

Obesidad y esteatohepatitis. Aspectos histológicos

Raúl Pichardo-Bahena,* Francisco José Paz-Gómez,* Eréndira Georgina Estrada-Villaseñor*

Resumen

El concepto arcaico de considerar al tejido adiposo como un reservorio pasivo para el depósito de energía no es válido en la actualidad debido a que se ha demostrado que es un órgano endocrino esencial y altamente metabólico que no responde únicamente a señales aferentes de sistemas hormonales tradicionales y del sistema nervioso central, sino que también expresa y secreta factores con funciones endocrinas importantes. Estos factores incluyen leptina y otras citocinas. El tejido adiposo es también el sitio más importante en el metabolismo de esteroides sexuales y glucocorticoides. Su importante función endocrina se demuestra por las consecuencias metabólicas adversas asociadas a su exceso como a su deficiencia. El exceso de tejido adiposo principalmente en el compartimiento visceral se asocia a resistencia a la insulina, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensión arterial y estados protrombóticos y pro inflamatorios. El hígado es uno de los órganos directamente afectados mediante mecanismos que involucran la activación de las vías de apoptosis por medio del factor de necrosis tumoral- α y activación de caspasas además del aumento de la formación de especies reactivas de oxígeno por activación del estrés oxidativo y cadenas enzimáticas como las que involucran el citocromo P450, CYP2E1 y CYP3A4 causando un espectro de lesiones que van desde un síndrome metabólico de hígado graso no relacionado a alcohol, esteatohepatitis no alcohólica con o sin fibrosis hasta cirrosis hepática. Esta revisión presenta un panorama de las funciones endocrinas del tejido adiposo y su influencia en los mecanismos asociados al daño hepático.

Palabras clave: obesidad, esteatohepatitis, hígado.

Summary

The traditional concept of adipose tissue as a passive reservoir for energy storage is no longer valid because it has been demonstrated that adipose tissue is a complex, essential, and highly active metabolic and endocrine organ that not only responds to afferent signals from traditional hormone systems and the central nervous system (CNS), but also expresses and secretes factors with important endocrine functions. These factors include leptin and other cytokines. Adipose tissue is also a major site for metabolism of sex steroids and glucocorticoids. The important endocrine function of adipose tissue is emphasized by adverse metabolic consequences of both adipose tissue excess and deficiency. Adipose tissue excess, particularly in visceral compartment, is associated with insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia, hypertension, and prothrombotic and proinflammatory states. Liver is one of the principal targets of lipid-associated damage by mechanisms that involve apoptosis activation by source of tumoral necrosis factor- α and caspase activation and liberation of oxygen-reactive species by oxidative stress and enzymatic chains such as P450, CYP2E1, and CYP3A4, resulting in a continuum involving non alcohol-related fatty liver, non-alcoholic steatohepatitis with or without fibrosis, and liver cirrhosis. This work presents an overview of endocrine functions of adipose tissue and its influence on mechanisms of liver damage.

Key words: Obesity, Steatohepatitis, Liver.

* Departamento de Anatomía Patológica de Medicina Sur.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Raúl Pichardo-Bahena, dirección: Fundación Clínica SurPuente de Piedra 150, col. Toriello Guerra, Tlalpan, C. P. 14650. México D. F. Correo electrónico.: rpichardo@medicasur.org.mx

Las células grasas o adipocitos se encuentran en forma aislada o en pequeños grupos en el tejido conectivo laxo y cuando se encuentran organizadas en lobulillos se les denomina tejido adiposo.

Morfológicamente los adipocitos se dividen en dos tipos, el tejido adiposo pardo y blanco, (Foto 1).

El tejido adiposo pardo o fetal se encuentra en el ser humano en etapas tempranas del desarrollo, aparece en la etapa embrionaria y continúa hasta meses después del nacimiento. El color está condicionado por una red capilar fina y por la presencia de abundantes mitocondrias. El tejido adiposo pardo tiene utilidad como fuente de carbohidratos y en la síntesis de agua, (Figura 1).

El tejido adiposo blanco se encuentra normalmente en el hombre adulto. Su color puede variar a amarillo dependiendo de la concentración de carotenos. Los adipocitos son células que contienen lípidos en el citoplasma, por lo que con el procesamiento del tejido y teñido con H&E tienen aspecto vacío. El citoplasma es delgado y el núcleo es rechazado y comprimido hacia la periferia (Figura 2). El tejido adiposo blanco constituye en forma normal 15-20% de peso corporal de hombres adultos y de 20-25% del peso de mujeres adultas. Interviene fundamentalmente en la captación, síntesis, almacenamiento y movilización de lípidos neutros.

