últimas décadas se han producido en occidente cambios socioeconómicos que incluye la combinación, por primera vez en la historia, de un estilo de vida sedentario y la disponibilidad fácil de alimentos de elevada densidad calórica, lo que ha originado una epidemia de sobrepeso y obesidad en la mayoría de los países desarrollados (fig. 1) que coexiste, paradójicamente, con mil millones de personas subnutridas en el mundo.

Se estima que la obesidad, especialmente la adiposidad visceral, incluso en sujetos con índice de masa corporal normal, se asocia a resistencia a la insulina y es un factor de riesgo de que se desarrolle la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), que agrupa a la esteatosis hepática simple y a la estatohepatitis no alcohólica (EHNA). La historia natural de la EHGNA es desconocida, dada la ausencia de estudios que incluyan biopsias hepáticas seriadas en cohortes grandes. En un estudio poblacional, Adams et al¹ estudiaron a 435 pacientes con EHGNA, a quienes se siguió durante una media de 7,6 años, y la apa-

rición de cirrosis, la mortalidad global y la mortalidad por hepatopatía fueron del 5, el 12,6 y el 1,7%, respectivamente. La hiperglucemía, la edad avanzada y la cirrosis fueron los factores independientes asociados con peor pronóstico. En la progresión de hígado graso simple al desarrollo de fibrosis significativa, se cree que la EHNA es un paso intermedio necesario (fig. 2). La agregación familiar es frecuente en la EHNA y en la cirrosis criptogénica, lo que indicaría que los factores genéticos tienen un papel importante en la progresión a EHNA².

LA OBESIDAD COMO ESTADO INFLAMATORIO: ADIPOSIDAD VISCERAL, INFLAMACIÓN CRÓNICA Y RESISTENCIA A LA INSULINA

El exceso de ácidos grasos libres contribuye al inicio de la resistencia a la insulina; los adipocitos poseen una capacidad única para almacenar un exceso de ácidos gra-

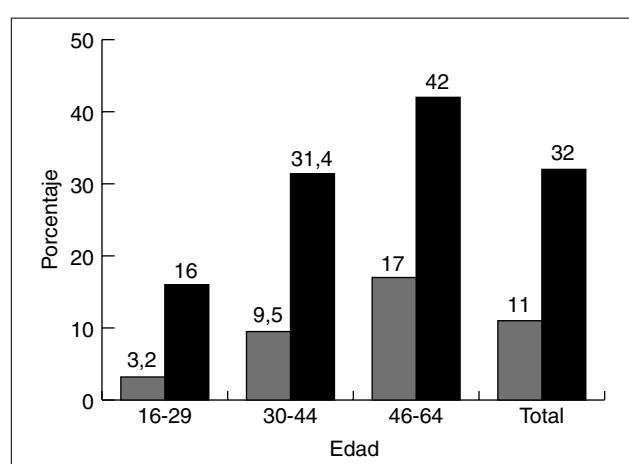


Fig. 1. Prevalencia del sobrepeso (barras oscuras) y obesidad (barras claras) en España por edades (Instituto Nacional de Estadística, 2004).

Los autores declaran que no tienen ninguna vinculación, asociación ni relación contractual que suponga conflicto de interés en relación con el contenido del presente artículo.

Correspondencia: Dr. C.M. Fernández Rodríguez.
Unidad de Aparato Digestivo. Fundación Hospital Alcorcón.
Av. Budapest, 1. 28990 Alcorcón. Madrid. España.
Correo electrónico: cfernandez@fhalcron.es

