

La hepatología  
molecular:  
un enfoque  
multidisciplinar

# Esteatohepatitis no alcohólica

**ERIKA MARTÍNEZ LÓPEZ**

**JOSÉ ALFREDO DOMÍNGUEZ ROSALES**

**ZAMIRA HELENA HERNÁNDEZ NAZARA**

**ARTURO PANDURO CERDA**

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHNA y/o NAFLD, por sus siglas del inglés nonalcoholic steatohepatitis fatty liver disease) es un desorden hepático común que puede progresar a enfermedad hepática en etapa terminal similar a la enfermedad hepática inducida por alcohol. El espectro de esta enfermedad es amplio desde una simple esteatosis hasta una esteatohepatitis no alcohólica (1). La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA y/o NASH, por sus siglas del inglés non alcoholic steatohepatitis) fue descrita por primera vez en 1980 por Ludwing *et al* (2), describen pacientes los cuales carecen

de una historia de consumo de alcohol sustancial pero presentan resultados en la biopsia hepática que llega a ser indistinguible de aquellos pacientes con hepatitis alcohólica (HA y/o ALD, por sus siglas del inglés alcoholic liver disease) (1). Algunos otros términos han sido utilizados para nombrar al síndrome de EHNA entre los cuales se incluyen hepatitis pseudoalcohólica, hepatitis como alcohol, hepatitis de hígado graso, esteatonecrosis y hepatitis diabética; y recientemente se propuso (3,4), asignarle el nombre de esteatohepatitis metabólica pero no ha sido completamente aceptado, por lo que EHNA permanece siendo el nombre más utilizado. La EHNA tiene un espectro amplio de daño

## RESUMEN

En 1980 Ludwing y col. describieron pacientes sin antecedentes de consumo de alcohol que mostraban resultados en la biopsia hepática no distinguibles de la hepatitis alcohólica, acuñándose entonces el término "esteatohepatitis no alcohólica" (EHNA). Los criterios de diagnóstico propuestos por Powell en 1990 para EHNA describen que la biopsia hepática debe presentar degeneración grasa macrovesicular con presencia de inflamación, sin antecedentes de consumo de alcohol y descartar infecciones por virus de hepatitis B y C. La prevalencia de EHNA en la población general no ha sido definida actualmente, pero se ha reportado que aproximadamente del 1.2 al 9% de los pacientes con biopsia hepática la presentan. Se cree que esta cifra aumentará significativamente en pacientes asintomáticos. La anormalidad frecuentemente observada en estos sujetos es la elevación plasmática de las enzimas hepáticas. La EHNA se presenta principalmente en mujeres y se asocia a enfermedades metabólicas: resistencia a la insulina, obesidad, DM2 e hiperlipidemias. La patogénesis de EHNA no ha sido clara, pero se han propuesto teorías en las que participa el metabolismo de ácidos grasos libres.

**Palabras clave:** esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis, enfermedad de hígado graso no alcohólica, peroxidación de lípidos, estrés oxidativo.

## ABSTRACT

In 1980, Ludwing and colleagues described patients who lacked a history of alcohol consumption but had findings on liver biopsy that could not be distinguished from those patients with alcoholic hepatitis. Since then, "nonalcoholic steatohepatitis" (NASH) was coined. Diagnostic criteria for NASH proposed by Powell in 1990 included a liver biopsy specimen that shows macrovesicular fatty degeneration with inflammation, without evidence of negligible alcohol consumption and absence of previous infection with hepatitis B or C virus. The true prevalence of NASH in the general populations is unknown, but it has been reported that 1.2 to 9% of patients undergoing liver biopsy; additionally it is believed that NASH prevalence would increase if asymptomatic patients would be studied. The abnormality frequently observed in the subjects is elevated plasma liver enzyme level. NASH has been described most frequently in females and it has been associated metabolic diseases, such as insulin resistance, obesity, DM2, hyperlipidemias. Pathogenesis of NASH is not clear, but some authors have hypothesized mechanisms that involve free fatty acid metabolism.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, fatty liver nonalcoholic disease, lipid peroxidation, oxidative stress

hepático desde una simple esteatosis a esteatohepatitis, a fibrosis avanzada y/o hasta cirrosis. Las implicaciones clínicas de la EHGNA y de EHNA se derivan principalmente de la ocurrencia tan común en la población general y de su fuerte implicación en el progreso a cirrosis y falla hepática.