La absorción de los ácidos grasos en el tubo digestivo, ingeridos en la dieta, en forma inicial entran en contacto con una lipasa pancreática y a su vez con la bilis que emulsiona las grasas. La mayor parte de los lípidos ingeridos se convierte en el intestino en ácidos grasos y glicerol, 30% son convertidos en monoglicéridos. Éstos últimos son absorbidos con rapidez por las células epiteliales de revestimiento. En el citoplasma de las células se combinan con ácidos grasos y forman nuevamente triglicéridos. La grasa de neoformación aparece como gotas submicroscópicas rodeadas de proteínas, denominadas quilomicrones. Los quilomicrones abandonan a las células epiteliales en la porción basal y penetran a los capilares linfáticos y finalmente entran a la circulación general. Los quilomicrones localizados en las zonas más periféricas de los capilares, entran en contacto con una lipasa liberada por las células endoteliales, la lipoproteína lipasa.¹ Nuevamente se convierten en ácidos grasos y glicerol.²

Las grasas intracitoplasmáticas recién formadas tienen aspecto semejante al de los quilomicrones, pero no están rodeadas de proteínas, sino de una membrana limitante rica en electrones, éstos son llamados liposomas que se unen y forman gotas de grasa.

Otra fuente de formación de lípidos es a través de residuos del metabolismo de los carbohidratos y aminoácidos, que son convertidos en ácidos grasos de cadena larga.

La liberación de ácidos grasos a partir de los adipocitos se lleva a cabo a través de la interacción con la lipasa de triglicéridos, que en condiciones de reposo se encuentra inactiva. Es activada por la interacción con hormonas lipolíticas, como por ejemplo la adrenalina o la noradrenalina, sobre su receptor específico en la superficie de la célula, con activación del adenosil monofosfato cíclico (AMPc) y la activación final de la lipasa tisular.

Diferentes hormonas tienen acción directa sobre el metabolismo de los lípidos del tejido adiposo. Las dos hormonas que tienen una acción directa sobre el metabolismo del tejido adiposo son la insulina y la adrenalina.³

La insulina entra en contacto con receptores específicos de los adipocitos y regulan la capacidad de almacenar energía, a través de un segundo mensajero, el AMPc.⁴

Cinco subtipos de adrenorreceptores están involucrados en la regulación adrenérgica del tejido adiposo blanco y pardo. Sus efectos en la producción AMPc y la respuesta celular relacionada con el mismo están mediados a través de la actividad de la adenilil ciclase, al estimular los receptores β -1, β -2 y β -3 e inhibición de los receptores α -2. La activación de los adrenorreceptores α -1 estimula la actividad de la fosfoinositidasa C, llevando a la formación de inositol 1, 4, 5-trifosfato y diacilglicerol. Con la consecuente movilización intracelular del Ca^{2+} almacenado y la activación de la proteínasa, y finalmente iniciar la respuesta celular. El equilibrio entre los varios subtipos de adrenorreceptores es el punto de regulación que determina el efecto final de las aminas fisiológicas en el adipocito, tanto *in vitro* como *in vivo*. Hay grandes diferencias entre la grasa blanca y la grasa parda, en cuanto a la distribución de adrenorreceptores y su importancia en el control de la célula adiposa. Hay regulación heteróloga de los β -adrenorreceptores reportada con glucocorticoides, mientras que las hormonas sexuales esteroideas muestran regulación por la expresión de α -2-adrenorreceptores (andrógenos) y la alteración de la actividad de la adenilil ciclase por los estrógenos.⁵

Los glucocorticoides y la hormona del crecimiento tienen un profundo efecto en la composición corporal, inclusive en la proporción de tejido adiposo.⁶⁻⁸ Los glucocorticoides favorecen la acumulación de lípidos, al menos parcialmente por la estimulación de la activación de la lipoproteína lipasa.⁹ Los efectos de los glucocorticoides en cuanto a la movilización de los lípidos es aún controversial, en algunos estudios *in vivos* sugieren que no tienen efecto o estimulan la lipólisis^{10,11} mientras hay otros que demostraron lo contrario.¹²

La hormona del crecimiento reduce la cantidad de tejido adiposo e incrementa la liberación de ácidos grasos.¹³

Tradicionalmente se consideró que el papel fundamental de los adipocitos fue el de almacenar energía, los ácidos grasos se liberarían cuando los requerimientos energéticos lo requirieran.



Foto 1. Tipos de tejido adiposo. Foto A. Grasa parda. Adipositos con citoplasma finamente granular uni o multivacuolado. Foto B. Tejido adiposo maduro, con células que tienen bien definido los contornos citoplasmáticos con los núcleos rechazados hacia la periferia. El citoplasma es ópticamente claro debido a que por la forma de inclusión en parafina los lípidos son disueltos. Foto C. Tinción de rojo oleoso en grasa parda. Las gotas de lípidos adquieren la coloración rojo ladrillo.