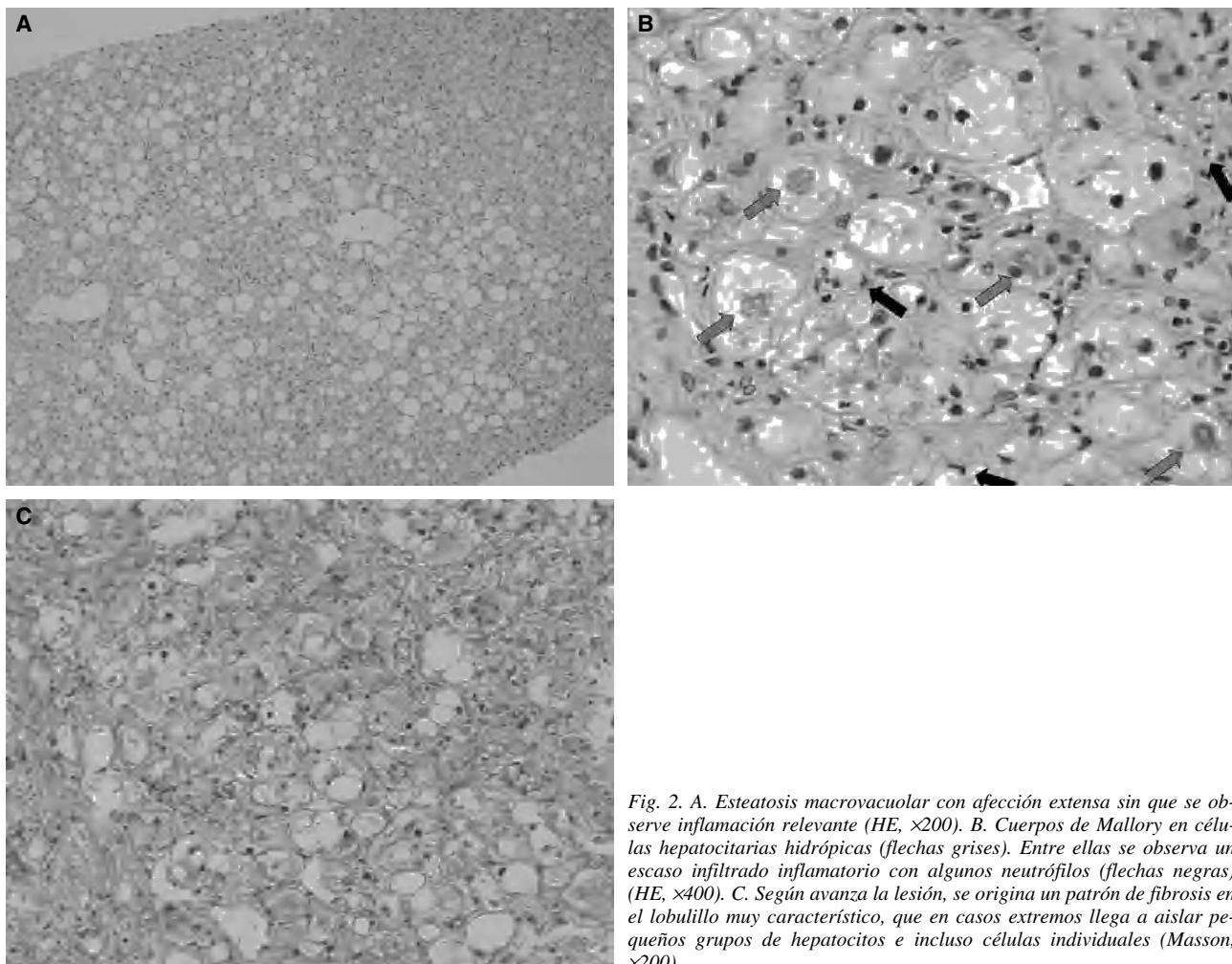


Fig. 2. A. Esteatosis macrovacuolar con afección extensa sin que se observe inflamación relevante (HE, $\times 200$). B. Cuerpos de Mallory en células hepatocitarias hidrópicas (flechas grises). Entre ellas se observa un escaso infiltrado inflamatorio con algunos neutrófilos (flechas negras) (HE, $\times 400$). C. Según avanza la lesión, se origina un patrón de fibrosis en el lobulillo muy característico, que en casos extremos llega a aislar pequeños grupos de hepatocitos e incluso células individuales (Masson, $\times 200$).

sos en forma de triglicéridos, mientras que los tejidos no adiposos, como el hígado, no poseen esta cualidad. Esta acumulación lipídica en tejidos no adiposos conduce a resistencia insulínica y, en ocasiones, apoptosis (lipotoxicidad). Recientemente se ha propuesto que la EHGNA y la EHNA son las manifestaciones hepáticas del síndrome metabólico³. Este síndrome incluye hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, obesidad central, hipertensión arterial y dislipidemia (hipertrigliceridemia > 180 mg/dl o colesterol de las lipoproteínas de alta densidad [cHDL] en suero < 40 mg/dl). Esta hipótesis se ha corroborado por diversas observaciones clínicas y experimentales, como la frecuente asociación de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia en pacientes con EHNA, incluso en sujetos delgados sin glucemia basal alterada³, y la observación de que la administración del sensibilizante de la insulina metformina mejora la EHNA en ratones obesos deficientes en la hormona anorexígena leptina (*ob/ob*)⁴.

