

Fisiopatología de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Un enfoque especial en la resistencia a la insulina

Ricardo Ulises Macías-Rodríguez,* Aldo Torre*

* Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. An insulin resistance overview

ABSTRACT

Cryptogenic cirrhosis represents the third cause of cirrhosis in Mexico and comprises the clinical spectrum of NAFLD. Insulin resistance is the main factor in NASH development, as well as genetic and environmental factors. Derangement in insulin signaling pathways, either pre-receptor or post-receptor, causes insulin resistance (IR). The post-receptor dysfunction represents the primary cause of IR and links with metabolic syndrome, mainly diabetes and obesity. Prevailing metabolic moment will establish the IR status. NASH progression causes fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Therapy is currently directed at treating components of the metabolic syndrome which may be beneficial for the liver. Through different mechanisms IR originates to fat deposit in liver and subsequently under oxidative stress and pro-inflammatory cytokines and then to inflammatory infiltrate, fibrosis and finally cirrhosis. This review focuses on insulin resistance and the related mechanisms of hepatic damage.

Key words. Insulin resistance. Non-alcoholic steatohepatitis. Oxidative stress. Liver cirrhosis. Metabolic syndrome. Hepatic steatosis. Adipocytokines.

RESUMEN

La cirrosis hepática criptogénica es la tercera causa de cirrosis en México e incluye el espectro clínico del HGNA. En el desarrollo de la EHNA se implica la resistencia a la insulina (RI) como el factor primordial, entre otros factores genéticos y ambientales. La alteración en las vías de señalización de la insulina tanto a nivel pre como postreceptor causan RI, siendo más frecuentes estas últimas dando lugar al síndrome metabólico cuyas características clínicas se asocian al desarrollo de EHNA, principalmente la obesidad y la diabetes mellitus. El momento metabólico en el que se encuentre el cuerpo determinará el grado de sensibilidad a la insulina. La EHNA puede progresar a fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. El tratamiento actual se enfoca en tratar las características del síndrome metabólico que beneficia al hígado. Mediante diferentes mecanismos la RI causará primero acumulo de grasa en el hepatocito y luego bajo efecto primordial del estrés oxidativo y numerosas citocinas proinflamatorias orquestarán la progresión hacia un infiltrado inflamatorio hepático, fibrosis y finalmente cirrosis. La presente revisión se enfoca en la resistencia a la insulina como factor de aparición y progresión de la EHNA y los fenómenos asociados.

Palabras clave. Resistencia a la insulina. Esteatohepatitis no alcohólica. Estrés oxidativo. Cirrosis hepática. Síndrome metabólico. Esteatosis hepática. Adipocitocinas.

EPIDEMIOLOGÍA

La cirrosis es el estadio final de las enfermedades crónicas hepáticas manifestada por fibrosis progresiva y en su evolución cursa con diversas complicaciones que eventualmente conducen a la muerte y su

incidencia aumenta año tras año. En México, la cirrosis tiene una tasa de mortalidad de 40.2 y 12.9 por cada 100,000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente. En el 2007, la mortalidad por cirrosis hepática y otras enfermedades del hígado son en la población general la cuarta causa de muerte y