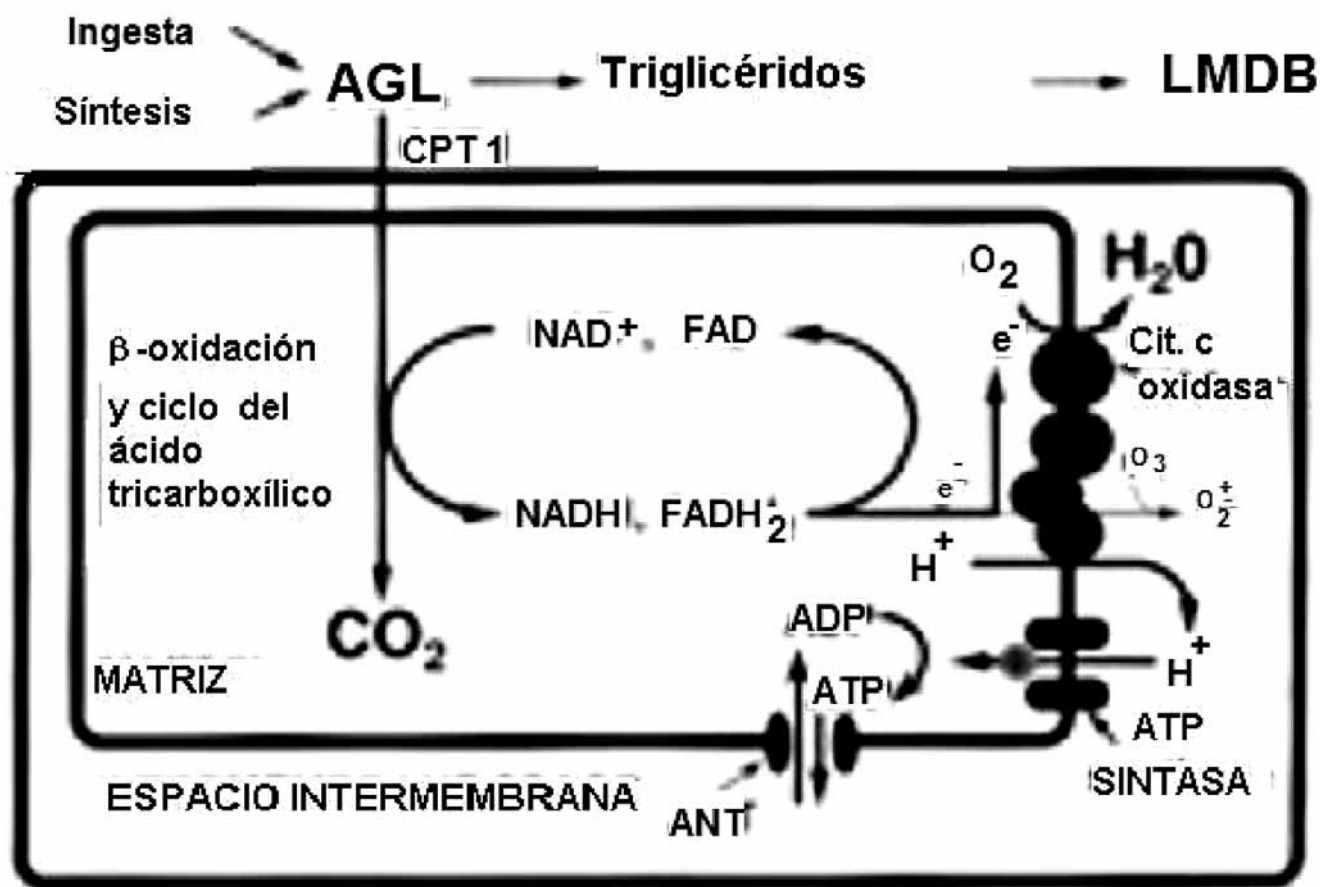


Figura 1. Papel de la mitocondria en el metabolismo de lípidos y producción de energía. Los ácidos grasos libres (AGL) son tomados de la ingesta, así como sintetizados *in situ*, son oxidados en la mitocondria, convertidos y secretados en triglicéridos o lipoproteínas de muy baja densidad (LMDB). La carnitina-palmitoiltransferasa uno (CPT 1) modula la absorción y oxidación de AGL de cadena larga. La oxidación y el ciclo del ácido tricarboxílico oxidan AGL en CO_2 y la generan NADH y FADH_2 que transfieren electrones en la cadena respiratoria. Parte de esos electrones forman el anión superóxido y otros ERO, muchos electrones migran hacia el citocromo c oxidasa, donde se combinan con el oxígeno y protones para formar agua. Durante la transferencia de electrones en la cadena respiratoria, los protones son bombeados de la matriz mitocondrial dentro del espacio intermembranoso. En la presencia de ADP los protones reingresan a la matriz a través de la ATP sintasa y de la energía liberada de la fosforilación del ADP en ATP. El ATP es liberado por la adenil nucleotidil translocas (ANT) en intercambio del ADP del citosol. (Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. Semin Liver Dis 2001;21:57–69).