### PREVALENCIA

La EHGNA es un problema común y ha sido reportado en todo el mundo, afectando del 10 a 24% de la población general en varios países (5,6). Sin embargo, la prevalencia de la EHGNA aumenta en personas obesas de 57.5% (7) a 75% (6,8). La prevalencia de la EHNA es de 2.6% en niños<sup>9</sup>, aumentando de 22.5 a 52.8% en niños obesos (9,10).

Aunque la prevalencia de EHNA no ha sido bien definida, existen reportes en los que se detecta que es de 1.2% a 9% en pacientes con biopsia hepática (10). La EHNA afecta aproximadamente al 3% de la población delgada (rango de 1.2 a 4.8%) y 19% de población adulta obesa; y llega a alcanzar el 50% en individuos con obesidad mórbida (11,12,13). Sin embargo, la prevalencia de EHNA puede llegar a ser mucho más alta en pacientes asintomáticos que no consumen cantidades significativas de alcohol.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EHNA es usualmente sospechado en personas asintomáticas que presentan elevación en los niveles de aminotransferasas séricas, resultados radiológicos de hígado graso (esteatosis) y/o una hepatomegalia persistente no explicable. El diagnóstico clínico y las pruebas de funcionamiento hepático tienen un valor predictivo pobre con respecto a datos histológicos (14).

Los estudios de imaginología aunque son de gran ayuda en determinar la presencia y cantidad de infiltración grasa en hígado, no pueden determinar con exactitud la severidad de daño hepático. El diagnóstico de EHNA y la severidad de la enfermedad deben ser confirmados por medio de la biopsia hepática la cual sigue siendo considerada el estándar de oro.

Powell y cols (15) proponen los siguientes criterios de diagnóstico para la EHNA:

1. La muestra de biopsia hepática debe mostrar degeneración grasa macrovesicular de moderada a severa con inflamación, la cual puede ser lobular o portal, con o sin cuerpos hialinos de Mallory, fibrosis y/o cirrosis.
2. Se debe contar con evidencias convincentes que el consumo de alcohol que tienen los pacientes es insignificativo (<40 g de alcohol por semana), esto se puede lograr con una historia clínica detallada, con un interrogatorio independiente a cada uno de los miembros de la familia del paciente; y con pruebas de laboratorio que determinan y/o estiman el consumo de alcohol en sangre el cual debe mostrar resultados negativos (presencia en suero de transferrina desacetilada).
3. Ausencia de evidencias serológicas de infecciones previas con el virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC).

### CONDICIONES ASOCIADAS A EHNA

Aunque la mayoría de los casos de EHNA ha sido reportada principalmente de la 5ta a la 6ta década de vida (16,17,18,19); dicha enfermedad ya ha sido encontrada en la segunda década de vida (20,21). Existe varios factores que se asocian con mayor incidencia en la esteatohepatitis no alcohólica como son: la resistencia a la insulina (98%) (22,23), la obesidad (40% a 100%) (6,8,22-27), la diabetes mellitus tipo 2 (20 a 75%) (23,28,29,30), las hiperlipidemias (20 a 92%) (23,29) y el sexo femenino (65% a 83%) (23,29). Aunque Bacon, ha encontrado una alta prevalencia de EHNA en el sexo masculino (85%) (19). Todas estas condiciones asociadas coexistente frecuentemente en pacientes con EHNA.

La obesidad es una de las condiciones asociadas a la EHNA más frecuente. La prevalencia de EHNA se ha visto que correlaciona con el grado de obesidad. En un estudio realizado por Wanless y Lentz (11), se demuestra que el grado de obesidad correlaciona positivamente con la prevalencia y severidad de esteatosis. Aunque esta correlación aún sigue



**Simão César Dórdio Gomes**

## TABLA I

## GRADOS Y ETAPAS DE LAS LESIONES HISTOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

**Grados de esteatosis**

- Grado 1: < 33% de hepatocitos afectados  
 Grado 2: 33% a 66% de hepatocitos afectados  
 Grado 3: > 66% de hepatocitos afectados

**Grados para esteatohepatitis****Grado 1, Ligera**

Esteatosis: predominantemente macrovesicular, involucra 66% de lóbulos  
 Balloning (balón): ocasionalmente observado; zona 3 de hepatocitos  
 Inflamación lobular: dispersa e inflamación aguda ligera  
 Inflamación portal: nada o ligera

