



## PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

# Obesidad y enfermedad hepática

María Eugenia Miquilena Colina y Carmelo García Monzón\*

Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España

Recibido el 11 de diciembre de 2009; aceptado el 19 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 4 de marzo de 2010

### PALABRAS CLAVE

Obesidad;  
Epidemiología;  
Patogenia;  
Hígado graso;  
Cirrosis

### KEYWORDS

Obesity;  
Epidemiology;  
Pathogenesis;  
Fatty liver;  
Cirrhosis

### Resumen

La obesidad se asocia a un mayor riesgo de tener una enfermedad hepática por depósito de grasa no relacionada con el abuso de alcohol (EHGNA) y contribuye a la progresión de hepatopatías de diferentes etiologías, como la hepatitis crónica por el virus de hepatitis C (VHC). El descubrimiento de que el tejido adiposo es un tejido sometido a un estado de inflamación crónica capaz de secretar adipocinas ha permitido establecer un nexo de unión entre las alteraciones metabólicas que conducen al acúmulo de triglicéridos y a la inflamación hepática, y ha reforzado el papel de la lipotoxicidad hepatocelular en la patogenia de la enfermedad hepática por depósito de grasa no relacionada con el abuso de alcohol. Por otro lado, aunque el genotipo 3 del VHC induce esteatosis, actualmente se considera que la obesidad y sus alteraciones metabólicas asociadas, como la resistencia a la insulina, están implicadas en la progresión de la enfermedad hepática mediada por el VHC así como de otras hepatopatías crónicas de diversas etiologías.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Obesity and liver disease

### Abstract

Obesity is associated with a higher risk of developing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and contributes to the progression of liver diseases of distinct etiologies such as chronic hepatitis C virus (HCV) infection. The discovery that adipose tissue is submitted to a state of chronic inflammation able to secrete adipokines has allowed a connection to be established between the metabolic alterations that lead to triglyceride accumulation and liver inflammation, reinforcing the role of hepatocellular lipotoxicity in the pathogenesis of NAFLD. In addition, although HCV genotype 3 induces steatosis, it is currently believed

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cgarcia.hscr@salud.madrid.org (C. García Monzón).

that obesity and its associated alterations, such as insulin resistance, are involved in progression of HCV-mediated liver disease, as well as that of other chronic liver diseases of diverse etiologies.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica que suele iniciarse en la infancia o en la adolescencia y que se produce como consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. En su origen se involucran factores genéticos y ambientales, que determinan un trastorno metabólico sistémico que conduce a una excesiva acumulación de grasa corporal. En la práctica clínica actual, los criterios más utilizados para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad, ya sea en niños o en adultos, están basados

en el índice de masa corporal (IMC). En la [tabla 1](#) se exponen los límites de IMC acordados y establecidos por la Organización Mundial de la Salud, que constituyen la clasificación diagnóstica de obesidad más ampliamente aceptada.

Estudios epidemiológicos realizados en distintos países muestran que el 5–10% de los niños en edad escolar son obesos, en la población adolescente la proporción aumenta hasta el 10–20% y en los adultos las cifras de prevalencia de obesidad oscilan entre el 7,7% en Suiza y el 32,2% en Estados Unidos<sup>1,2</sup> ([tablas 2 y 3](#)). Más elocuentes aún son las cifras aportadas por la Organización Mundial de la Salud, que estima en 400 millones el número de personas adultas obesas en el año 2005, al tiempo que pronostica que en el año 2015 habrá alrededor de 700 millones de adultos obesos en el mundo<sup>3</sup>, lo que indica que la obesidad representa en la actualidad un problema sanitario mundial de primer orden.

En los últimos años, la evidencia clínica y epidemiológica ha puesto de manifiesto que la obesidad, además de ser un factor común de riesgo para diversas enfermedades, como la diabetes, la enfermedad cardiovascular y determinados tipos de cáncer, se asocia a un mayor riesgo de presentar una enfermedad hepática por depósito de grasa no relacionada con el abuso de alcohol (EHGNA) y contribuye a la progresión de hepatopatías de diferentes etiologías, como la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). En la presente revisión se hará especial énfasis en la evidencia clínica y epidemiológica existente que relaciona la obesidad con los trastornos del hígado y en los mecanismos patogénicos de la enfermedad hepática asociada a la obesidad.

**Tabla 1** Clasificación de la obesidad según la Organización Mundial de la Salud

Clasificación	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Riesgo de comorbilidades
Bajo peso	< 18,5	Bajo (pero el riesgo de otros problemas clínicos se incrementa)
Rango normal	18,5–24,9	Promedio
Sobrepeso	25,0–29,9	Leve
Obesidad clase 1	30,0–34,9	Moderado
Obesidad clase 2	35,0–39,9	Grave
Obesidad clase 3	≥ 40,0	Muy grave

IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 2** Prevalencia en países desarrollados de sobrepeso y obesidad en adultos

País	Año de la encuesta	Rango de edad (años)	Prevalencia de sobrepeso (%)			Prevalencia de obesidad (%)		
			Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
Australia	2004–2005	18–100	58,30	40,00	49,00	17,80	15,10	16,40
Canadá	2003	18–100	56,90	39,60	48,20	15,90	13,90	14,90
Dinamarca	2000	16–100	49,60	34,00	41,70	9,80	9,10	9,40
Alemania	2003	18–100	57,70	41,20	49,20	13,60	12,30	12,90
Japón	2004	15–100	27,30	19,90	23,20	2,86*	3,30*	3,10*
Noruega	2002	15–100	37,80	25,50	31,50	6,40	5,90	6,10
Corea del Sur	2005	20–100	35,20	28,30	31,80	1,70**	3,00**	2,40**
Singapur	2004	18–69	35,00	29,90	32,50	6,40	7,30	6,90
Suiza	2002	15–100	45,40	29,30	36,61	7,90	7,50	7,68
Reino Unido	2002	15–84	66,30	56,60	61,00	22,30	23,00	22,70
Estados Unidos	2003–2004	20–100	70,80	61,80	66,30	31,10	33,20	32,20

\*Datos solamente de 2001. Los datos de 2004 no están disponibles.

\*\*Datos solamente de 1998. Los datos de 2005 no están disponibles.

**Tabla 3** Prevalencia en países desarrollados de sobrepeso en la infancia (incluyendo la obesidad)

País	Año de la encuesta	Rango de edad (años)	Niños (%)	Niñas (%)
Australia	2003–2004	6–11	23,2	30,3
Canadá	2004	12–17	32,3	25,8
Dinamarca	1996–1997	5–16	14,1	15,3
Inglaterra	2004	5–17	29	29,3
Francia	2000	7–9	17,9	18,2
Alemania	1995	5–17	14,1	14
Japón	1996–2000	6–14	16,2	14,3
Países Bajos	1997	5–17	8,8	11,8
Nueva Zelanda	2000	11–12	30	30
Singapur*	1993	10 y 15	20,4	14,6
Suecia	2001	6–11	17,6	27,4
Suiza	2002	6–12	16,6	19,1
Estados Unidos	2003–2004	6–17	35,1	36

\*Solamente sobrepeso.

## La obesidad se asocia a trastornos del hígado

En el clásico estudio Dyonisos<sup>4</sup>, que se llevó a cabo en una población del norte de Italia, se observó que el 76% de las personas obesas no alcohólicas y alrededor del 15% de las personas no obesas tenían evidencia ecográfica de hígado graso. En estudios posteriores, no obstante, se comprobó que la prevalencia de hígado graso varía considerablemente en función del método diagnóstico utilizado, de la raza y del sexo. Así, en un estudio realizado en 2.287 habitantes de diferentes ciudades estadounidenses, a los que se les determinó el contenido hepático de triglicéridos mediante un sofisticado método de espectroscopia protónica por resonancia magnética, se observó que aproximadamente un tercio de la población tenía esteatosis hepática y que ésta era más frecuente en las personas de origen latinoamericano (45%) que en las de raza blanca (33%) o negra (24%), así como en los hombres (42%) con respecto a las mujeres (24%). Un hallazgo interesante de este estudio fue que la mayor frecuencia de esteatosis en la población hispana se debía a una mayor prevalencia de obesidad<sup>5</sup>. Una tendencia similar en relación con la mayor prevalencia de esteatosis en hombres que en mujeres se ha observado en poblaciones de origen asiático<sup>6</sup>, así como que pequeñas variaciones en el peso corporal (entre 1,3–2,5 kg de promedio) se asocian a variaciones significativas en el patrón ecográfico de esteatosis hepática<sup>7</sup>, lo que indica que el grado de obesidad influye en la acumulación de grasa en el hígado.

Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el aumento de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas es un indicador sensible de esteatosis hepática<sup>4,8</sup>, y es por esto que se han utilizado en estudios poblacionales como un marcador de daño hepático. Con esta estrategia, diferentes estudios poblacionales realizados en distintas áreas geográficas han observado que cuanto mayor es el IMC más alta es la prevalencia de enzimas hepáticas elevadas y que la presencia de obesidad visceral, medida por el cociente entre el perímetro de la cintura y el de la cadera, es un factor determinante de la significativa asociación entre la

obesidad y el aumento de las concentraciones séricas de aminotransferasas<sup>9,10</sup>.

La obesidad no sólo se ha relacionado con las fases iniciales de la EHGNA, sino además con el riesgo de progresar a esteatohepatitis y también a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). En este sentido, un estudio realizado en Estados Unidos y basado en la First National Health and Nutrition Examination Survey comprobó que las hospitalizaciones o las muertes relacionadas con cirrosis hepática eran más frecuentes en las personas obesas (0,81/1000 personas por año) y en las que tenían sobrepeso (0,71/1000 personas por año) que en aquéllas con peso normal (0,45/1000 personas por año), independientemente de la ingesta de alcohol<sup>11</sup>. Por otro lado, en un estudio poblacional prospectivo en el que se evaluaron 900.000 adultos estadounidenses que no tenían cáncer al inicio del estudio en 1982 y a los que se siguió durante 16 años de media, se demostró, tanto en hombres como en mujeres, una correlación positiva entre el IMC y la muerte por distintos tipos de cáncer. En concreto, un IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> se asociaba a un riesgo relativo de muerte por CHC de 4,52 con respecto a las personas con IMC normal<sup>12</sup>. En la misma línea, en un estudio realizado en pacientes trasplantados por CHC también se observó que la obesidad era un factor predictivo independiente de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica y en pacientes con cirrosis criptogénica. No está clara la asociación patogénica entre la obesidad y el CHC, pero la evidencia experimental procedente de modelos animales de obesidad indica que las alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad, más que la cirrosis per se, podrían estar implicadas en la inducción de hepatocarcinogénesis durante la obesidad<sup>13</sup>.

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

La revisión detallada de los grandes estudios epidemiológicos poblacionales nos indica que la obesidad aumenta en 2 o 3 veces el riesgo de tener concentraciones séricas elevadas

de enzimas hepáticas, mientras que el riesgo de esteatosis ecográfica aumenta 3 veces en la personas con sobrepeso y hasta 15 veces en presencia de obesidad<sup>14</sup>. Todos estos datos se han visto confirmados en diferentes estudios realizados en cohortes de pacientes con obesidad mórbida<sup>15-18</sup>, en los que se ha observado que la mayoría de estos pacientes tiene esteatosis hepática (91%, rango: 85-98%), alrededor de un tercio tiene signos histológicos de esteatohepatitis (37%, rango: 24-98%), de los cuales el 20-40% presenta un estadio avanzado de fibrosis e incluso cirrosis en alrededor del 2%. El concepto de que la obesidad es un factor etiológico de la EHGNA se ha visto reforzado recientemente a la vista de los resultados obtenidos en estudios longitudinales de cohortes de pacientes con obesidad mórbida, a los que se ha estudiado metabólicamente e histológicamente tras 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 adipoquinas, así como de las lesiones histológicas hepáticas características de la EHGNA, como la esteatosis, la degeneración balonzante y la fibrosis<sup>19-21</sup>.

Aunque se considera que la EHGNA es una enfermedad hepática de evolución lentamente progresiva con respecto a otras hepatopatías crónicas, la probabilidad de evolucionar a cirrosis es un hecho cada vez más reconocido<sup>22</sup>. En este sentido, diferentes estudios han evaluado la presencia de factores de riesgo metabólico en cohortes de pacientes cirróticos y han encontrado que la prevalencia de obesidad o diabetes, o ambas, en los pacientes con cirrosis criptogénica era similar a la de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), pero significativamente más alta que en los pacientes con cirrosis de etiología vírica o alcohólica, lo que indica que la cirrosis criptogénica puede representar el estadio evolutivo final de la EHNA<sup>23-25</sup>. El hecho de que los pacientes con cirrosis criptogénica desarrollen con frecuencia obesidad y EHGNA postrasplante apoya el concepto de que la obesidad es un factor etiológico de la EHGNA y que ésta puede evolucionar potencialmente hacia formas avanzadas de enfermedad hepática como la cirrosis<sup>26</sup>. Existe además evidencia clínica que indica que el riesgo de CHC en pacientes con cirrosis asociada a EHGNA es similar al de pacientes con cirrosis alcohólica o por infección crónica por el VHC<sup>27</sup>. Más concretamente, en otro estudio retrospectivo se observó que el 27% de los pacientes obesos con cirrosis criptogénica tenía CHC en comparación con el 21% de los cirróticos por VHC, lo que indica que el potencial carcinogénico de la obesidad es similar al del VHC en presencia de cirrosis<sup>28</sup>.

En la última década se han llevado a cabo numerosos estudios longitudinales, con biopsias hepáticas seriadas, cuyo principal objetivo ha sido evaluar la progresión de la fibrosis y los factores de riesgo asociados en cohortes de pacientes con EHGNA. Así, Teli et al<sup>29</sup> observaron, tras un seguimiento medio de 11 años, que la progresión de la fibrosis era mucho más frecuente en los pacientes con esteatohepatitis (8%) que en aquéllos con esteatosis simple (0%). Uno de los factores que parece estar implicado en la progresión de la fibrosis es la obesidad, ya que en otro estudio longitudinal más reciente se puso de manifiesto que la obesidad era significativamente más prevalente en los pacientes con fibrosis progresiva (86%) que en aquéllos en los que la fibrosis permanecía estable (27%)<sup>30</sup>. Además de la obesidad, la presencia de diabetes se ha

relacionado con un mayor riesgo de progresión de la fibrosis en pacientes con EHGNA<sup>31</sup>.

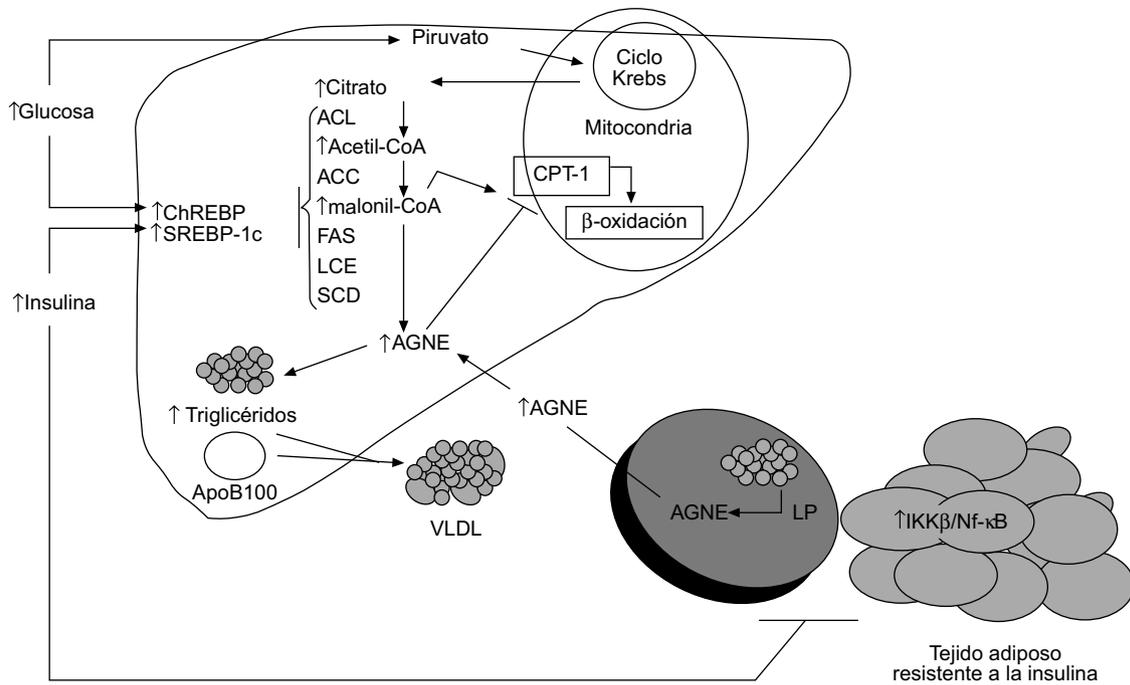
Finalmente, existen pocos datos acerca del pronóstico a largo plazo de la EHGNA, pero en un estudio realizado en 129 pacientes, con un seguimiento medio de 13,7 años, se comprobó que los pacientes con esteatohepatitis tenían una tasa de mortalidad significativamente más alta que los pacientes con esteatosis simple, y que las causas de muerte más frecuentes son la enfermedad cardiovascular y la enfermedad hepática avanzada<sup>32</sup>.