Sólo recientemente, se ha ido conociendo que el tejido adiposo también posee funciones neuroendocrinas e inmunomoduladoras, con diferencias cualitativas en estas funciones según la grasa sea subcutánea o visceral. Las funciones del tejido adiposo son básicamente el almace-

namiento (anabólica) y la movilización de lípidos (catabólica). El predominio de cada una de estas dos funciones depende de la expresión de una variedad de polipéptidos en el tejido adiposo. Estos péptidos se denominan adipocinas, y se dividen genéricamente en los que promueven la lipogénesis (adipocinas proinsulínicas) y las que promueven la lipólisis (adipocinas antiinsulínicas) (tabla I). La cantidad de nutrientes, el ejercicio físico y factores humorales locales o distantes, así como áreas de inflamación o el tono neural adrenérgico alfa-3, determinan qué acción predomina, y la insulina es un integrador central de este complejo entramado.

La secreción posprandial de insulina inhibe la lipólisis, mientras que en momentos de incrementos de la necesidad energética, como la inflamación, el crecimiento o el embarazo, se produce un aumento de la producción de citocinas y hormonas contrainsulares que facilitan la lipólisis y el aporte energético en forma de ácidos grasos libres (AGL); de esta forma, la resistencia a la insulina es una ruta metabólica vital para la supervivencia.

Los profundos cambios sociológicos producidos en nuestro medio, que implican un balance neto positivo de calorías y un aumento del tejido adiposo, frecuentemente con-

TABLA I.

Adipocinas	Resistencia insulínica	Inflamación	Lipogénesis	Lipólisis
Leptina	↔	↑	↓	↓
Adiponectina	↓	↓	↑	↑
TNF α	↑	↑	↑	↑
IL-6	↑	?	↔	↑
Resistina	↑	?	↓	?

TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina.

dicionan un estado de resistencia a la insulina (RI) secundario principalmente a un defecto en su receptor con persistencia de la lipólisis posprandial. Los AGL son liberados de forma continua a la circulación y captados en parte por el músculo estriado, donde interfieren con la señalización intracelular a la insulina por fosforilación del sustrato del receptor-1 de la insulina (IRS1) en serina en lugar de en tirosina. Esto empeora la translocación intracellular de GLUT4, el transportador de glucosa, y produce un posterior aumento de la glucemia por incremento de la glucogenólisis y de la neoglucogénesis. El páncreas responde con más secreción de insulina, y se produce una situación de hiperinsulinemia con resistencia a la insulina (fig. 3).

Los individuos con aumento de la grasa visceral tienen altas concentraciones de la citocina proinflamatoria factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y escasez de su antagonista, la adiponectina⁵. El TNF α induce apoptosis e inflamación y produce resistencia a la insulina por las cinasas relacionadas con el estrés, mientras que la adiponectina inhibe la captación de AGL, promueve la oxidación mitocondrial beta y mejora la sensibilidad a la insulina⁶. Las concentraciones y la actividad de la adiponectina y el TNF α se contrarrestan mutuamente. En ratones *ob/ob* se ha observado un aumento del cociente TNF α /adiponectina, mientras que el tratamiento con adiponectina mejora la resistencia a la insulina, la hiperglucemias y la hepatomegalia y reduce la ALT y el TNF α .