**Grado 2, moderada**

Esteatosis: cualquier grado, mezcla de grasa micro y macrovesicular  
 Balloning: presente en zona 3 de hepatocitos  
 Inflamación lobular: células polimorfonucleares pueden asociarse a hepatocitos en balón, fibrosis pericelular, puede llegar a verse inflamación crónica ligera  
 Inflamación portal: ligera a moderada

**Grado 3, severa**

Esteatosis: típicamente involucra > al 66% de hepatocitos  
 Balloning: presente en zona 3 de forma marcada  
 Inflamación lobular: inflamación crónica y aguda dispersa, células polimorfonucleares concentradas en la zona 3 y fibrosis perisinusoidal  
 Inflamación portal: ligera a moderada

**Etapas para fibrosis**

- Etapa 1: zona 3 perivenular, perisinusoidal o fibrosis pericelular; focal o extensiva  
 Etapa 2: igual que arriba, con fibrosis periportal focal o extensiva  
 Etapa 3: puentes de fibrosis, focal o extensiva  
 Etapa 4: cirrosis

siendo controversial con los resultados de otros estudios (31). La distribución de grasa en el cuerpo puede ser importante en el desarrollo de esteatosis hepática. El grado de esteatosis hepática y la relación cintura-cadera tienen una correlación significativa con la grasa visceral y/o intra-abdominal como predictor de hígado graso (32), el cual es un precursor para el desarrollo de EHNA.

**HISTOLOGÍA**

La EHNA es histológicamente indistinguible de la esteatohepatitis alcohólica (EHA). Las características histológicas de la EHNA incluyen cambios de grasa macrovesicular, mezcla de infiltrado celular inflamatorio, inflamación parenquimatosa, fibrosis o ambas; cirrosis, y la presencia de cuerpos hialinos de Mallory (15). La presencia de estas características solas o en combinación se pueden presentar en la esteatohepatitis no alcohólica. Los tractos

portales son relativamente esparcidos de inflamación; aunque los niños con EHNA puede llegar a presentar una predominante inflamación portal, los cuerpos hialinos de Mallory se encuentran muy difusos o ausentes en los niños con EHGNA y/o EHNA (20,33,34).

De acuerdo con varios estudios en los cuales se han incluido un total de 673 biopsias hepáticas (2,15,19,33,34) algunos grados de fibrosis han sido encontrados hasta en el 66% de pacientes, mientras que fibrosis septal o cirrosis ha sido encontrada en el 25% de los pacientes y un 14% de casos cirrosis establecida. La severidad de esteatosis es de diversos grados dependiendo de la cantidad de parénquima hepático involucrado (Tabla I) (35). El sistema que unifica las lesiones de esteatosis y necroinflamación en "grados" y los tipos de fibrosis en "etapas" tal como se muestra en la tabla I.

**TABLA II**  
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y LABORATORIALES**  
**DE PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS**  
**NO ALCOHÓLICA**

<b>Edad</b>
Usualmente entre 41 y 60 años
Algunas veces entre 11 y 20 años
<b>Sexo</b>
Predominantemente mujeres
<b>Condiciones comúnmente asociadas</b>
Obesidad
Diabetes
Hiperlipidemia
<b>Síntomas</b>
Ninguno (48 a 100%)
Malestar abdominal vago
Dolor en el cuadrante superior derecho
Fatiga o Malasia
<b>Signos</b>
Hepatomegalia
Raramente hipertensión portal
<b>Características de laboratorio</b>
Incremento de ALT y AST
Ligero incremento de fosfatasa alcalina
Niveles normales de tiempo de protrombina
Bilirrubina y albúmina sérica normales
Ligero incremento de la ferritina sérica

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y LABORATORIALES**

Aunque la mayoría de los pacientes con EHNA son asintomáticos (48% a 100) (15,19,36,37,38), algunos pacientes con EHNA pueden llegar a presentar una variedad de síntomas entre que se incluyen dolor en el cuadrante superior derecho, fatiga, dolor abdominal. Estos síntomas pueden ser más prominentes en adolescentes con EHNA. Generalmente, los pacientes con EHNA son encontrados accidentalmente porque se hacen estudios rutinarios y se les encuentran alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas (PFHs). Las características clínicas y laboratoriales son resumidas en la tabla II.