## Patogenia del hígado graso no alcohólico

En condiciones fisiológicas, la homeostasis lipídica requiere de la existencia de interacciones metabólicas coordinadas entre el hígado, el músculo y el tejido adiposo, ejercidas en gran medida por la acción reguladora de la insulina. El hígado tiene un papel central en el metabolismo de los lípidos: capta 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. Además, los hepatocitos pueden sintetizar los AG de novo. Una vez en el hígado, los AG tienen 2 destinos fundamentales: incorporarse a las vías de oxidación intracelular para generar ATP o esterificarse para convertirse en triglicéridos y así secretarse a la sangre unidos a la apolipoproteína B100 y formar lipoproteínas de muy baja densidad. Por tanto, aquellos procesos que aumenten la captación hepática de AG o alteren su metabolismo (síntesis, oxidación o esterificación) y su posterior secreción pueden producir un acúmulo de grasa en el hígado, el primer «impacto» en el modelo patogénico de la EHGNA propuesto por Christopher P. Day y Oliver W. James en 1998<sup>33</sup>, conocido como la teoría del doble «impacto».

Actualmente se considera que la RI constituye el pilar patogénico básico de la esteatosis hepática, ya que puede interferir el metabolismo hepático de los AG a diferentes niveles (fig. 1). Se ha descrito que la RI produce un aumento del flujo de AG no esterificados (AGNE) al hígado debido al incremento de la hidrólisis de los triglicéridos por una activación mantenida de la lipasa adipocitaria<sup>34</sup>. Además, la RI se acompaña de una desregulación de la tasa de captación hepática de AGNE, y en pacientes diabéticos se demuestra una relación directamente proporcional con las concentraciones séricas de AGNE<sup>35</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 hidratos de carbono (ChREBP), respectivamente, que a su vez activan la transcripción de la mayoría de los genes que participan en la maquinaria enzimática necesaria para la síntesis hepática (de novo) de AG a partir del exceso de hidratos de carbono<sup>36</sup>. Por otro lado, la SREBP-1c inhibe la transcripción del sustrato del receptor de la insulina-2, lo que induce o exacerba la RI a nivel hepático<sup>37</sup>.

La teoría más clásica sobre la patogenia de la esteatosis hepática, denominada teoría portal, atribuye un papel clave al tejido adiposo visceral como fuente primordial de AGNE al hígado que circulan por la vena porta<sup>38</sup>. Esta teoría se ha visto reforzada con resultados provenientes de estudios clínicos y



**Figura 1** Alteraciones metabólicas secundarias a la resistencia a la insulina que conducen al acúmulo de triglicéridos en el hígado. La inducción de la lipogénesis de novo, mediada por la insulina y la glucosa, la inhibición de la betaoxidación mitocondrial por los ácidos grasos no esterificados y por la malonil-CoA así como el aumento de la captación de ácidos grasos no esterificados 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 hidratos de carbono; CPT-1: carnitina palmitoil transferasa-1; FAS: sintasa de ácidos grasos; IKK-β: cinasa β del inhibidor κB; LCE: elongasa de ácidos grasos de cadena larga; LP: lipasa insulinsensible; NF-κβ: factor nuclear κβ; SCD: esteroil-CoA desaturasa; SOCS: proteínas supresoras de la señalización de citoquinas; SREBP: proteína de unión al elemento regulador de esteroides; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. →: vía estimuladora; ⇐: vía inhibitoria.

experimentales en pacientes con EHGNA, en los que se han observado concentraciones séricas elevadas de AGNE<sup>39</sup> al tiempo que se ha demostrado que la mayoría (60%) del contenido intrahepático 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>40</sup>. A pesar de que faltan datos sobre la concentración de AGNE en la sangre portal de estos pacientes, hay suficiente evidencia para afirmar que son los AGNE circulantes que provienen de la hidrólisis del tejido adiposo los que contribuyen fundamentalmente a la esteatosis en los pacientes con EHGNA.

Independientemente de lo comentado hasta ahora, se han descrito otros factores que pueden contribuir al acúmulo de triglicéridos en el hígado, como la disminución de la betaoxidación mitocondrial<sup>41</sup>. 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-CoA carboxilasa que produce malonil-CoA a nivel de la membrana mitocondrial<sup>42</sup>. El aumento de la síntesis de malonil-CoA disminuye la oxidación mitocondrial de los AG al inhibir la enzima carnitina palmitoiltransferasa que se encarga de transportar los AG de cadena larga desde el citoplasma al interior de la mitocondria<sup>43</sup>. El aumento de la lipogénesis hepática puede también contribuir, aunque de forma modesta como ya se ha mencionado, al acúmulo de triglicéridos. Se sabe que el metabolismo lipídico hepático está estrechamente regulado 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 proteína cinasa activada por AMP (AMPK)<sup>36</sup>.

Se conocen tres subtipos de PPAR: PPAR-α, PPAR-γ y PPAR-δ; este último se expresa casi exclusivamente en el músculo y tiene un papel menos relevante. El subtipo α se expresa fundamentalmente en los tejidos que utilizan los AG como fuente de energía, como el hígado, el músculo, el corazón y el riñón<sup>44</sup>. Cuando la concentración hepática de AG aumenta, el PPAR-α se activa y promueve la transcripción de genes implicados en la betaoxidación mitocondrial, peroxisomal y microsomal (acil-CoA oxidasa y citocromo P450 4A), así como en el transporte y la secreción de los AG del hígado (la proteína microsomal transportadora de triglicéridos y la apolipoproteína B100)<sup>45,46</sup>. Por tanto, el resultado final de su activación es el incremento del catabolismo hepático de AG. El papel de PPAR-α en la patogenia de la EHGNA está mejor definido en ratones que en humanos. Hay evidencia de que la estimulación del PPAR-α tras la administración de agonistas a ratones alimentados con dieta deficiente en metionina y colina revierte la esteatohepatitis<sup>47</sup>. Por el contrario, el papel del PPAR-α en la patogenia de la EHGNA en humanos está menos claro. En este sentido, se ha comunicado que el polimorfismo L162V del gen del PPAR-α que se acompaña de una mayor actividad transcripcional, no se asocia a la presencia de EHGNA en humanos<sup>48</sup>. A diferencia del PPAR-α, el PPAR-γ se expresa fundamentalmente en los adipocitos, donde tiene un papel primordial en la lipogénesis y en la diferenciación normal de

los adipocitos, y mejora así la sensibilidad a la insulina del tejido adiposo<sup>49,50</sup>. En condiciones fisiológicas, la expresión hepática del PPAR- $\gamma$  es muy baja, mientras que en ratones con RI y esteatosis hepática la expresión hepática de este receptor nuclear está muy aumentada<sup>51,52</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 del PPAR- $\gamma$  en el hígado de estos animales se acompañaba de una franca mejoría de la esteatosis<sup>53</sup>. No obstante, los mecanismos moleculares por los que el PPAR- $\gamma$  promueve el acúmulo hepático de triglicéridos no se conocen con exactitud.

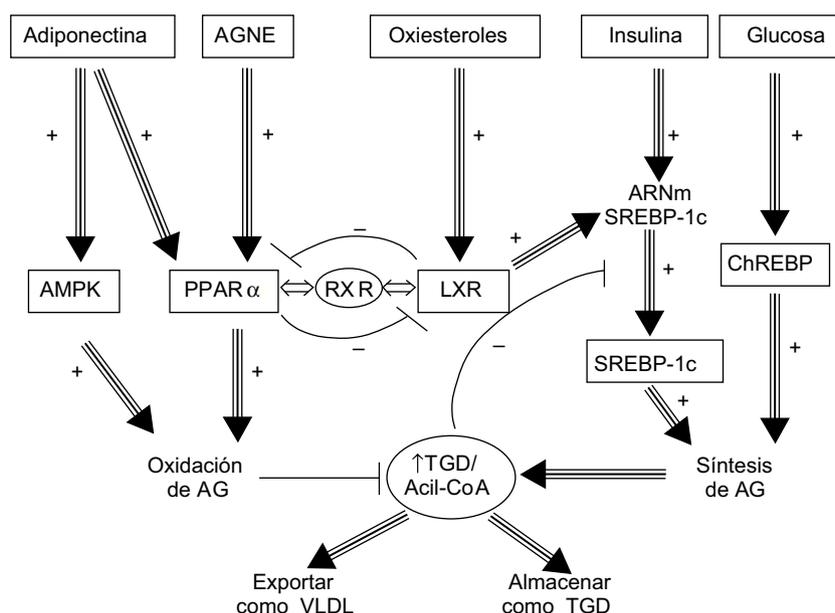
Otro mediador relevante en la homeostasis hepática de las grasas es el LXR. Al igual que los PPAR, el LXR, tras su activación por parte de ciertos ligandos, forma complejos heterodiméricos con el receptor X retinoide que se comportan como transactivadores de la transcripción de genes implicados en la síntesis de AG, como el *SREBP-1c* y el *ChREBP*, lo que podría, por tanto, contribuir a la esteatosis<sup>54</sup>. El LXR interacciona con el PPAR- $\alpha$  de una manera recíprocamente inhibitoria, de modo que los 2 receptores ejercen funciones opuestas sobre el metabolismo lipídico. Tal como se representa en la figura 2, el LXR promueve la biosíntesis de los AG mientras que el PPAR- $\alpha$  induce la oxidación de éstos. La competición por el receptor X retinoide disponible en el citoplasma de la célula es el exclusivo mecanismo que regula la activación de uno u otro receptor, que polarizan a la célula hacia la síntesis o hacia el catabolismo lipídico<sup>55,56</sup>.