PROGRESIÓN DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO A EHNA

Se estima que sólo un 5% del total de pacientes con hígado graso simple progresan a cirrosis¹. Aunque la resistencia insulínica tiene un papel patogénico central en el desarrollo de la EHGNA y la EHNA, se desconoce la causa de esta progresión. En 1998 Day et al⁸ formularon la teoría de los dos impactos. El primer impacto, que origina la formación de hígado graso, es la resistencia a la insulina; en esta situación, el hígado es mucho más vulnerable a un segundo impacto, cualquiera que sea éste. La progresión de hígado graso a EHNA requiere la mediación de este segundo impacto, en cuya ausencia la esteatosis permanecería estable y, por lo tanto, no progresaría a EHNA. Este concepto es muy elegante por su sencillez. Un rasgo común a este segundo impacto serían el estrés oxidativo y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la activación de citocinas proinflamatorias, la peroxidación li-

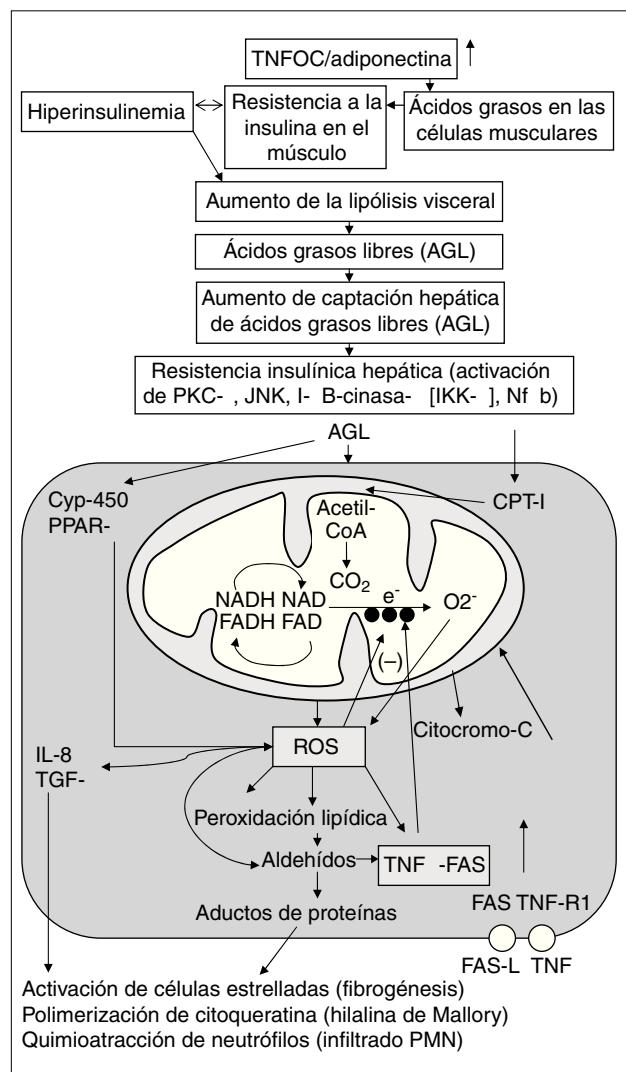


Fig. 3. Modelo integrado de la patogenia de la EHNA.

pídica y la fibrogénesis. Como se ha comentado anteriormente, el tejido adiposo secreta adipocinas como la leptina, el TNF α , la resistina y la adiponectina. Aunque la resistina inhibe la acción de la insulina en modelos animales, se desconoce su papel en humanos. En ausencia de neoplasia o infección, el tejido adiposo es la principal fuente de TNF α . La adiponectina disminuye a medida que la EHGNA y la EHNA progresan, de tal manera que sus concentraciones son significativamente menores en la EHNA que en el hígado graso simple y en éste que en los sujetos control, mientras que el TNF α aumenta en ambos grupos de pacientes en relación con los sujetos control. Su concentración no difiere entre los pacientes con EHNA y aquellos con hígado graso simple⁹. El receptor soluble tipo 2 del TNF (sTNF-R2) también aumenta en los pacientes con EHNA⁹. Una vez controlado el efecto del HOMA-IR en el análisis multivariante, la intensidad de la hipoadiponectinemia se asocia de forma independiente a la intensidad de la necroinflamación.