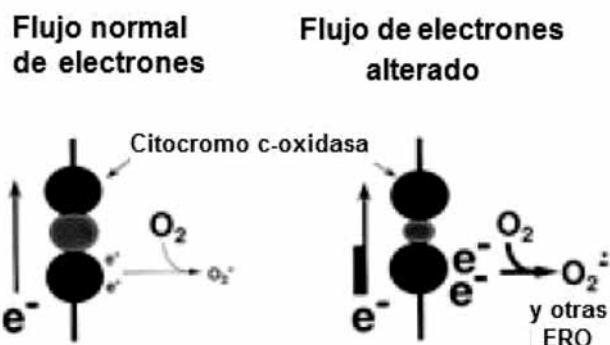


Figura 2. Bloqueo parcial del flujo de electrones incrementados en la formación de ERO en la mitocondria. Un bloqueo parcial o casi total en el flujo de electrones en algún paso de la cadena respiratoria causa disminución de los componentes de la cadena respiratoria localizados contracorriente e incrementa la formación de ERO, aún si el flujo final de electrones al citocromo c oxidasa no tiene cambios o decrece mínimamente. (Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:57–69).

El papel metabólico del tejido adiposo adulto, tejido adiposo blanco, es complejo. Este tejido es necesario para la homeostasis de la glucosa y en los procesos inflamatorios.¹⁴ Un cambio importante en cuanto al concepto adinámico de los adipocitos, fue el descubrimiento de la leptina, esta hormona es producida por los adipocitos blancos, lo que le confiere a este tejido propiedades endocrinas.¹⁵

Los niveles de leptina son una señal importante que provee la información al sistema nervioso central de la energía almacenada en el tejido adiposo. La leptina también regula una amplia variedad de procesos fisiológicos, entre ellos el peso corporal.¹⁶ No se conoce realmente el mecanismo por el cual los adipocitos cuantifican la cantidad de energía almacenada. La vía metabólica de las hexosaminas ha sido propuesta como el mecanismo por el cual las células censan la entrada de nutrientes, particularmente la glucosa.¹⁷ Recientemente esta vía se ha sugerido que regula la leptina sérica en ratas,¹⁸ por lo que se ha propuesto que los productos terminales de la biosíntesis de hexosamina (UDP-N-acetilglucosamina), pueda ligar el flujo de glucosa dentro de los adipocitos con la síntesis y liberación de leptina. Algunas evidencias sugieren que la glucosa es un determinante importante de la producción de leptina.

La leptina sérica humana se eleva por hiperglicemia euglicémica prolongada (9 horas).^{19,20} Transitoriamente después de comer hay una reducción de leptina sérica, este efecto puede ser atenuado por la infusión de glucosa.²¹

Estas observaciones sugieren que el metabolismo de

la glucosa regula la producción de leptina en los adipocitos, este efecto puede ser mediado por la biosíntesis de la hexosamina. El primer paso en la síntesis de UDP-N-acetilglucosamina es catalizado por la glutamina: fructuosa-6-fosfato aminotransferasa (GAFT), la que transfiere el grupo amino de la glutamina a la fructuosa-6-fosfato, formando la glucosamino-6-fosfato. Otros pasos enzimáticos no regulados llevan a la formación de UDP-N-acetilglucosamina. Aproximadamente 2–3% de la glucosa ingerida entra la vía biosintética de la hexosamina. Esta vía metabólica puede estar implicada en el desarrollo de resistencia a la insulina en el músculo esquelético humano,²² recientemente se ha descrito que la expresión del gen *ob* está incrementado en el tejido adiposo.²³

Además de la leptina los adipocitos secretan diferentes proteínas, mismas que se listan en el cuadro I.

Las proteínas secretadas son citosina inflamatorias, otras están involucradas en el metabolismo de lípidos, en la hemostasis o en el sistema del complemento. El efecto de estas proteínas puede ser autocrino o paracrino.

La metalotioneína es una proteína que se une a metales en respuesta al estrés y puede tener un papel antioxidativo. La resistina es un factor específico del tejido adiposo que induce la resistencia a la insulina, ligado a la diabetes y obesidad.²⁴

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) puede reducir la cantidad de tejido adiposo, debido a su capacidad de inhibir la diferenciación de adipocitos, inhibir la lipogénesis²⁵ y estimular la lipólisis e inducir la apoptosis.²⁶ Los niveles plasmáticos y la producción de TNF- α están incrementados en la obesidad,²⁷ pero a pesar de esto la hipertrofia del tejido adiposo persiste, lo que sugiere que los efectos hormonales de la obesidad pueden modificar los efectos del TNF- α y llevar a la resistencia hacia el.²⁸ El TNF- α regula en forma positiva a la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa enzima 1, que es la responsable de la generación de cortisol a través de la cortisona inactiva,²⁹ una enzima presente en el tejido adiposo y elevada en la obesidad central. En los preadipocitos y adipocitos maduros, existen dos receptores

Cuadro I. Proteínas secretadas por los adipocitos.

Angiotensinógeno
Adipsina
Proteína estimulante de acetilación
Proteína de unión del retinol
Factor de necrosis tumoral
Interleucina 6
Plasminógeno activador del inhibidor –1 y del factor tisular
Factor inductor del apetito
Factor relacionado con fibrinógeno – angiopoietina
Metalotioneína
Resistina

Cuadro II. Propuesta de estadio y grado en esteatohepatitis no relacionada con alcohol.