La AMPK funciona como un sensor de los niveles energéticos de la célula<sup>57</sup>. Esta proteína cinasa se activa cuando aumentan los niveles intracelulares de AMP, lo que ocurre cuando disminuyen las reservas celulares de energía. La AMPK activada estimula las vías catabólicas de la célula que producen ATP, como la betaoxidación mitocondrial, e inhibe los procesos que

consumen ATP, como la lipogénesis, directamente fosforilando proteínas reguladoras e indirectamente regulando la expresión de genes involucrados en estas vías metabólicas<sup>57</sup>. La composición de AG en el hepatocito puede modular la actividad de la AMPK. En este sentido, se ha demostrado que la delección genética de la enzima estearoil-CoA desaturasa, encargada de la síntesis de AG monoinsaturados, protege de la aparición de esteatosis hepática y de RI en ratones<sup>58,59</sup>. En ausencia de la enzima estearoil-CoA desaturasa, la AMPK se activa<sup>60</sup> fosforilando e inhibiendo la acetil-CoA carboxilasa y la ChREBP<sup>61,62</sup>, así como disminuyendo los niveles de expresión de la SREBP-1c<sup>63</sup>. Las tiazolidindionas son fármacos antidiabéticos que se caracterizan por activar el PPAR- $\gamma$ . Además, tanto estos fármacos como la metformina son capaces de activar la AMPK hepática<sup>63-65</sup>. Sus efectos beneficiosos en pacientes con EHGNA<sup>66-68</sup> serían en parte la consecuencia de unos acontecimientos moleculares que básicamente tienen que ver con la activación de la vía de la AMPK.

En síntesis, el incremento de la lipogénesis hepática es una importante alteración metabólica que contribuye a la patogenia de la esteatosis hepática en pacientes con RI, aunque sólo el 25% de la grasa intrahepática en pacientes con EHGNA proviene de la síntesis de novo de AG. 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 en humanos. Otros factores como la disminución de la betaoxidación mitocondrial así como de la secreción hepática de triglicéridos son menos importantes, pero pueden contribuir a la exacerbación del acúmulo de grasa en los hepatocitos.

Es un hecho conocido por estudios clínicos que sólo una proporción de pacientes con esteatosis hepática progresan a



**Figura 2** Homeostasis hepática de las grasas. El receptor X del hígado promueve la biosíntesis de los ácidos grasos mientras que el receptor  $\alpha$  de los ligandos de la proliferación peroxisomal induce la oxidación de éstos.

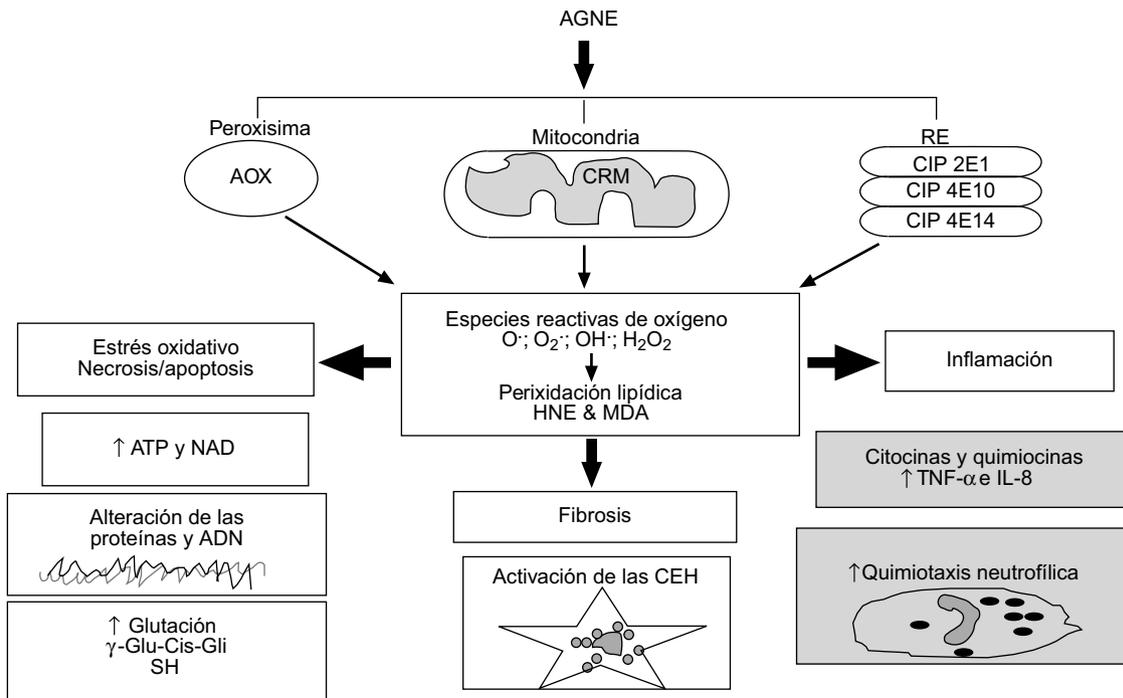
AGNE: ácidos grasos no esterificados; AMPK: quinasa activada por adenosin monofosfato; ChREBP: proteína de unión al elemento de respuesta a hidratos de carbono; LXR: receptor X del hígado; PPAR- $\alpha$ : receptor  $\alpha$  de los ligandos de la proliferación peroxisomal; RXR: receptor X retinoide; SREBP: proteína de unión al elemento regulador de esteroles; TGD: triglicéridos.

esteatohepatitis con o sin fibrosis<sup>69</sup>. El conocimiento de los mecanismos implicados en la progresión de una esteatosis simple, hasta ahora considerada como un trastorno hepático puramente metabólico, a una esteatohepatitis, el denominado «segundo impacto» patogénico, es un objetivo prioritario con el fin de diseñar estrategias más racionales para el tratamiento y la prevención de los pacientes que tienen o que están en riesgo de tener EHNA. Inicialmente se consideraron como los principales candidatos para este «segundo impacto» el estrés oxidativo, con la consiguiente peroxidación lipídica, y las citoquinas, fundamentalmente el TNF- $\alpha$ . En los últimos años, no obstante, se ha incrementado notablemente nuestro conocimiento sobre las fuentes intracelulares de radicales libres y citoquinas y, en particular, del importante papel de la RI, de los AGNE y de la inflamación del tejido adiposo y hepático, lo que ha llevado a revisar el modelo patogénico original. En este sentido, ha aparecido un tercer candidato potencial a «segundo impacto» patogénico: el estrés del retículo endoplásmico (RE), y también se ha puesto de manifiesto que la apoptosis es un fenómeno frecuente en la EHNA<sup>70</sup>.

La peroxidación lipídica mediada por especies reactivas de oxígeno (ERO) es uno de los más firmes candidatos como «segundo impacto» en la patogenia de la EHNA, ya que explicaría todas las lesiones histológicas características de esta enfermedad hepática (fig. 3)<sup>71</sup>. La peroxidación de las membranas plasmática y mitocondrial puede producir directamente la muerte celular por necrosis o apoptosis y las megamitocondrias, respectivamente. También las ERO

inducen la expresión hepatocelular del ligando de Fas, que puede activar la apoptosis en los hepatocitos Fas+ que se han descrito en pacientes con EHNA<sup>70</sup>. Los aldehídos 4-hidroxinonal y malondialdehído, productos finales de la peroxidación lipídica, pueden formar aductos proteicos y actuar como antígenos e iniciar una respuesta inmune intrahepática<sup>72</sup>, pueden unirse a citoqueratinas hepatocelulares para formar hialina de Mallory y pueden estimular la quimiotaxis de los neutrófilos<sup>73</sup>. El estrés oxidativo puede también activar la cinasa  $\beta$  del inhibidor  $\kappa$  que, a su vez, activa el factor nuclear  $\kappa\beta$ , con el consiguiente incremento de la transcripción de genes implicados en inflamación y muerte celular<sup>74</sup>, como se ha visto en pacientes con EHNA. Además, se han encontrado marcadores de estrés oxidativo (p. ej.: proteínas nitradas en tirosina) en modelos animales y en pacientes con EHNA<sup>75,76</sup> que relacionan la magnitud del estrés oxidativo con la gravedad de la enfermedad hepática<sup>77</sup>.