PATOGENIA DE LA PROGRESIÓN A EHNA. REVISIÓN DE LA TEORÍA DE LOS DOS IMPACTOS E INTEGRACIÓN DE LA EVIDENCIA ACTUAL

Day et al señalaron que los candidatos para el segundo impacto, además de la resistencia a la insulina que es el primer impacto y puede ser también segundo, eran el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica asociada y las citocinas, especialmente el TNF α ⁸. Los estudios publicados a lo largo de estos años han originado una revisión del modelo en lo que se refiere a las fuentes del estrés oxidativo y las citocinas, el papel patogénico central de la resistencia a la insulina y la inflamación del tejido adiposo. Sin embargo, la esteatosis podría ser un epifenómeno, es decir, la consecuencia del mismo mecanismo lesivo que el resto de las lesiones hepáticas, más que un auténtico «primer impacto».

La teoría de los dos impactos se fundamentaba en dos observaciones: *a)* en la EHGNA la gravedad de la hepatopatía se correlaciona con la intensidad de la esteatosis, y *b)* los modelos animales indican que los hígados grasos son más sensibles al estrés oxidativo o al daño mediado por endotoxina¹⁰. No obstante, en la mayoría de los pacientes con EHGNA no se desarrolla una lesión hepática significativa durante su vida, lo que cuestiona que los hígados grasos sean más «vulnerables». Una explicación alternativa es que la esteatosis y la gravedad de la lesión hepática se correlacionan porque ambas son el resultado de un mismo mecanismo patogénico¹¹, ya que el estrés oxidativo, el TNF α o el estrés del retículo endoplásmico (ERE) pueden producir esteatosis y lesión hepatocelular, inflamación y fibrosis. El estrés oxidativo y la peroxidación lipídica estimulan la degradación de la ApoB-100 y de esta forma se reduce la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y su exportación y se produce esteatosis hepática. El aumento del *pool* de AGL intracitoplásmico, consecuencia de un incremento de la afluencia portal de AGL y su captación hepatocitaria, origina esteatosis hepática por aumento de la síntesis de triglicéridos y produce resistencia hepática a la insulina a través de la activación de la proteincinasa C (PKC- ϵ), la cinasa c-jun (JKN1), la I- κ B cinasa β (IKK- β) y NF- κ B¹¹. Esta resistencia insulínica hepática permite un aumento del transporte de ácidos grasos a la mitocondria a través del descenso del malonil-CoA que es el principal inhibidor de la enzima carnitina palmitoiltransferasa-I (CPT-I); de esta forma se produce un aumento del transporte de ácidos grasos a la mitocondria (fig. 3). Al mismo tiempo los AGL y sus metabolitos son ligandos del factor de transcripción PPAR- α , que regula la transcripción de genes que codifican enzimas de la oxidación β mitocondrial y peroximal, así como de enzimas microsómicas implicadas en la oxidación o de los AGL, como los miembros de la familia Cyp-P4A (fig. 3). De esta manera, existe un aumento de la oxidación de AGL por al menos tres diferentes rutas, origina ROS y contribuye al daño oxidativo. Si bien las mitocondrias se han considerado la principal fuente de ROS, el tejido adiposo *per se* es una fuente de estrés oxidativo en los sujetos obesos¹². Además, hay una disfunción mitocondrial en pa-

cientes con EHGNA, muy probablemente inducida por TNF α ¹³.

La peroxidación lipídica resultante genera aldehídos muy reactivos como el 4-hidroxinonenal y el malonildialdehído, que contribuyen a generar un círculo vicioso al inducir citocinas, aumentar la producción mitocondrial de ROS y la resistencia hepática a la insulina, al activar la PKC- ϵ , la JKN1 y la IKK- β /NF- κ B¹³. Estos aldehídos también estimulan la producción de matriz extracelular por las células hepáticas estrelladas, polimerizan la citoqueratina para formar hialina de Mallory, estimulan la quimiotaxis de los neutrófilos e inician la cascada que conduce a la activación del NF- κ B que aumenta la transcripción de citocinas inflamatorias, moléculas de adhesión y ligandos de apoptosis en hepatocitos y células no parenquimatosas¹⁴ (fig. 3).