Grado 1,	Leve
	Esteatosis: predominantemente macrovesicular, límites desde 33% hasta 66% de los lobulillos
	Degeneración balonoide: observada ocasionalmente; zona 3
	Inflamación lobular: inflamación escasa, leve aguda (polimorfos) y crónica (células mononucleares)
	Inflamación portal: nula o leve
Grado 2,	Moderada
	Esteatosis: cualquier grado, usualmente macrovesicular y microvesicular
	Balonoide: usualmente en zona 3
	Inflamación lobular: polimorfos pueden estar asociados con hepatocitos balonoides,
y/o	
	Fibrosis pericelular, +/- inflamación crónica leve
	Inflamación portal: nula, leve o moderada
Grado 3,	Severa (esteatohepatitis evidente)
	Esteatosis: usualmente > 66% (zona 3 o panacinar); comúnmente esteatosis mixta
	Balonoide: predominantemente zona 3; notable
	Inflamación lobular: inflamación escasa aguda y crónica; polimorfos pueden estar concentrados en la zona 3, áreas balonoides y fibrosis perisinusoidal
	Inflamación portal: leve o moderada
Estadio	(requiere tricómico de Masson o tinción equivalente):
	Estadio 1: zona 3 perivenular, perisinusoidal, o fibrosis pericelular, focal o extenso
	Estadio 2: estadio 1 más fibrosis portal focal o extensa
	Estadio 3: fibrosis en puentes, focal o extensa
	Estadio 4: cirrosis con o sin fibrosis perisinusoidal residual

de $\text{TNF-}\alpha$, el p55 y p80. El $\text{TNF-}\alpha$ induce la apoptosis al activar a los ejecutores, como la enzima convertidora de $\text{IL-1}\beta$ (ICE) y a las proteasas de cisteína semejantes a ICE, las denominadas caspasas. ICE escinde a la pro $\text{IL-1}\beta$ de 33 Kd y la convierte en una $\text{IL-1}\beta$ de 17.5 Kd, biológicamente activa.³⁰ La sobre expresión de ICE produce apoptosis.³¹

Los retos claves en el estudio del tejido adiposo son encontrar los sitios acción de las proteínas secretadas, para así establecer la función de cada proteína y evaluar las consecuencias patofisiológicas de los cambios en la producción estas proteínas como en la obesidad, alimentación y caquexia. Hay evidencias de que las alteraciones en algunos de los factores de adipocitos y complicaciones metabólicas y cardiovasculares están relacionadas con la inhibición del activador de plasminógeno tisular I.^{32,33} Por lo que el papel del adiposito como simple almacenador de grasas ha quedado en el pasado, para convertirse en un órgano secretor y endocrino.

En el síndrome metabólico todas estas formas fisiológicas de control del contenido, así como de la cantidad y tamaño de los adipocitos, la diferenciación de preadipocitos a adipocitos, distribución de lípidos, su acumulación fuera de los adipocitos está alterada. El síndrome metabólico entendido como obesidad central, esteatosis, hipertensión, dislipidemia e intolerancia a la glucosa.^{34,35}

El síndrome metabólico corresponden a un espectro de lesiones constituidas por el hígado graso no relacionado con alcohol (HGNA) o esteatosis hasta el desarrollo de esteatohepatitis. En el HGNA está caracterizado por esteatosis sin estar acompañado de infiltrado inflamatorio. La esteatosis puede ser macro o microvesicular. En la esteatohepatitis (EH) además se acompaña de infiltrado inflamatorio agudo y crónico con variación en la intensidad y el daño hepatocelular. El daño hepático se presenta en la zona 3 o perivenular. Además puede acompañarse de fibrosis en diferentes grados, hasta llegar a un verdadero remodelamiento del parénquima hepático con la formación de nódulos de regeneración, específicamente de cirrosis, y en ocasiones los sujetos pueden presentarse al momento del diagnóstico como cirróticos.³⁶ Se ha reportado en la literatura que casi 50% de los sujetos con HE desarrolla fibrosis, 15% cirrosis y 3% progresan hasta la falla hepática terminal, que requerirán de trasplante hepático. (Foto 2).³⁷

No fue hasta 1999 cuando Brunt y colaboradores³⁸ propusieron una clasificación histológica para evaluar la esteatosis, cantidad y distribución, el grado y el estadio del daño hepático en la esteatohepatitis. Esta clasificación evalúa la presencia de inflamación, su distribución e intensidad, el tipo de inflamación aguda y crónica, así como la fibrosis, (Cuadro II).