Clásicamente se ha considerado que las células inflamatorias son la fuente fundamental de ERO en la EHNA, pero recientemente se ha observado que los hepatocitos pueden ser una fuente importante de ERO como consecuencia de la oxidación de un exceso de AGNE en las células hepáticas<sup>78</sup>. Tanto los AGNE como sus metabolitos son ligandos del PPAR- $\alpha$  que, a su vez, activa la transcripción de los genes de las enzimas que participan en la oxidación mitocondrial, peroxisomal y microsomal de los AGNE, y genera ERO por al menos 3 vías diferentes que contribuyen al estrés oxidativo (fig. 3)<sup>79</sup>. Curiosamente, los ratones sin genes PPAR $\alpha$



**Figura 3** Mecanismos del estrés oxidativo inducido por los ácidos grasos. El acúmulo de ácidos grasos no esterificados en el citosol incrementa la oxidación de éstos dentro de la célula. En las mitocondrias, la disfunción de la cadena respiratoria (CRM) conduce a la formación de aniones superóxido y peróxido de hidrógeno. La betaoxidación peroxisomal, iniciada por la enzima acil-CoA oxidasa, produce peróxido de hidrógeno, y la omegaoxidación en el retículo endoplásmico, catalizada por los citocromos, da lugar a diferentes especies reactivas de oxígeno. Estas y los productos finales de la peroxidación lipídica (4-hidroxinonal y malondialdehído) pueden provocar necrosis/apoptosis, inflamación y fibrosis. CEH: células estrelladas hepáticas; CRM: cadena respiratoria mitocondrial.

*knockout* homocigotos) son más susceptibles a una dieta deficiente en metionina y colina que los ratones normales, quizás debido a la masiva acumulación hepática de lípidos que ocurre en estos ratones<sup>80</sup>. Por otro lado, se ha descrito mayor actividad del citocromo 2E1 en el hígado de pacientes obesos con EHNA que en el de los pacientes obesos sin EHNA, lo que indica que la generación de ERO secundaria al aumento de actividad de la betaoxidación peroxisomal de los AGNE podría ser relevante en la progresión de esteatosis a esteatohepatitis<sup>75</sup>.

La mayoría de los datos provenientes de modelos animales y de pacientes con EHGNA indica, no obstante, que las mitocondrias son la fuente intracelular más importante de ERO<sup>81</sup>. Los ratones *knockout* homocigotos para la enzima acil-CoA oxidasa, la enzima inicial de la betaoxidación peroxisomal, desarrollan una EHNA importante, presumiblemente como consecuencia de un marcado incremento compensatorio de la betaoxidación mitocondrial y microsomal de los AGNE<sup>82</sup>. Además, se ha demostrado que las mitocondrias aisladas de hígados de ratones ob/ob generan más peróxido de hidrógeno y anión superóxido que las mitocondrias de los ratones normales<sup>83</sup>. Por otro lado, existe una evidencia creciente de que la disfunción mitocondrial que se acompaña de una generación excesiva de ERO es un trastorno muy frecuente en pacientes con EHNA<sup>84,85</sup>.

Las citoquinas son claros candidatos como mediadores en la progresión de una esteatosis simple a esteatohepatitis («segundo impacto») por varias razones. Primera, las citoquinas son capaces de reproducir todas las características histológicas clásicas de la EHNA, incluyendo necrosis/apoptosis hepatocelular (TNF- $\alpha$ /transforming growth factor [TGF- $\beta$ ]), quimiotaxis de los neutrófilos (IL-8), activación de las células estrelladas hepáticas (CEH) (TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ ) e hialina de Mallory (TGF- $\beta$ )<sup>86</sup>. Segundo, las citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ) desempeñan un importante papel en la patogenia de la RI sistémica y hepática que tienen los pacientes con EHNA<sup>87</sup>. Tercera, las concentraciones séricas e intrahepáticas de TNF- $\alpha$  y de sus receptores están aumentadas en pacientes con EHGNA<sup>88,89</sup>, aunque sin discriminar claramente esteatosis de esteatohepatitis, lo que cuestiona el papel de esta citoquina en la inflamación hepática. El hecho de que los ratones *knockout* para TNF- $\alpha$  y para el receptor tipo I de TNF- $\alpha$  desarrollen una esteatohepatitis<sup>90,91</sup> demuestra que esta

citoquina, al menos en ratones, no es un mediador esencial en esta enfermedad. Y cuarta, el TNF- $\alpha$  podría ser el inductor de apoptosis en los hepatocitos de los pacientes con EHNA, ya que se ha demostrado que esta citoquina induce muerte celular

programada en los hepatocitos en condiciones de estrés oxidativo<sup>92</sup> y que éste aumenta la sensibilidad de las células hepáticas a los efectos mitocondriales del TNF- $\alpha$ <sup>93</sup>. Se sabe que los AGNE pueden activar directamente la vía cinasa  $\beta$  del inhibidor  $\kappa$ /factor nuclear  $\kappa\beta$  en los hepatocitos, con el consiguiente incremento en la expresión hepatocelular de TNF- $\alpha$ <sup>94</sup>, lo que indica que los hepatocitos pueden ser una fuente importante de esta citoquina en la EHGNA. Por otro lado, el hecho de que las células de Kupffer de los ratones con EHNA estén activadas indica que puedan ser ellas la fuente primordial de TNF- $\alpha$  en la EHNA<sup>95</sup>.

Como se comentó anteriormente, un candidato potencial en la progresión de esteatosis a esteatohepatitis es el estrés del RE. En esta organela, las proteínas sufren un proceso de plegamiento y oligomerización por parte de unas caperonas especializadas. Ya que esta función del RE es esencial para el procesamiento de las proteínas, estas organelas son extremadamente sensibles a cambios en la homeostasis celular. El aumento de la concentración de AG, la hiperinsulinemia, la hipoxia y las infecciones víricas pueden alterar la homeostasis del RE y provocar lo que se denomina respuesta al estrés del RE, que provoca la activación de un número de factores de transcripción y cinasas<sup>96</sup>. Esta activación transcripcional conduce a aumento de la síntesis lipídica, inducción de apoptosis, inflamación y disfunción mitocondrial<sup>97</sup>, típicas alteraciones de la EHNA. Se ha demostrado la existencia de estrés del RE en el hígado de ratones ob/ob y de ratones obesos alimentados con una dieta rica en grasas<sup>98</sup>, en cambio, no hay evidencia directa de la participación del estrés del RE en la patogenia de la EHNA, aunque sí hay datos que implican a este trastorno en la hepatopatía alcohólica<sup>99</sup>.

El concepto de que el tejido adiposo es un mero y pasivo almacén de triglicéridos ha cambiado considerablemente en los últimos años. Al tejido adiposo se lo considera actualmente como un tejido endocrino complejo y activo que secreta numerosos mediadores que desempeñan importantes funciones reguladoras de la biología vascular y

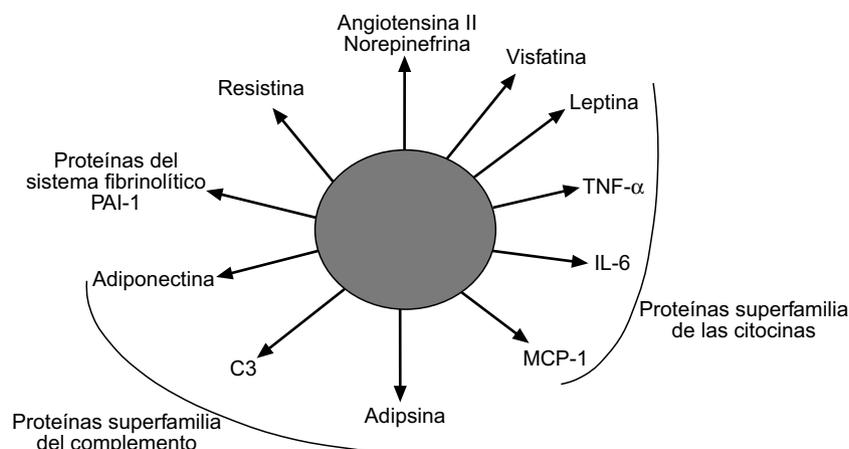


Figura 4 Clasificación de las adipocinas mejor caracterizadas.