Otro candidato patogénico propuesto recientemente es el estrés del retículo endoplásmico (ERE). El RE es una organela donde se produce la traducción de proteínas desde el ARNm y se inicia y completa su plegadura conformacional. La obesidad genera un incremento de la demanda funcional del RE, con aumento de la síntesis de lípidos y proteínas. Recientemente, se ha demostrado que el ERE es un componente importante de la obesidad y se caracteriza por una respuesta celular con aumento de la síntesis de lípidos, apoptosis y resistencia insulínica por activación de JNK e IKK y vincula la obesidad a la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes¹⁵. Aunque esta hipótesis es de una gran sencillez, el papel del ERE en la patogenia de la EHNA no está completamente definido en el momento actual.

FACTORES DERIVADOS DE LOS ADIPOCITOS QUE REGULAN LA FIBROGÉNESIS HEPÁTICA

Cualquier de los mecanismos de necrosis o apoptosis hepatocelular descritos puede activar las células hepáticas estrelladas y aumentar la síntesis de proteínas de la matriz extracelular como parte del proceso de reparación. Además de estos mecanismos, se ha probado el papel patogénico de los mediadores no relacionados con la necroinflamación y asociados a la resistencia a la insulina en la patogenia de la fibrosis hepática en la EHGNA y EHNA. El tejido adiposo secreta mediadores neuroendocrinos como la leptina, la angiotensina, la noradrenalina y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), y todos ellos pueden regular el fenotipo de las células hepáticas estrelladas. Los ratones *ob/ob* desarrollan diabetes, hiperlipidemia y EHNA, pero no producen leptina y están protegidos de la fibrosis y de la cirrosis. La leptina se regula por la angiotensina y a su vez es capaz de inducir la noradrenalina endógena. Como estos animales no poseen el gen que codifica la leptina, tienen una ausencia funcional global de la red de factores profibrogénicos. El tratamiento de estos animales con leptina mejora la EHNA y la obesidad, pero normaliza la respuesta fibrogénica a la hepatotoxicidad. Esta observación y el hecho de que la noradrenalina mejora la EHNA pero produce fibrosis perisi-

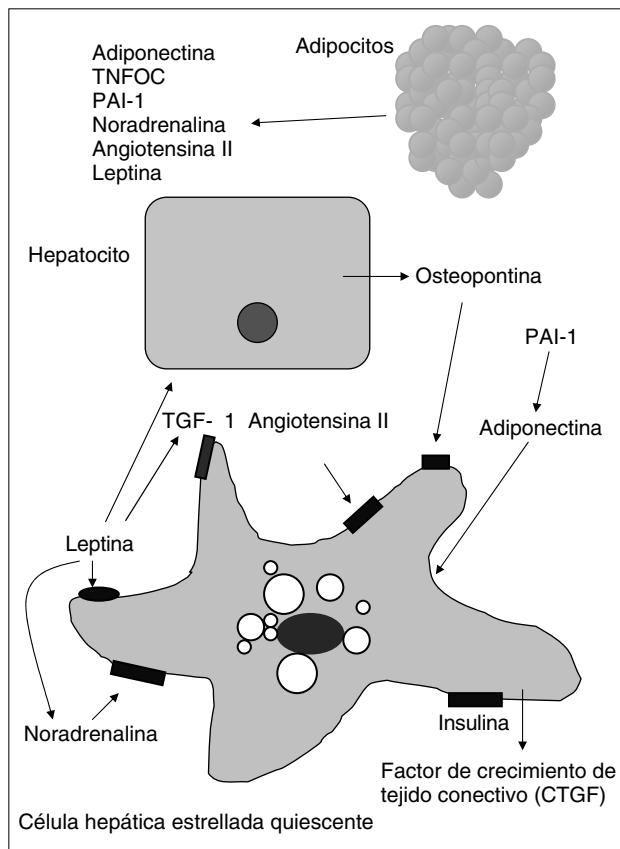


Fig. 4. Mecanismo de fibrogénesis asociado a las adiponectinas y no relacionados con mediadores de necroinflamación. La leptina tiene un efecto profibrogénico a través de la noradrenalina y el factor de crecimiento tumoral beta y el PAI-1 indirectamente a través de la inhibición de adiponectina.

nusoidal y pericelular plantean la hipótesis de que la inflamación y la fibrogénesis sean fenómenos independientes en la EHNA¹⁵. La leptina también puede estimular la respuesta inmunitaria Th1 mediante la citocina inflamatoria osteopontina liberada de los hepatocitos¹⁰ (fig. 4).

ASOCIACIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y HEPATITIS CRÓNICA POR VHC. EFECTO EN LA PROGRESIÓN DE LA HEPATOPATÍA

Hay pruebas recientes de que la infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) se asocia a un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹⁶. Los datos recientes indican un efecto cooperativo entre factores del huésped, como la obesidad o el sobrepeso y la edad, y posiblemente factores genéticos y factores virales (fig. 5). Independientemente de los factores metabólicos del huésped, el VHC está implicado patogénicamente en el desarrollo de esteatosis hepática y RI, factores ambos que influyen de forma sinérgica en la aceleración de la fibrosis. Los mecanismos asociados a los factores del huésped son idénticos a los descritos previamente en la patogenia de la EHNA. La edad de la infección se asocia a una progre-

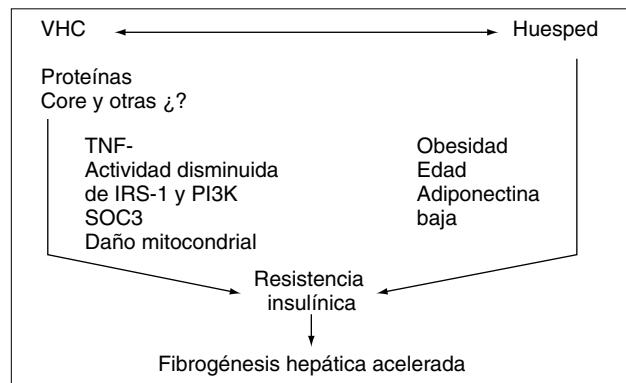


Fig. 5. Efectos interactivos del huésped y del virus en la patogenia de la resistencia a la insulina y la fibrogénesis hepática.

sión más rápida, y es posible que la disminución de la función oxidativa y de la fosforilación mitocondrial con la edad contribuya a una mayor resistencia a la insulina. Además, el sexo masculino, la historia familiar y la raza negra se asocian más frecuentemente a la RI y a una progresión más rápida de la hepatitis crónica por VHC; muchos de estos factores se incluyen en los fenotipos de la RI. En los factores asociados a la infección por VHC, existen diferencias entre la esteatosis hepática inducida por el genotipo-3, que es consecuencia de una lesión citopática directa del VHC, y la que se observa en el genotipo 1, en la que los factores implicados en la RI son preponderantes^{17,18}. Aunque se ha postulado que la leptina podría ser un cofactor independiente asociado a una fibrogénesis acelerada, no se ha demostrado que la cantidad circulante se correlacione con la intensidad de la fibrosis y es muy probable que sea permisiva en la fibrogénesis¹⁷. Por lo tanto, sólo la resistencia a la insulina ha mostrado asociación independiente tanto con la fibrosis como con la tasa de progresión de la fibrosis, y su presencia se detecta en ausencia de fibrosis o en estadios muy precoces, lo que señala que no es secundaria a la hepatopatía^{17,19}. Algunos estudios han encontrado esta asociación sólo en individuos con hepatitis crónica por VHC e índice de masa corporal superior a 25¹⁸.

Es posible que el mecanismo por el que la hiperinsulinemia induce una progresión más rápida de la fibrosis se deba a los mismos mecanismos patogénicos que en la EHNA. Además, la insulina y el IGF-1 estimulan la producción de colágeno por las células hepáticas estrelladas^{20,21}. En un modelo de ratón transgénico para la proteína del core del genotipo 1b del VHC, las únicas citocinas intracelulares que se encontraban elevadas fueron el TNF α y la interleucina (IL) 1 β ¹⁶. En este mismo modelo, la inyección intraperitoneal de anti-TNF α restauró parcialmente la sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, las altas concentraciones intrahepáticas de TNF α podrían ser uno de los factores de resistencia a la insulina, si bien no se puede excluir un efecto directo de la proteína del core del VHC. Asimismo, estos animales transgénicos manifiestan un déficit de la proteína microsomal que transfiere los triglicéri-