**PATOGÉNESIS*****Alteraciones metabólicas que conducen a esteatosis***

Existen diversas alteraciones metabólicas que nos conducen a la acumulación de cantidades anormales de diversas sustancias en el interior de las células; el término esteatosis describe la acumulación de triglicéridos dentro del

parénquima de las células hepáticas. Los cambios de grasa son frecuentemente observados en el hígado ya que es el principal órgano involucrado en el metabolismo de las grasas, aunque esto también ocurre en otros órganos como corazón, músculo y riñones aunque en menor proporción.

La esteatosis se caracteriza por el acumulo excesivo de grasa en las células hepáticas; se sabe que el 5% del peso total del hígado corresponde a lípidos y más allá de esta proporción se considera una patología, comúnmente llamada esteatosis o hígado graso. Entre las causas de hígado graso y/o esteatosis se incluyen el consumo excesivo de alcohol, obesidad, malnutrición proteica, diabetes mellitus tipo 2, anorexia, toxinas y el uso de medicamentos hepatotóxicos entre otras causas.

Existen diferentes mecanismos responsables de la acumulación de triglicéridos en el hígado; el principal mecanismo se debe a que los lípidos son transportados al hígado proveniente del tejido adiposo y de la dieta. En el tejido adiposo los lípidos sufren el proceso de lipólisis mediante lo cual se liberan en forma de ácidos grasos libres al torrente circulatorio los cuales son dirigidos hacia el hígado; mientras que de la dieta son transportados como quilomicrones y una pequeña parte como ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres se internalizan en la célula hepática y se esterifican a triglicéridos. Algunos se convierten a colesterol y/o son oxidados en las mitocondrias. Algunos ácidos grasos libres se sintetizan a partir de acetato dentro de las células hepáticas. Posteriormente los ácidos grasos son eliminados por el hígado a través de la secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); es decir los triglicéridos intracelulares deben formar complejos con las apolipoproteínas específicas para formar las VLDL y así eliminarse de las células hepáticas (Figura 1).

***Progresión esteatohepatitis-fibrosis***

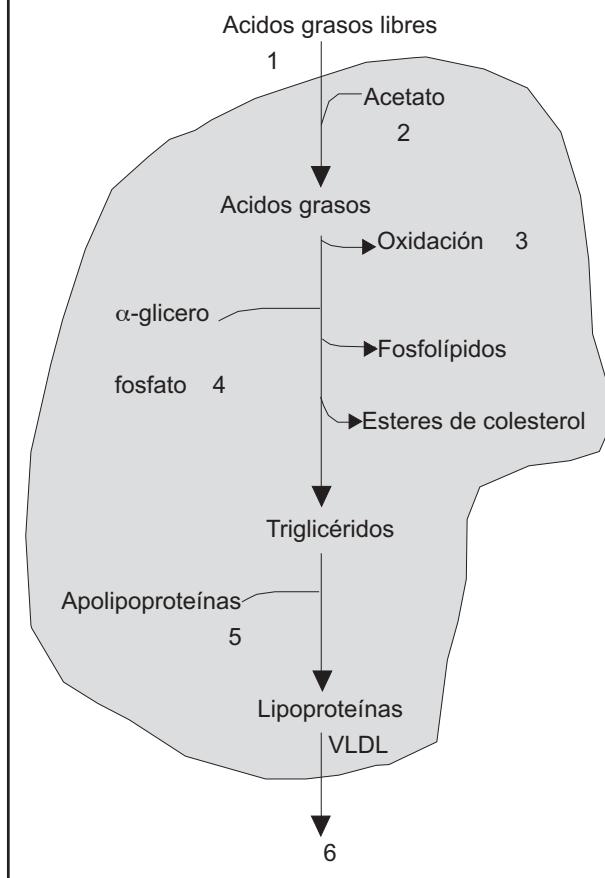
Evidencias experimentales recientes comienzan a explicar el entendimiento de la patogénesis de EHNA y todo inicia entiendo que mecanismo conduce a esteatosis. En la figura 1 se muestra como la acumulación de grasa en el hígado puede deberse a un aumento en la captación de ácidos grasos en el hígado, a un aumento en la síntesis de ácidos grasos, a la disminución en la beta oxidación de ácidos grasos y a la disminución en la secreción de VLDL; y/o en algunos casos puede haber alteraciones en varios de estos puntos (19,39,40,41). La esteatosis hepática es considerada el 1er Hit (golpe) o desencadenante principal en la patogénesis y/o progresión a fibrosis y/o cirrosis.