metabólica<sup>100</sup>. Las células adiposas, que incluyen a los adipocitos, los preadipocitos y los macrófagos, son capaces de secretar múltiples moléculas bioactivas que se denominan colectivamente adipoquinas (fig. 4). Entre éstas se incluyen el TNF- $\alpha$ , la adiponectina, la leptina, la resistina, la IL-6, la angiotensina II, la norepinefrina, la adiposina, la visfatina y algunas más. Ciertas adipoquinas actúan predominantemente de una manera autocrina o paracrina, mientras que otras se secretan a la circulación sistémica y actúan como moléculas señaladoras en tejidos distantes, como el hígado, el músculo y el endotelio; es decir, pueden actuar como verdaderas hormonas<sup>100</sup>. Evidencias experimentales indican que la leptina y la adiponectina podrían desempeñar un papel importante en la patogenia de la EHGNA. Se ha comprobado que la administración de leptina a pacientes y ratones con lipodistrofias congénitas que cursan con una práctica ausencia de leptina revierte la EHGNA<sup>101,102</sup>. En cambio, en la EHGNA asociada a obesidad y RI, las concentraciones séricas de leptina están elevadas de manera proporcional al grado de esteatosis hepática<sup>103,104</sup>. En estos pacientes parece existir un estado de «resistencia a la leptina» que acompaña a la RI y hace que el hígado se vuelva refractario a los beneficiosos efectos antiesteatósicos de la leptina<sup>103</sup>. Esta adipoquina podría contribuir a la inflamación hepática debido a su capacidad para estimular la secreción hepatocelular de una citoquina proinflamatoria de tipo Th1 denominada osteopontina. En apoyo a esta hipótesis, los ratones *knockout* para osteopontina no desarrollan inflamación hepática ni fibrosis cuando se les induce una esteatohepatitis con una dieta rica en grasas<sup>105</sup>.

Existen evidencias clínicas y experimentales que indican que la adiponectina puede desempeñar un importante papel en la patogenia de la EHGNA. Así, se ha visto que las concentraciones séricas de adiponectina son inversamente proporcionales al grado de esteatosis hepática<sup>89,106</sup>, y en un estudio se observó que las concentraciones circulantes de adiponectina eran menores en los casos de EHNA que en aquéllos con esteatosis simple<sup>89</sup>. En la misma línea, otro estudio demostró que el nivel de expresión intrahepática de adiponectina y de su receptor tipo II era también menor en la EHNA que en la esteatosis<sup>107</sup>. La adiponectina es una hormona antiesteatósica que promueve la betaoxidación mitocondrial de los AGNE y ejerce este efecto a través de la activación del PPAR- $\alpha$  y de la AMPK<sup>108</sup>. La adiponectina también 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>109</sup>. Curiosamente, estos 2 factores se regulan mutuamente su actividad biológica. El TNF- $\alpha$  inhibe la síntesis y la actividad de la adiponectina y ésta inhibe la síntesis y la actividad del TNF- $\alpha$ . La importancia de la adiponectina se vio reforzada por la demostración de que su administración a ratones ob/ob revertía la esteatosis y la esteatohepatitis<sup>110</sup>. Estudios posteriores en otros modelos animales de EHNA confirmaron que la relación TNF- $\alpha$  alto/adiponectina baja promovía la EHNA en ratones<sup>111</sup>. Un trabajo del grupo del Dr. Farrell indica que un mecanismo similar puede ser igualmente importante en humanos<sup>89</sup>, ya que al estudiar una serie de 80 pacientes con EHNA encontró que una característica común era la presencia combinada de concentraciones séricas

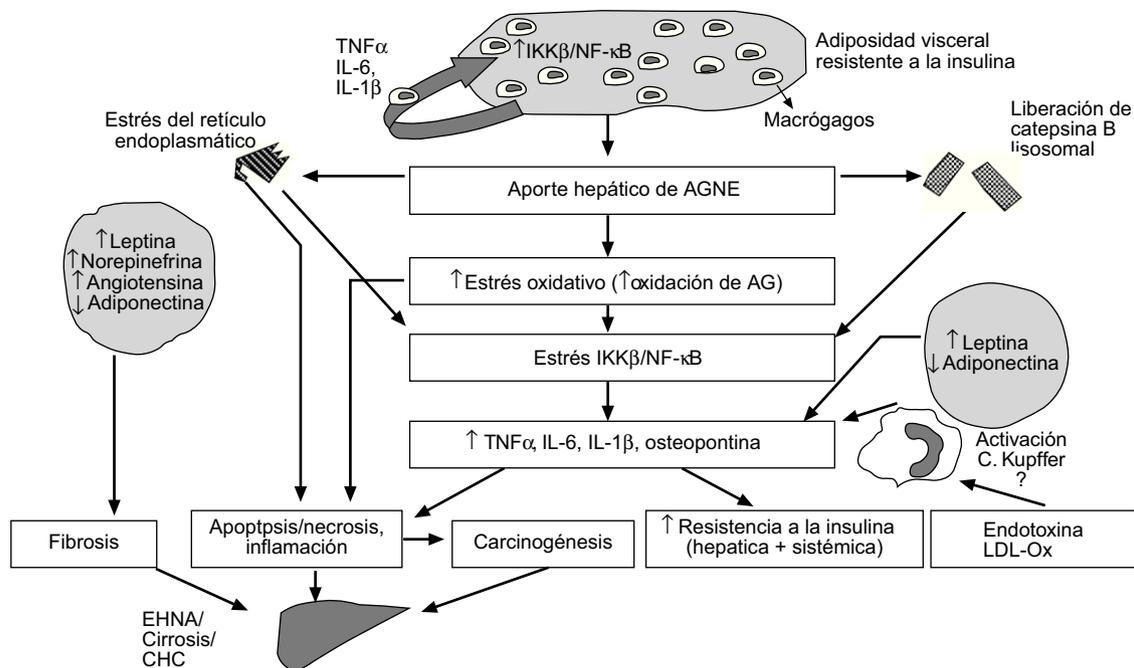
elevadas de TNF- $\alpha$  y bajas de adiponectina, así como que la hipoadiponectinemia se asociaba significativamente a grados más altos de inflamación hepática. Sobre la base de estos datos clínicos y experimentales, tanto en humanos como en ratones, el desequilibrio entre TNF- $\alpha$  y adiponectina parece desempeñar un papel crucial en la progresión de la EHGNA.

Cualquiera de los mecanismos necroinflamatorios descritos hasta ahora podría activar a las CEH, las principales implicadas en el proceso de fibrogénesis hepática. En este sentido, se ha indicado que la apoptosis hepatocitaria, una alteración frecuente en la EHNA<sup>70</sup>, podría activar la maquinaria fibrogénica de las CEH al inducir la secreción de TGF- $\beta$ , tanto por parte de las células de Kupffer como por las mismas CEH que fagocitan los hepatocitos apoptóticos<sup>112,113</sup>. También se han descrito mecanismos no necroinflamatorios, más bien relacionados con la obesidad y la RI, en la patogenia de la fibrosis hepática asociada a la EHGNA. La leptina es esencial para que se produzca fibrosis hepática en modelos animales de EHNA<sup>114</sup> pero, en pacientes con EHGNA, las concentraciones séricas de leptina están elevadas aunque sin una clara asociación con el estadio fibrótico de la enfermedad hepática<sup>104</sup>. También se ha visto que la angiotensina II y la norepinefrina pueden activar la fibrogénesis in vitro y en ratones ob/ob deficientes en leptina<sup>115,116</sup>. La insulina y la glucosa son capaces de estimular la síntesis del factor de crecimiento del tejido conectivo en las CEH in vitro<sup>117</sup>. Además, la expresión intrahepática de este factor de crecimiento se correlaciona positivamente con el estadio fibrótico de pacientes con EHNA<sup>117</sup>, lo que indica que la hiperinsulinemia y la hiperglucemia podrían jugar un importante papel en la progresión de la fibrosis hepática en estos pacientes.

## La obesidad contribuye a la progresión de enfermedades hepáticas de diversas etiologías

Diferentes estudios han demostrado de manera fehaciente que la obesidad desempeña también un papel importante en la progresión de enfermedades hepáticas de etiología conocida, de las que la hepatitis crónica por VHC es el ejemplo mejor definido<sup>118</sup>.

La esteatosis asociada a la infección crónica por el genotipo 3 del VHC se produce como consecuencia de alteraciones de la homeostasis lipídica hepatocelular inducidas por el virus<sup>119</sup>, mientras que se considera que la esteatosis en la infección crónica por genotipos del VHC diferentes al 3 se debe fundamentalmente a factores metabólicos del huésped<sup>120</sup>, como la obesidad y la diabetes, aunque exacerbados por la infección vírica<sup>121</sup>. Se ha demostrado que la obesidad y las alteraciones metabólicas que conlleva, como la RI, la diabetes y la esteatosis, contribuyen a la progresión de la fibrosis hepática en los pacientes con infección crónica por el VHC y a una menor tasa de respuesta al tratamiento antiviral<sup>122-128</sup>, por lo que actualmente se está proponiendo la implementación de estrategias terapéuticas encaminadas a la normalización de las alteraciones metabólicas de los pacientes con hepatitis crónica C antes y durante el tratamiento antiviral.