dos (MTTP), cuya función conocida es unir los triglicéridos a la Apo-B100 para exportarlos en forma de VLDL²³. Sin embargo, la mayoría de los pacientes infectados por el VHC no desarrollan diabetes. En este sentido, el ratón transgénico para la proteína del núcleo de la hepatitis C manifiesta resistencia a la insulina, pero sólo desarrolla diabetes abierta si simultáneamente tiene una ganancia ponderal significativa²², lo que refuerza la importancia de la interacción sinérgica entre factores metabólicos dependientes del huésped y la interferencia del virus C en la señalización intracelular de la insulina. Recientemente, se ha propuesto que el virus C aumenta la expresión de la proteína supresora de la señalización de las citocinas 3 (SOC-3), lo que resulta en una disminución de la activación de la señalización de insulina y una expresión alterada de la proteína reguladora fijadora de esterol (SRBP) que es importante para la lipogénesis²³.

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha acumulado abundantes pruebas que implican la resistencia a la insulina en la patogenia del hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica. Asimismo, el estrés oxidativo, la mediación de citocinas inflamatorias, fundamentalmente el TNF α y muy posiblemente el estrés del retículo endoplásmico son importantes en el inicio y la progresión del daño hepático. Al mismo tiempo se han ido desvelando los mecanismos moleculares y las rutas metabólicas e inflamatorias que conducen a la RI y la diabetes. Por primera vez disponemos de una hipótesis unificada que integra inmunología y metabolismo y que concibe el síndrome metabólico como un estado inflamatorio crónico.

La hepatitis crónica por VHC induce RI y DM por mecanismos que implican una alteración en la señalización intracelular de la insulina y del metabolismo lipídico. En el caso del genotipo 1 es más evidente la interacción sinérgica con factores del huésped relacionados con la RI, como el sobrepeso y la obesidad y posiblemente la edad. La contribución relativa de los factores virales y del huésped no está aún definida. La progresión de la fibrosis está estrechamente asociada a la RI y la esteatosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C. La presencia y severidad de la esteatosis y la RI predicen en gran parte la progresión de esta fibrosis. Los mecanismos patogénicos de la fibrogénesis en el genotipo 1 son similares a los de la EHNA. Sin embargo, en el genotipo-3 el efecto esteatogénico directo del virus es independiente de los factores metabólicos del huésped.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams L, Lymp J, St. Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;229:375-8.
2. Strubin VM, Hespensheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med*. 2000;108:9-13.
3. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 107:450-5.
4. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med*. 2000;6: 998-1003.
5. Shirai K. Obesity as the core of metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:295-304.
6. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat derived hormone adiponectine reverses insulin resistance associated with both lipotoxicity and obesity. *Nat Med*. 2001;7:941-6.
7. Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease in mice. *J Clin Invest*. 2003;112:91-100.
8. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two «hits». *Gastroenterology*. 1998;114:842-5.
9. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology*. 2004;40:46-54.
10. Day CP. Mechanisms of progression in nonalcoholic fatty liver disease. En: Update in treatment of liver disease. Arroyo V, Navasa M, Forns X, et al, editores. Ars Medica; 2005. p. 289-96.
11. Cortez-Pinto H, De Moura MC, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: From cell biology to clinical practice. *J Hepatol*. 2005 [en prensa].
12. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114:1752-61.
13. Pessayre D, Fromenty B. NASH: A mitochondrial disease. *J Hepatol*. 2005;42:928-40.
14. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004; 306:457-61.
15. Leclercq I, Farrell GC, Schriemer M, et al. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol*. 2002;37:206-13.
16. Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatology Research*. 2005;33:145-50.
17. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alfa or adiponectin. *Hepatology*;40:46-54.
18. Hickman I, Powell EE, Prins JB, et al. *J Hepatol*. 2003;39: 1042-8.
19. Paradis VP, Perlemer G, Bonvouloir F, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2001;34: 738-44.
20. Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: differential effects on signal transduction pathways. *Hepatology*. 1999;29: 1743-51.
21. Perlemer G, Sabile A, Letteron P, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J*. 2002;16:185-94.
22. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2004;126:840-8.
23. Zekry A, McHutchison JG, Diehl AM. Insulin resistance and steatosis in hepatitis C virus infection. *Gut*. 2005;54:903-6.