Una vez establecida la esteatosis esto ocasiona que el hígado se haga más vulnerable a un 2º Hit (golpe) que favorecerá la esteatohepatitis, progresión a fibrosis hepática y cirrosis; el 2º Hit (golpe) (42). Evidencias recientes en la patogénesis de EHNA incluyen anomalías del metabolismo de lípidos, producción de especies reactivas de oxígeno, aumento de la peroxidación de lípidos hepáticos, activación de las células estelares hepáticas y producción anormal de citocinas (43,44).

El primer paso en la patogénesis fue el exceso de grasa, que está íntimamente relacionado con la resistencia a la insulina (RI) que es común en pacientes con EHNA; por lo

FIGURA 1

## POSIBLES MECANISMOS DE LA PATOGÉNESIS DEL HÍGADO GRASO



tanto la RI y la hiperinsulinemia son considerados como las principales anomalías en EHNA. La insulina modula el señalamiento intracelular por activación de las rutas postreceptor a través de la actividad de tirosin-cinasa acoplados al receptor de insulina. Defectos en algunas rutas post-receptor contribuyen a los estados de RI. Uno de los principales mecanismos de RI es la regulación negativa de la vía de señalización del sustrato a receptor de insulina tipo 1 (IRS-1) debido al exceso de ácidos grasos libres. La fosforilación de tirosina del IRS-1 es un mecanismo general de acción de la insulina; por lo tanto cuando existe un error en la fosforilación de tirosina provoca que se acelere la desfosforilación y se fosforilen los residuos de serina; los cuales tienen un efecto de desactivación del IRS lo cual conduce a RI.

La sensibilidad a la insulina también es regulada por mediadores peptídicos. Existen péptidos o citocinas producidas por ciertos tejidos que tienen una función de regular la actividad metabólica negativamente; tal es el caso del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), angiotensinógeno, inhibidor activador del angiotensinógeno 1, leptina y componentes del complemento. TNF- $\alpha$  es una citosina derivada principalmente del tejido adiposo; la producción de TNF- $\alpha$  en plasma correlaciona con el índice de masa corporal

(IMC). Aun permanece incierto como TNF- $\alpha$  estimula la fosforilación de residuos de serina, pero JNK, algunas isoformas de PKC y I $\beta$ Kb pueden tener un papel importante en este proceso (45,46,47).

La leptina puede tener un papel primordial en regular la participación de la grasa entre la  $\beta$ -oxidación mitocondrial y la síntesis de triglicéridos (48). Defectos en la vía de señalización de la leptina están asociados con la acumulación preferencial de grasa y errores en la  $\beta$ -oxidación de grasa en el hígado. En humanos tal efecto es debido principalmente a la resistencia a la leptina más que a deficiencia de la hormona. Algunos trabajos reportan la participación de la leptina en EHNA contribuyendo al desarrollo de fibrosis y/o cirrosis (49,50).

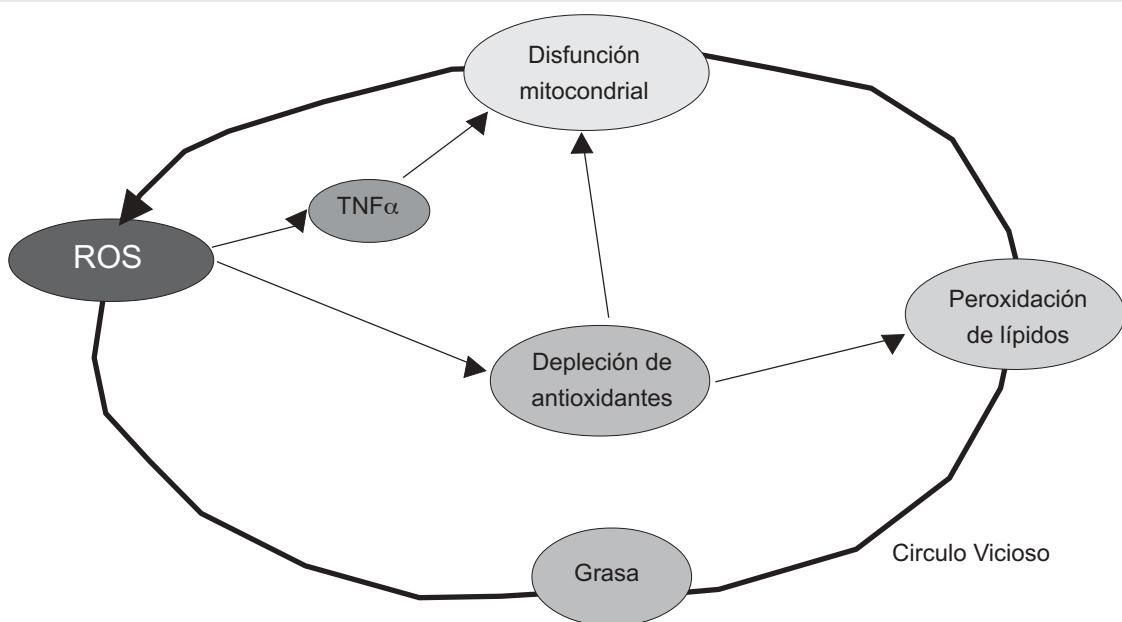
El estrés oxidativo es considerado como un mecanismo central del daño hepatocelular en EHNA (51). Existen múltiples posibles orígenes de estrés oxidativo en el hígado graso que han sido identificados tales como: citocromo P4502E1 (52),  $\beta$ -oxidación peroximal, fuga de electrones mitocondriales y reclutamiento de células inflamatorias.