**Figura 5** Esquema integrado del modelo patológico de la enfermedad hepática por depósito de grasa no relacionada con el abuso de alcohol. El incremento del aporte hepático de ácidos grasos no esterificados como consecuencia de la lipólisis mantenida del tejido adiposo visceral induce estrés oxidativo, liberación de catepsina B lisosomal y estrés del retículo endoplasmático en el hepatocito. Esta situación inicia la lipoperoxidación de las membranas y activa la cascada de señalización mediada por el factor nuclear  $\kappa\beta$ , lo que se traduce en la transcripción de citoquinas, como el TNF- $\alpha$  y la IL-6, que son determinantes en los mecanismos de resistencia a la insulina, la apoptosis, la inflamación y la fibrosis. Tanto los macrófagos del tejido adiposo como las células de Kupffer del hígado pueden también producir TNF- $\alpha$  tras la estimulación por toxinas bacterianas y otras sustancias procedentes del intestino. Finalmente, desde el tejido adiposo visceral el aumento de la secreción de leptina y otras adipocinas, así como la disminución de adiponectina, contribuyen al daño hepático característico de la enfermedad hepática por depósito de grasa no relacionada con el abuso de alcohol.

La obesidad también tiene un efecto deletéreo sobre otras enfermedades hepáticas como la hemocromatosis hereditaria y la hepatopatía alcohólica, y contribuye a un mayor riesgo de esteatosis en estas entidades<sup>4,14</sup>.

## Conclusiones

Aunque se sabe desde hace más de 40 años que la obesidad se asocia a alteraciones hepáticas, no ha sido hasta hace poco más de 10 años que realmente se ha reconocido a la obesidad como un factor etiológico de la EHGNA y como un factor de riesgo de progresión a cirrosis, tanto en la EHGNA como en otras hepatopatías crónicas de etiología vírica o por abuso de alcohol. En los últimos años se ha producido un enorme avance en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de las alteraciones hepáticas asociadas a la obesidad. El descubrimiento de que el tejido adiposo, y en especial el que se acumula en el abdomen, es un tejido sometido a un estado de inflamación crónica capaz de secretar adipocinas ha permitido establecer un nexo de unión entre las alteraciones metabólicas que conducen al acúmulo de triglicéridos y a la inflamación hepática, lo que refuerza el papel de la lipotoxicidad hepatocelular en la patogenia de la EHGNA (fig. 5). Por otro lado, aunque el genotipo 3 del VHC induce esteatosis, actualmente se considera que la obesidad y sus alteraciones metabólicas

asociadas, como la RI, están implicadas en la progresión de la enfermedad hepática mediada por el VHC así como en la de otras hepatopatías crónicas de diversas etiologías. Cuanto más amplio y detallado sea nuestro conocimiento de las alteraciones moleculares implicadas en la patogenia de los trastornos hepáticos relacionados con la obesidad, mayor será la probabilidad de identificar potenciales dianas que puedan ser útiles para el diseño de nuevas estrategias para su prevención y su tratamiento. En cualquier caso, independientemente de que se disponga de un tratamiento farmacológico eficaz, el tratamiento de los pacientes obesos con una enfermedad hepática asociada debería estar enfocado por un equipo multidisciplinario (en el que se incluyan profesionales expertos en nutrición, psicólogos y fisioterapeutas) con el fin de motivar a estos pacientes para que adopten un estilo de vida más saludable, disminuyan el exceso de nutrientes hipercalóricos y aumenten el ejercicio físico regular y aeróbico. Estas medidas deberían promoverse en la sociedad por parte de las autoridades sanitarias con el objetivo de frenar la epidemia del siglo XXI: la obesidad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiación

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

## Bibliografía

- Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol.* 2006;35:93–9.
- Low S, Chin MC, Deurenberg-Yap M. Review on epidemia of obesity. *Ann Acad Med Singapore.* 2009;38:57–65.
- World Health Organisation. Fact sheet: Obesity and overweight. [consultado 11/6/2008]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html>.
- Bellentani S, Saccoccio 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.
- 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.
- Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:138–43.
- 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.
- Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J, Egawa I, Sawa T, Hazama H, et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: Incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:1098–105.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:960–7.
- Marchesini G, Avagnina S, Barantani EG, Ciccarone AM, Corica F, Dall'Aglio E, et al. Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:333–9.
- Ioannou GN, Weiss NS, Kowdley KV, Dominitz JA. Is obesity a risk factor for cirrhosis-related death or hospitalization? A population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2003;125:1053–9.
- Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625–38.
- Yang S, Lin HZ, Hwang J, Chacko VP, Diehl AM. Hepatic hyperplasia in noncirrhotic fatty livers: Is obesity-related hepatic steatosis a premalignant condition? *Cancer Res.* 2001;61:5016–23.
- Marchesini G, Moscatello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:574–80.
- 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.
- García-Monzón C, Martín-Pérez E, Lo Iacono L, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors associated with obesity. *J Hepatol.* 2000;33:716–24.
- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* 2001;121:91–100.
- Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol.* 2006;45:600–6.
- 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.
- 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.
- Patel AA, Torres DM, Harrison SA. Effect of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:970–4.
- Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2003;38:257–65.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespeneheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology.* 1999;29:664–9.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2002;123:134–40.
- Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology.* 2002;35:1485–93.
- Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow-up study. *Hepatology.* 1995;22:1714–9.
- 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.
- Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005;42:132–8.
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.* 2006;44:865–73.
- Day CP, James OLW. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998;114:842–5.
- 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.
- Wahren J, Sato Y, Ostman J, Hagenfeldt L, Felig P. Turnover and splanchnic metabolism of free fatty acids and ketones in insulin-dependent diabetics at rest and in response to exercise. *J Clin Invest.* 1984;73:1367–76.
- Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004;114:147–52.
- Ide T, Shimano H, Yahagi N, Matsuzaka T, Nakakuki M, Yamamoto T, et al. SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver. *Nat Cell Biol.* 2004;6:351–7.
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963;1:785–9.