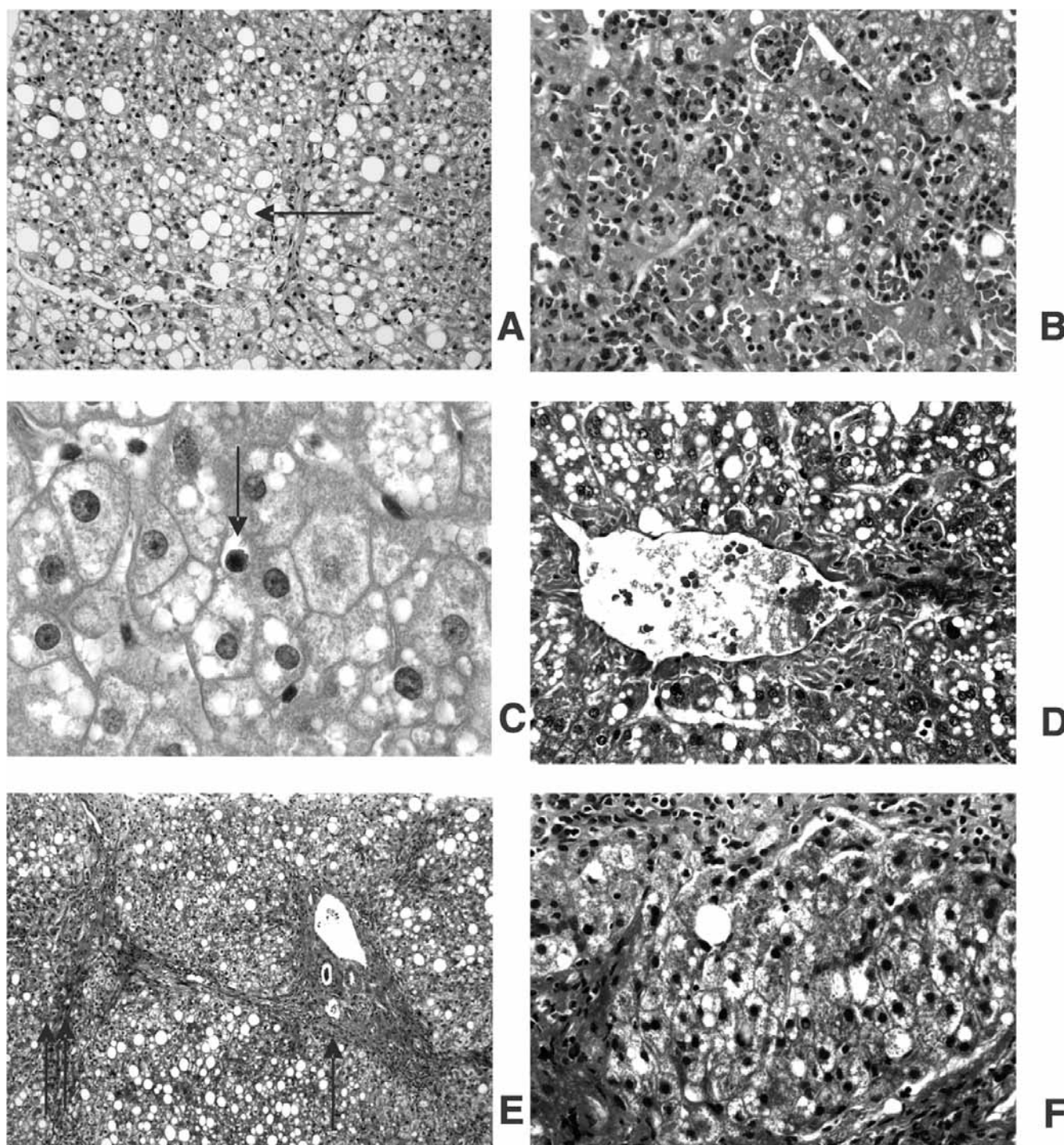


Foto 2. Espectro morfológico del hígado graso no relacionado con alcohol. En la foto A. (H&E, 20x) Se identifica el parénquima hepático con gotas de lípidos que corresponde a esteatosis grado 3. Las gotas de lípidos son macro y microvesiculares (flecha). Foto B. (H&E, 40x) Además de la estosis hay abundante infiltrado por polimorfonucleares con daño citopático a los hepatocitos. Foto C. (H&E, 100x) El daño hepatocelular puede estar caracterizado por hepatocitos en apoptosis que se puede apreciar como la célula del centro con citoplasma eosinófilo intenso, contraído, con núcleo hiper cromático rechazado hacia la periferia (flecha). Foto D. (Masson 40x) Fibrosis en la periferia de la vena central así como intersticial, la fibrosis se observa de color azul y el parénquima hepático magenta. Foto E. (Masson 4x) La fibrosis pericentral e intersticial (doble flecha) se extiende hacia el espacio porta (flecha) conformando fibrosis porto-central. Foto F (Masson 40x) Hay formación de nódulos de regeneración caracterizados por fibrosis que rodea grupos de hepatocitos llevando a un remodelamiento del parénquima hepático