corresponden a 27,846 defunciones de un total de 514,420; en mujeres representan la sexta causa de muerte y en los hombres la tercera.¹ Las enfermedades cardíacas isquémicas y la diabetes mellitus (DM) ocupan las primeras causas de muerte en ambos grupos y en la población general.² Aproximadamente 60% de nuestra población está en un rango de sobrepeso y 30% en obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30).² La DM tipo 2 es una entidad muy frecuente en nuestro medio con una prevalencia promedio de 7% según la ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición).² El síndrome metabólico cuya base fisiopatológica clave es la resistencia a la insulina (RI) se encuentra hasta en 92% de los pacientes con DM tipo 2³ y se ha propuesto como un factor de riesgo importante en el desarrollo de hígado graso no alcohólico (HGNA) cuyo espectro incluye la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). De hecho la prevalencia de esteatosis hepática examinada mediante ultrasonido en una población de diabéticos tipo 2 en Italia fue de 70%.⁴ En México se han encontrado datos que sugieren aumento del riesgo de desarrollar cirrosis y de mortalidad en población con sobrepeso y obesidad.⁵ En un estudio mexicano se observó que la frecuencia de EHNA en pacientes con obesidad extrema sometidos a cirugía de reducción de peso, a los que se les realizó biopsia hepática durante la intervención quirúrgica, fue de 82.8%.⁶ La incidencia de la EHNA se encuentra entre 20-30% y en los hispanos es más frecuente que desarrollen esteatosis hepática no alcohólica y que ésta evolucione a EHNA y cirrosis.^{7,8} El espectro de la enfermedad incluye acumulo simple de grasa a nivel hepático, inflamación, fibrosis avanzada y por último cirrosis.⁸⁻¹¹

La cirrosis hepática "criptogénica" que en los años 60 constituía un tercio de las causas de la cirrosis, contribuye en la actualidad en 10-15%, debido al reconocimiento de la esteatohepatitis no alcohólica como una causa frecuente; sin embargo, la búsqueda de tal anomalía en pacientes con riesgo aumentado no se realiza de manera rutinaria y tiende a observarse más como un hallazgo al solicitar exámenes de laboratorio en búsqueda de otras entidades clínicas. En México la cirrosis hepática criptogénica corresponde a 10.4% y es la tercera causa de cirrosis a nivel nacional en centros de tercer nivel de atención.¹²

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

La vena porta transporta sangre venosa del intestino delgado directamente hacia el hígado, acarreando nutrientes, tóxicos y medicamentos. Además en

ella desemboca también el drenaje venoso pancreático rico en hormonas (insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático).¹³

La organización ultraestructural del hígado se compone de hepatocitos que descansan sobre células del sistema reticuloendotelial y están separadas por espacios vasculares llamados sinusoides. Estas células del sistema reticuloendotelial se componen de las células de Kupffer que se encuentran ancladas en el espacio sinusoidal, las células endoteliales y las células estelares, células de Ito o lipocitos, encargadas del almacenamiento de grasa, metabolismo de la vitamina A y recientemente ubicadas como orquestadoras de la fibrosis hepática además de otras funciones como el desarrollo hepático, regeneración, respuesta a xenobióticos, metabolismo intermediario e inmunoregulación a través de la presentación de antígenos, tolerancia inmune y su relación con las células derivadas de la médula ósea. Esta red de células del sistema reticuloendotelial desempeña un papel fundamental en la producción de citocinas y sustancias profibróticas, en la fagocitosis así como comunicación entre ellas y con el hepatocito.^{13,14}

En la disposición de los hepatocitos de acuerdo a la zona del acino hepático en la que se encuentran, los hepatocitos de la zona 1, expuestos a mayor cantidad de oxígeno y nutrientes, son más activos en la gluconeogénesis y en el metabolismo oxidativo de la energía, así como en la síntesis de urea. Los hepatocitos de la zona 3 son más activos en la glucólisis y lipogénesis (requieren menos oxígeno)¹³ (Figura 1).

Lo anterior tiene relevancia para entender la fisiopatología del daño hepático ocasionado en la esteatohepatitis no alcohólica y el por qué del desarrollo de diferentes fármacos y las vías de señalización celulares implicadas.

PATOLOGÍA

Se define hígado graso cuando el hígado acumula más de 5% de su peso en grasa o cuando más de 5% de los hepatocitos se encuentran afectados. El espectro de daño evidenciado por histología varía desde la esteatosis, infiltración grasa junto con inflamación, necrosis de los hepatocitos, núcleos con glucógeno, hasta fibrosis y cambios cirróticos incipientes.¹⁵⁻²¹ La combinación de esteatosis más infiltrado por mono o polimorfonucleares, la deformación del hepatocito por abombamiento y la necrosis focal define histológicamente la esteatohepatitis.^{15,16} Los cambios observados tradicionalmente en el daño inducido por alcohol son indistinguibles de los de la EHNA.¹⁶ A grandes rasgos los cambios son menos

severos que en la esteatohepatitis alcohólica. Los cuerpos de Mallory son menos conspicuos y su distribución puede diferir con una distribución periportal observada en la DM tipo 2.^{16,21}

FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo para desarrollar EHNA es la resistencia a la insulina, clínicamente

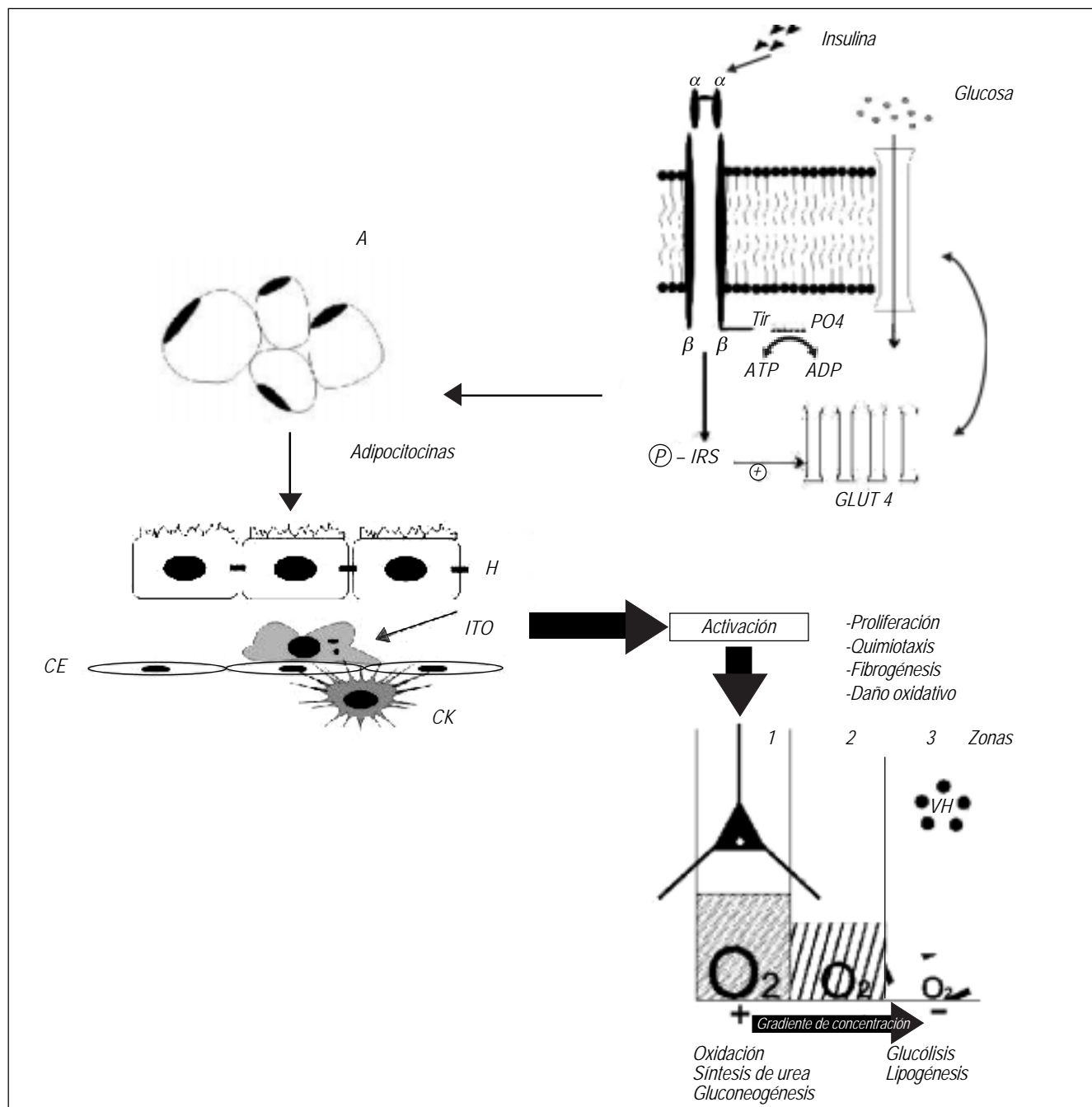


Figura 1. En la parte superior derecha se muestra el mecanismo de acción de la insulina desde su unión al receptor hasta el mecanismo de entrada de la glucosa mediado por los transportadores de glucosa-4 (GLUT-4). Los adipocitos secretan numerosas sustancias que provocan inflamación y mayor resistencia a la insulina (adipocitocinas) que actuarán principalmente sobre las células de Ito (células estelares), activándolas y éstas a su vez interactuarán con los hepatocitos (H) y las células endoteliales (CE) para producir más citocinas con diferente función sobre quimiotaxis, proliferación celular, fibrogenesis, daño oxidativo y el metabolismo de carbohidratos y lípidos, dependiendo de la zona del hígado en donde actúen (zonas 1-3) y de la concentración de oxígeno (O₂) y sustancias, disponible a través de un gradiente de concentración. VH: Vena hepática. IRS: Sustrato del receptor de insulina. Tir: Tirosina. GLUT-4: Transportador de glucosa 4. CK: Célula de Kupffer.

relacionada con las características del síndrome metabólico de acuerdo a hallazgos físicos y de laboratorio que incluyen la obesidad de tipo central, el espectro de enfermedades que cursan con alteración en el metabolismo de los carbohidratos (glucosa de ayuno anormal, intolerancia a carbohidratos y DM), dislipidemia (triglicéridos aumentados y HDL disminuido), hipertensión arterial sistémica, hiperuricemia y microalbuminuria; todas éstas reflejan a final de cuentas resistencia a la insulina que ocasiona disfunción endotelial y causante de riesgo cardiovascular elevado.^{8,15,19,22}

El hígado graso de etiología no alcohólica se relaciona con obesidad (60-95%), diabetes (28-55%) y dislipidemia (27-92%).^{8,16,22} Un nivel bajo de HDL eleva al doble el riesgo de EHNA. Las personas con obesidad central y por ende con resistencia a la insulina son las que se encuentran particularmente en riesgo. Otro determinante es la edad entre 40 y 50 años.²²