39. 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.
40. 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.
41. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: Possible role in insulin resistance. *Science*. 2003;300:1140–2.
42. 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 USA*. 2000;97:1444–9.
43. McGarry JD, Mannaerts GP, Foster DW. A possible role for malonyl-CoA in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis. *J Clin Invest*. 1977;60:265–70.
44. Bocher V, Pineda-Torra I, Fruchart JC, Staels B. PPARs: Transcription factors controlling lipid and lipoprotein metabolism. *Ann NY Acad Sci*. 2002;967:7–18.
45. Ameen C, Edvardsson U, Ljungberg A, Asp L, Akerblad P, Tuneld A, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha increases the expression and activity of microsomal triglyceride transfer protein in the liver. *J Biol Chem*. 2005;280:1224–9.
46. Linden D, Lindberg K, Oscarsson J, Claesson C, Asp L, Li L, et al. Influence of peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists on the intracellular turnover and secretion of apolipoprotein (Apo) B-100 and ApoB-48. *J Biol Chem*. 2002;277:23044–53.
47. Yu J, Ip E, De la Peña A, Hou JY, Sessa J, Pera N, et al. COX-2 induction in mice with experimental nutritional steatohepatitis: Role as pro-inflammatory mediator. *Hepatology*. 2006;43:826–36.
48. Verdi H, Koytak ES, Onder O, Ergul AA, Cinar K, Dilman R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha L162V polymorphism in nonalcoholic steatohepatitis and genotype 1 hepatitis C virus-related liver steatosis. *J Investig Med*. 2005;53:353–9.
49. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*. 1994;79:1147–56.
50. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Murakami K, Motojima K, Kameda K, et al. The mechanism by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) deficiency and PPARgamma agonist improve insulin resistance. *J Biol Chem*. 2001;276:41245–54.
51. Edvardsson U, Bergstrom M, Alexandersson M, Bamberg K, Ljung B, Dahllof B. Rosiglitazone (BRL49653), a PPARgamma-selective agonist, causes peroxisome proliferator-like liver effects in obese mice. *J Lipid Res*. 1999;40:1177–84.
52. Chao L, Marcus-Samuels B, Mason MM, Moitra J, Vinson C, Arioglu E, et al. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J Clin Invest*. 2000;106:1221–8.
53. 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.
54. Chisholm JW, Hong J, Mills SA, Lawn RM. The LXR ligand T0901317 induces severe lipogenesis in the db/db diabetic mouse. *J Lipid Res*. 2003;44:2039–48.
55. Yoshikawa T, Ide T, Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Matsuzaka T, et al. Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and liver X receptor (LXR) in nutritional regulation of fatty acid metabolism. I. PPARs suppress sterol regulatory element binding protein-1c promoter through inhibition of LXR signaling. *Mol Endocrinol*. 2003;17:1240–54.
56. Ide T, Shimano H, Yoshikawa T, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Matsuzaka T, et al. Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and liver X receptor (LXR) in nutritional regulation of fatty acid metabolism. II. LXRs suppress lipid degradation gene promoters through inhibition of PPAR signaling. *Mol Endocrinol*. 2003;17:1255–67.
57. Hardie DG. Minireview: The AMP-activated protein kinase cascade: The key sensor of cellular energy status. *Endocrinology*. 2003;144:5179–83.
58. Cohen P, Miyazaki M, Socci ND, Hagge-Greenberg A, Liedtke W, Soukas AA, et al. Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science*. 2002;297:240–3.
59. Ntambi JM, Miyazaki M, Stoehr JP, Lan H, Kendzierski CM, Yandell BS, et al. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:11482–6.
60. Dobrzyn P, Dobrzyn A, Miyazaki M, Cohen P, Asilmaz E, Hardie DG, et al. Stearoyl-CoA desaturase-1 deficiency increases fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in liver. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:6409–14.
61. Hardie DG, Scott JW, Pan DA, Hudson ER. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett*. 2003;546:113–20.
62. Kawaguchi T, Takenoshita M, Kabashima T, Uyeda K. Glucose and cAMP regulate the L-type pyruvate kinase gene by phosphorylation/dephosphorylation of the carbohydrate response element binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:13710–5.
63. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108:1167–74.
64. Fryer LG, Parbu-Patel A, Carling D. The antidiabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem*. 2002;277:25226–32.
65. Saha AK, Avilucea PR, Ye JM, Assifi MM, Kraegen EW, Ruderman NB. Pioglitazone treatment activates AMP-activated protein kinase in rat liver and adipose tissue in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;314:580–5.
66. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2001;358:893–4.
67. 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;38:1006–17.
68. 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.
69. Day CP. Natural history of NAFLD: Remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005;129:375–8.
70. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Tanai M, Burgart LJ, Lindor KD, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2003;125:437–43.
71. Pessayre D, Bearson A, Fromenty B, Mansour A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2001;21:57–69.
72. Albano E, Mottaran E, Vidali M, Reale E, Saksena S, Occhino G, et al. Immune response towards lipid peroxidation products as a predictor of progression of non-alcoholic fatty liver disease to advanced fibrosis. *Gut*. 2005;54:987–93.
73. Cortez-Pinto H, Carneiro de Moura M, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: From cell biology to clinical practice. *J Hepatol*. 2006;44:197–208.
74. Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Sola S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of

- nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1708–17.
75. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, Bell DR, González FJ, Robertson GR. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest.* 2000;105:1067–75.
  76. Emery MG, Fisher JM, Chien JY, Kharasch ED, Dellinger EP, Kowdley KV, et al. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2003;38:428–35.
  77. Seki S, Kitada T, Yamada T, Sakaguchi H, Nakatani K, Wakasa K. In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver diseases. *J Hepatol.* 2002;37:56–62.
  78. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002;16:663–78.
  79. Reddy JK. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. III. Peroxisomal beta-oxidation, PPAR alpha, and steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281:G1333–99.
  80. Ip E, Farrell GC, Robertson G, Hall P, Kirsch R, Leclercq IA. Central role of PPARalpha-dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology.* 2003;38:123–32.
  81. Pessayre D, Fromenty B. NASH: A mitochondrial disease. *J Hepatol.* 2005;42:928–40.
  82. Fan CY, Pan J, Usuda N, Yeldandi AV, Rao MS, Reddy JK. Steatohepatitis, spontaneous peroxisome proliferation and liver tumors in mice lacking peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase. Implications for peroxisome proliferator-activated receptor alpha natural ligand metabolism. *J Biol Chem.* 1998;273:15639–45.
  83. Laurent A, Nicco C, Tran van Nhieu J, Borderie D, Chereau C, Conti F, et al. Pivotal role of superoxide anion and beneficial effect of antioxidant molecules in murine steatohepatitis. *Hepatology.* 2004;39:1277–85.
  84. Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, Iezzoni JC, Hespeneheide EE, Parks JK, et al. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 1999;31:430–4.
  85. 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.
  86. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2005;54:303–6.
  87. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li Z-W, Lond JM, et al. IKK- $\beta$  links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med.* 2005;11:191–8.
  88. Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Díaz E, et al. Gene expression of TNF alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in non-alcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology.* 2001;34:1158–63.
  89. 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.
  90. De la Peña A, Leclercq IA, Field J, George J, Jones B, Hou HY, et al. NF-kappaB activation, rather than TNF, mediates hepatic inflammation in a murine dietary model of steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2005;129:1663–74.
  91. Deng Q-G, She H, Cheng J, French S, Koop D, Xiong S, et al. Steatohepatitis induced by intragastric overfeeding in mice. *Hepatology.* 2005;42:905–14.
  92. Nagai H, Matsumaru K, Feng G, Kaplowitz N. Reduced glutathione depletion causes necrosis and sensitization to tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cultured mouse hepatocytes. *Hepatology.* 2002;36:55–64.
  93. Colell A, García-Ruiz C, Miranda M, Ardite E, Mari M, Morales A, et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. *Gastroenterology.* 1998;115:1541–51.
  94. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- $\alpha$  expression via a lysosomal pathway. *Hepatology.* 2004;40:185–94.
  95. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummings AJ. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2001;48:206–11.
  96. Ron D. Translational control in the endoplasmic reticulum stress response. *J Clin Invest.* 2002;110:1383–8.
  97. Hidvegi T, Schmidt B, Hale P, Perlmutter DH. Accumulation of mutant  $\alpha_1$ ATZ in the ER activates caspases -4 and -12, NF- $\kappa$ B and BAP31 but not the unfolded protein response. *J Biol Chem.* 2005;280:39002–15.
  98. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee A-H, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and Type 2 diabetes. *Science.* 2004;306:457–61.
  99. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology.* 2006;130:207–10.
  100. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: Relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci.* 2005;330:280–9.
  101. Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, DePaoli AM, Premkumar A, et al. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology.* 2005;41:753–60.
  102. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature.* 1999;401:73–6.
  103. Chitturi S, Farrell GC, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: A manifestation of lipotoxicity? *Hepatology.* 2002;36:403–9.
  104. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, Adams LM, Lindor KD, Jensen MD. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2004;41:943–9.
  105. Sahai A, Malladi P, Melin-Aldana H, Green RM, Whittington PF. Upregulation of osteopontin expression is involved in the development of non alcoholic steatohepatitis in a dietary murine model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287:264–73.
  106. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de lasio 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.
  107. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2005;54:117–21.
  108. 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.
  109. 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.
  110. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423:762–9.
  111. Diehl AM. Lessons from animal models of NASH. *Hepatol Res.* 2005;33:138–44.
  112. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, Freed PW, Westcott JY, Henson PM. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through

- autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J Clin Invest.* 1998;101:890-8.
113. Canbay A, Taimr P, Torok N, Higuchi H, Friedman S, Gores GJ. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. *Lab invest.* 2003;83:655-63.
  114. Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol.* 2002;37:206-13.
  115. Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, Yang L, Paik YH, Lindquist J, et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest.* 2003;112:1383-94.
  116. Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Li Z, et al. Norepinephrine induces hepatic fibrogenesis in leptin deficient ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;308:284-92.
  117. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: A potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2001;34:738-44.
  118. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: Mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology.* 2004;126:586-97.
  119. Ramalho F. Hepatitis C virus infection and liver steatosis. *Antiviral Res.* 2003;60:125-7.
  120. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: Relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology.* 2002;36:729-36.
  121. Negro F. Hepatitis C virus and liver steatosis: Is it the virus? Yes it is, but not always. *Hepatology.* 2002;36:1050-2.
  122. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology.* 1999;29:1215-9.
  123. Adinolfi LE, Utili R, Ruggiero G. Body composition and hepatic steatosis precursors of fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 1999;30:1530-1.
  124. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Zafrani ES, Pawlotsky JM, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut.* 2003;52:288-92.
  125. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: A meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology.* 2006;130:1346-62.
  126. Jonsson JR, Barrie HD, O'Rourke P, Clouston AD, Powell EE. Obesity and steatosis influence serum and hepatic inflammatory markers in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2008;48:80-7.
  127. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:639-44.
  128. Romero-Gómez M, Del Mar Vitoria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005;128:636-41.