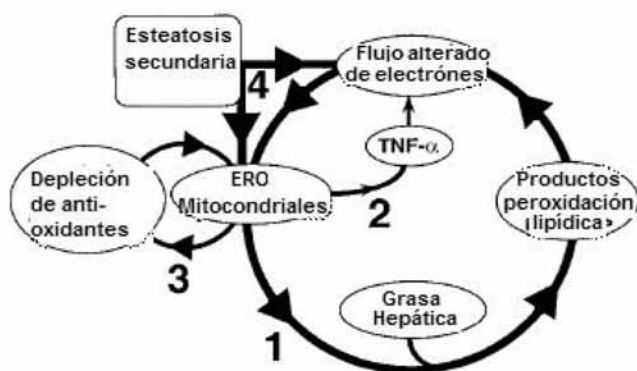


Figura 3. Posible papel de las ERO mitocondriales en la esteatohepatitis.¹ La formación basal de ERO puede resultar en la oxidación de los depósitos grasos hepáticos causando la peroxidación lipídica, que altera al ADN mitocondrial y polipéptidos respiratorios, así parcialmente altera la transferencia de electrones a través de la cadena respiratoria, e incrementa la formación de ERO mitocondriales.² ERO induce al TNF- α , el cual también altera el flujo de electrones a través de la cadena respiratoria.³ ERO y la peroxidación lipídica pueden repletar los antioxidantes hepáticos, condicionando una mayor acumulación de ERO.⁴ En la esteatosis secundaria las situaciones aún son peores como causa de la enfermedad misma, incrementa la formación de ERO directamente o por la alteración en el flujo de electrones en la cadena respiratoria. (Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:57–69).

Si bien el síndrome metabólico es posible diagnosticarlo por diferentes métodos como pruebas de tolerancia a la glucosa, diámetro abdominal y de la muñeca, índice de masa corporal, pruebas de funcionamiento hepático, lípidos séricos y con la utilización de ultrasonido hepático para identificar la esteatosis, la biopsia hepática es el método de elección para la identificación de fibrosis, grado de esteatosis, presencia de infiltrado inflamatorio y de la complicación más importante que es la cirrosis.³⁹

El proceso por el que se inicia la respuesta inflamatoria no está bien dilucidado, se ha propuesto la interacción con el huésped con factores como la resistencia a la insulina, hiperinsulinismo condicionados por la obesidad.⁴⁰

Dentro de los factores importantes se encuentra el daño mitocondrial así como la liberación de citoquinas, en este proceso el estrés oxidativo tiene un papel importante en el que está incrementado la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) o la aumentando la peroxidación lipídica. La principal fuente de ERO y la peroxidación lipídica es la mitocondria, (Figura 1).⁴¹ El incremento en la producción de ERO puede ser la respuesta al incremento en la disponibilidad de ácidos grasos libres, debido a la resistencia de la insulina y la obesidad, compensado por el aumento en la β -oxidación. El aumento de los productos de la peroxidación lipídica

altera el ADN mitocondrial, que reacciona con las proteínas mitocondriales que inhiben la transferencia de electrones a través de la cadena respiratoria (Figura 2). Otras estructuras involucradas en la EH son el citocromo P450, enzimas como CYP2E1 y CYP3A4.⁴²

Una de las citoquinas más importantemente estudiadas en el HGNA es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). (Figura 3) El TNF- α estimula la producción de citoquinas que reclutan células inflamatorias, induce la muerte hepatocelular e inicial la respuesta de cicatrización. Además la producción anormal de citoquinas puede afectar la función de los macrófagos, aumentar el estrés oxidativo a través de la translocación en la transcripción del factor nuclear κ B directamente liberado por el tejido adiposo y el sobrecrecimiento bacteriano.⁴³

Hasta el momento las conclusiones que se pueden obtener son que la enfermedad grasa del hígado no relacionada con el alcohol es una entidad que recientemente ha sido tomada en cuenta como una de las causas de hepatopatía crónica y relacionada con la cirrosis que hasta hace poco se le denominaba cirrosis criptogénica. Esta entidad realmente corresponde a un espectro de lesiones que van desde la esteatosis, pasa por la esteatohepatitis y en el otro extremo está la cirrosis. En la que el síndrome metabólico está íntimamente relacionado y donde la obesidad juega uno de los papeles más importantes. Hasta el momento dentro de los principales factores relacionados con el proceso inflamatorio y de fibrosis se encuentra el daño producido a nivel mitocondrial y la liberación de citoquinas como el TNF- α .

El papel que tiene la biopsia hepática en el diagnóstico de esteatohepatitis es relevante, porque en forma semejante a lo que sucede con otras hepatopatías crónicas como la infección por virus de la hepatitis C, es factible tener un estudio basal, cuantificar el grado de fibrosis, de inflamación y posterior a la intervención terapéutica evaluarla, tomando en cuenta los parámetros antes mencionados.

Si bien actualmente contamos con escalas de evaluación como la de la Dra. Brunt es muy factible que en el futuro contemos con una clasificación más homogénea que nos permita tener una alta concordancia inter e intraobservador.

En el futuro también podremos identificar otros mecanismos involucrados en el desarrollo del proceso inflamatorio y de fibrogenesis, mismos que serán de gran utilidad para enfocar la terapéutica en los sujetos que padezcan de esta entidad.

Referencias

1. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989;320:1060-8.