Los productos reactivos de la peroxidación de lípidos pueden potenciar el estrés oxidativo. Los productos finales del proceso de peroxidación de lípidos son el malondialdehído y el 4-hidroxineonenal, el primero de ellos activa a las células estelares hepáticas y por lo tanto estas células ya activadas aumentan la síntesis de colágena y de inhibidores tisulares de metaloproteínas (TIMP's) lo cual favorece la fibrosis, este mismo producto contribuye a la inflamación por activación de factor nuclear kB (NF-kB) el cual regula la expresión de las citocinas proinflamatorias; también otro producto de la peroxidación de lípidos es el 4-hidroxinonenal el cual es un fuerte quimiotáctico para los neutrófilos lo que también desencadena la respuesta inflamatoria (42,53,54,55,56). Varias evidencias implican el papel de la peroxidación de lípidos en la patogénesis de la esteatohepatitis alcohólica lo cual al mismo tiempo explica las características histológicas comunes entre ambas entidades clínicas. En la figura 2 se resume como contribuye de manera importante la participación de las especies reactivas de oxígeno (ROS de sus siglas en inglés: reactive oxygen species) en la patogénesis; ya que cuando existe mayor liberación de ROS esto favorece un aumento en la expresión de TNF $\alpha$  lo cual ocasiona mayor disfunción mitocondrial y por lo tanto mayor generación de ROS. Por otro lado la producción excesiva de ROS trae como consecuencia una deplección de antioxidantes lo cual favorece que persista la peroxidación de lípidos todo esto en conjunto provoca que se haga un círculo vicioso y se perpetúe el daño en hígado.

## PRONÓSTICO

Ya que la mayoría de los pacientes con hígado graso y/o esteatosis se sienten completamente sanos ó solamente manifiestan una fatiga general, no acuden al médico y éste factor puede ser el principal motivo de que la enfermedad avance silenciosamente hasta llegar a presentar un grado más avanzado de fibrosis o cirrosis. Esto último, es necesario enfatizarlo ya que sugiere que la esteatohepatitis no alcohólica puede progresar a cirrosis criptogénica (56,57), llegando a ser incluso un 70% de tales casos (58).

## FIGURA 2



De los pocos estudios al respecto, se observa que el 45% de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica desarrollarán una fibrosis significante y solo uno de seis llegará a presentar cirrosis en un tiempo relativamente corto. Por lo general estos pacientes tienen un curso insidioso, lo cual hace difícil tomar decisiones terapéuticas adecuadas, ya que no todos los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tendrán una enfermedad progresiva dependiendo de la severidad de la esteatosis. Otro factor importante en el pronóstico de la enfermedad es la edad ya que a mayor edad, así como la obesidad y la diabetes aumentan el riesgo para el desarrollo de la fibrosis hepática en el hígado graso no alcohólico.

Recientemente se ha indicado que la esteatohepatitis no alcohólica tiene una sobrevida de 5 a 10 años mayor que los pacientes con hepatitis alcohólica. Estudios más recientes indican que en un periodo de 10 años, aproximadamente el 25% de los pacientes desarrolla cirrosis y un 12% morirá a causa de una complicación de daño hepático. Los factores de riesgo más importantes para una muerte relacionada al daño hepático fueron el hígado graso no alcohólico así como la presencia de diabetes.