2. **Donahoo WT, Jenses DR, Shepard TY, Eckel RH.** Seasonal variation in lipoprotein lipase and plasma lipids in physically active, normal weight humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3065-8.
3. **Lafontan M, Berlan M.** Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res* 1993;34:1057-61.
4. **Kissebah AH, Alfarsi S, Adams PW, Wynn V.** Role of insulin resistance in adipose tissue and liver in the pathogenesis of endogenous hypertriglyceridaemia in man. *Diabetologia* 1976;12:563-71.
5. **Linda RN, Serdar EB.** Estrogen production and action. *J Acad Dermatol* 2001;45:S116-S124.
6. **Lonn L, Kvist H, Ernest I, Sjostrom L.** Changes in body composition and adipose tissue distribution after treatment of women with Cushing's syndrome. *Metabolism* 1994;43:1517-22.
7. **Bengtsson B-A, Eden S, Lonn L.** Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:309-17.
8. **Johannsson G, Marin P, Lonn L.** Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism and reduces diastolic blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:727-34.
9. **Bjorntorp P.** Visceral obesity: a "civilization syndrome". *Obesity Res* 1993;1:206-22.
10. **Divertie GD, Jensen MD, Miles JM.** Stimulation of lipolysis in humans by physiological hypercortisolemia. *Diabetes* 1991;40:1228-30.
11. **Reynisdottir S, Wahrenberg H, Bylin G, Arner P.** Effect of glucocorticosteroid treatment on beta-adrenoceptor subtype function in adipocytes from patients with asthma. *Clin Sci* 1993;85:237-44.
12. **Horber FF, Marsh HM, Haymond MW.** Differential effects of prednisone and growth hormone on fuel metabolism and insulin antagonism in humans. *Diabetes* 1991;40:141-9.
13. **Johannsson G, Marin P, Lonn L.** Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism and reduces diastolic blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:727-34.
14. **Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U.** Impact of obesity on metabolism in men and women. *J Clin Invest* 1983;72:1150-62.
15. **Trayhurn P, Beattie, JH.** Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001;60:329-9.
16. **Considine RV, Caro JF.** Pleiotropic cellular effects of leptin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1999;6:163-9.
17. **Marshall S, Garvey WT, Traxinger RR.** New insights into the metabolic regulation of insulin action and insulin resistance: role of glucose and amino acids. *FASEB J* 1991;5:3031-6.
18. **Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L.** A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393:684-8.
19. **Saad MF, Khan A, Sharma A.** Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 1998;47:544-9.
20. **Utriainen T, Malmstrom R, Makimattila S, Yki-Jarvinen H.** Supraphysiological hyperinsulinemia increases plasma leptin concentrations after 4 h in normal subjects. *Diabetes* 1996;45:1364-6.
21. **Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I.** Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3419-23.
22. **McClain DA, Crook ED.** Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes* 1996;45:1003-9.
23. **McClain DA, Alexander T, Cooksey RC, Considine RV.** Hexosamines stimulate leptin production in transgenic mice. *Endocrinology* 2000;141:1999-2002.
24. **Jensen MD, Haymond MW, Gerich JE, Cryer PE, Miles JM.** Lipolysis during fasting. Decreased suppression by insulin and increased stimulation by epinephrine. *J Clin Invest* 1987;79:207-213.
25. **Petruschke TH, Hauner H.** Tumor necrosis factor-alpha prevents the differentiation of human adipocyte precursor cells and causes delipidation of newly developed fat cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:742-7.
26. **Prins JB, Niesler CU, Winterford CM, et al.** Tumor necrosis factor-alpha induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes* 1997;46:1939-44.
27. **Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM.** Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
28. **Spiegelman BM, Hotamisligil GS.** Through thick and thin: wasting, obesity, and TNFalpha. *Cell* 1993;73:625-7.
29. **Escher G, Galli I, Vishwanath BS, Frey BM, Frey FJ.** Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta enhance the cortison/cortisol shuttle. *J Exp Med* 1997;186:189-98.
30. **Thornberry NA, Bull HG, Calacay JR.** A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1beta processing in monocytes. *Nature* 1992;356:768-74.
31. **Wang L, Miura M, Bergeron B, Hzu H, Yuan J.** Ich-1, an I κ B-related gene encodes both positive and negative regulators of programmed cell death. *Cell* 1994;78:739-750.
32. **Sawdey MS, Loskutoff DJ.** Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression *in vivo*. *J Clin Invest* 1991;88:1346-53.
33. **Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE.** Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes* 1993;42:1-7.
34. **Bloomgarden Z.** Obesity, hypertension, and insulin resistance. *Diabetes Care* 2002;25:2088-3007.
35. **Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N.** Nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
36. **Falchuk KR, Fiske SC, Haggitt RC, Federman R, Trey C.** Percentile hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1980;78:535-41.
37. **Sheth SG, Gordon FD, Chopra S.** Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-45.
38. **Brunt EM, Janney CJ, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR.** Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histologic lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.
39. **Clark J, Diehl AM.** Nonalcoholic fatty liver disease an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA* 2003;289:3000-4.
40. **Day CP.** Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut* 2002;50:585-8.
41. **Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A.** Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:57-69.
42. **Leclercq IA, Farrell GC, Field J, et al.** CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000;105:1067-75.
43. **Tilg H, Diehl AM.** Mechanisms of disease: cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-76.