## TRATAMIENTO

La terapia en este tipo de pacientes se relaciona principalmente con la causa de la enfermedad; y la reducción de peso se ha demostrado que posee efectos muy benéficos en este tipo de pacientes (15,17,59), ya que hay reportes en donde se muestra mejoría tanto en las pruebas bioquímicas como en los resultados histológicos; en el caso de los pacientes diabéticos, la diabetes bajo control contribuye a una menor presentación de alteraciones hepáticas y actualmente se ha estado suministrando el ácido ursodesoxicólico el cual

ha mostrado grandes avances en la recuperación de este tipo de pacientes (15,59,60,61); sin embargo, este debe ser estudiado mas ampliamente en este tipo de enfermedad ya que hasta el momento no se conoce con exactitud como actúa en estos pacientes haciendo que se recuperen favorablemente.

Recientemente se han estudiado el uso de otros agentes farmacológicos que mejore dicha condición clínica en-



Simão César Dórdio Gomes

tre los que resaltan los siguientes: betaína y N-acetilcisteína que mejoran la condición histológica y transaminasas (62,63), el uso de vitamina E (antioxidante) que mejora las PFHs (64), la metformina la cual mejora notablemente la esteatosis(65), el uso de gemfibrozil y tiazolidinedionas ayudan a disminuir los niveles de transaminasas (66,67); sin embargo estos medicamentos merecen tener una evaluación cuidadosa en ensayos clínicos controlados que tenga suficiente poder estadístico que incluya relevancia clínica importante.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍCAS

- Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis*, 1986;8:283-298.
- Ludwing J, Viffiana TR, McGill DB, Ott, BJ. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 1980;55:434-438.
- Farell GC. Drugs and steatohepatitis. *Semin Liver Dis*, 2002;22:185-194.
- Dixon JB, O'Brien PE, Bhatal PS. A wider view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis (reply). *Gastroenterology*, 2002;122:841-842.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the U.S. population [abstract]. *Gastroenterology*, 2001;120 (Suppl):A65.
- Bellentani S, Saccoccia G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic stenosis in northern Italy. *Ann Intern Med*, 2000;132:112-117.
- Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med*, 1988;27:142-149.
- Luyckx FH, Desaive C, Thiry A et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1998;22:222-226.
- Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci*, 1995;40:2002-2009.
- Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzymes levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci*, 1997;42:1428-1432.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*, 1990;12:1106-1110.
- Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity. Clinical, pathological, and biochemical considerations. *Pathol Annual*, 1989;24:275-302.
- Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, Norris HT, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol*, 1990;85:1349-1355.
- Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically liver enzymes?. *Ann Intern Med*, 1989;111:473-478.
- Powell EE, Cooksey WGE, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*, 1990;11:74-80.
- Nonokura A, Mizukami Y, Unoura M, Kobayashi K, Takeda Y, Takeda R. Clinicopathologic study of alcoholic-like liver disease in non-alcoholics, non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterology*, 1992;27:521-528.
- Lee RG. Non-alcoholic steatohepatitis: A study of 49 patients. *Hum Pathol*, 1989;20:595-598.
- Itoh S, Yougel T, Kawagoe KE. Comparasion between non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*, 1987;82:650-654.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology*, 1994;107:1103-1109.
- Baldridge AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood a multicenter retrospective study. *J Pediatr*, 1995;127:700-704.
- Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol*, 1983;78:374-377.
- Dixon JB, Bhatal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, 2001;121:91-100.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespennheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*, 1999;29:664-669.
- Andersen T, Christoffersen P, Gluud C. The liver in consecutive patients with morbid obesity: a clinical, morphological, and biochemical study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1984;8:107-115.
- Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, Khalil L, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*, 2000;118:1117-1123.
- García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, Larraaga E et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol*, 2000;33:716-724.
- Braillon A, Capron JP, Herve MA, Degott C, Quenem C. Liver in obesity. *Gut*, 1985;26:133-139.
- Kemmer NM, McKinney KH, Xiao SY, Singh H, Murray R, Abdo B, Eledrisi M, et al. High prevalence of NASH among Mexican American females with type II diabetes mellitus[abstract]. *Gastroenterology*, 2001;120:A117.
- Fong DG, Nehra V, Lindor K, Buchman AL. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*, 2000;32:3-10.
- Araujo LMB, DeOliviera A, Nunes DS. Liver and biliary ultrasonography in diabetic and non-diabetic obese women. *Diabetes Metab*, 1998;24:458-462.
- Chituri S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Liddle C, Samarasringhe D, George J. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: A manifestation of lipotoxicity. *Hepatology*, 2002;36(2):403-409.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 2003;37(4):917-923.
- Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000;30:48-53.
- Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RTL. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust*, 2000;173:476-479.
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*, 1999;94:2467-2474.
- Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol-like liver disease in non-alcoholics. A clinical and histologic comparation with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology*, 1988;95:1956-1062.
- Cortez-Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, DeMoura MC. Non-alcoholic steatohepatitis: Clinico-pathological comparation with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci*, 1996;41:172-179.
- Dile A. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*, 1999;19:221-229.
- Letteron P, Fromenty B, Terris B, Degott C, Pessaire D. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *Journal of Hepatology*, 1996;24:200-208.
- Day CP, Yeaman SJ. The biochemistry of alcohol-induced fatty liver. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1994;1215:33-48.
- Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Malnick SDH, Keter D, Sokolovskaya N, Lurie Y, Bass DD. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM*, 1999;2:73-79.
- Oliver JF, Day W, Christopher P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *Journal of Hepatology*, 1998;3:495.
- Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Reports*, 1999;1:57-61.
- Chituri S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*, 2001;21:27-41.
- Saltiel AR. New perspectives into molecular patogénesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell*, 2001;104:517-529.
- 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;95:2409-2415.

47. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-α function. *Nature*, 1997;389:610-614.
48. Brent A, Neuschwander-Tetri, Caldwell SH. Nonalcoholic Steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, 2003;37:1202-1219.
49. Saxena NK, Ikeda K, Jockey DC, Friedman SL, Anania FA. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lead littermates of ob/ob mice. *Hepatology*, 2002;35:762-771.
50. Ikejima K, Takei Y, Honda H, Hirose M, Yoshikawa M, Zhang YJ, Lang T et al. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology*, 2002;122:1399-1410.
51. Hasegawa T, Moneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-β1 level and efficacy of α-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001;15:1667-1672.
52. Robertson G, Leclercq I, Farrell GC. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress. *Am J Physiol*, 2001;281:G1135-G1139.
53. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, Bell DR, Gonzalez FJ, Robertson GR. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalyst of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest*, 2000;8:1067-1075.
54. James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *The Lancet*, 1999;353:1634-1636.
55. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate A, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of Nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American Journal of Medicine*, 1999;107:450-455.
56. Brolin RE, Bradley LJ, Taliwal RV. Unsuspected cirrhosis discovered during obesity operations. *Arch Surg*, 1998;133:84-88.
57. Abdelmalek M, Ludwig J, Lindor KD. Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 1995;20:127-130.
58. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni J, Hespeneheide EE, Batle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*, 1999;29:664-669.
59. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clinic Proceedings*, 2000;75:733-739.
60. James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *Journal of Hepatology*, 1998;29:495-501.
61. Trauner M, Graziadei IW. Mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*, 1999;13:979-995.
62. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Silvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol*, 2001;96:2711-2717.
63. Gulbahar O, Karasu ZA, Ersoz G, et al. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with N acetylcysteine. *Gastroenterology*, 2000;118:A1444.
64. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*, 2000;136:734-738.
65. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*, 2001;358:893-894.
66. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment on patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 1999;31:384.
67. Galli A, Crabb DW, Ceni E, Salzano R, Mello T, Svegliati-Baroni G, Ridolfi F et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. *Gastroenterology*, 2002;122:1924-1940.

**ERIKA MARTÍNEZ LÓPEZ<sup>1</sup>****JOSÉ ALFREDO DOMÍNGUEZ ROSALES<sup>2</sup>****ZAMIRA HELENA HERNÁNDEZ NAZARA<sup>3</sup>****ARTURO PANDURO CERDA<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Técnico Académico Asistente A. Pasante del Doctorado de Biología Molecular en Medicina. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.

<sup>2</sup>Profesor Investigador Titular A. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

<sup>3</sup>Profesor Investigador Asociado B. Pasante del Doctorado de Biología Molecular en Medicina. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

<sup>4</sup>Profesor Investigador Titular C. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

#### CORRESPONDENCIA

Erika Martínez López.

Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.

Hospital # 278, Guadalajara, Jalisco, 44280.

Tel/fax: (33) 36-14-7743.

Correo electrónico: erikamtz27@lycos.com

#### Conflictivo de interés no declarado



**Simão César Dórdio Gomes**