De manera reciente se ha encontrado que además de los factores de riesgo citados anteriormente, existen otros como la raza/etnicidad (más común en hispanos y menos en los africanos), la apnea obstructiva del sueño (mediante periodos de hipoxemia tisular) y el género masculino.²²

FISIOPATOLOGÍA

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina tiene un papel fundamental en la patogénesis de la esteatohepatitis no alcohólica. Se define como la condición en la cual existe incapacidad de las células de determinados tejidos (hígado, tejido adiposo y músculo como los principales) para metabolizar la glucosa, por lo que el cuerpo capta esto como una deficiencia neta de insulina, que estimula el páncreas para secretar y sintetizar más insulina, lo que ocasiona elevación de los niveles circulantes de la misma, lo cual indica que concentraciones de insulina normales son insuficientes para alcanzar respuestas metabólicas normales.²³⁻²⁶ Para cuantificar el grado de RI se han descrito numerosos métodos tanto dinámicos como estáticos; sin embargo, las pinzas hiperinsulinémicas/euglucémicas, que miden básicamente la sensibilidad a la insulina tanto hepática como corporal, continúan siendo el estándar de oro.²⁷ En este estudio se administra glucosa por vía intravenosa (IV) hasta llegar al nivel deseado de glucemia, luego de lo cual se administra insulina a dosis constantes y se ajusta el nivel de glucemia con la administración de gluco-

sa (IV). Esto mantiene un nivel constante de glucemia con niveles elevados de insulina.²⁸

Existe una cascada de eventos metabólicos que siguen a la interacción de la insulina con su receptor. Éste es un tetrámero glucosilado con dos subunidades alfa extracelulares que son el sitio de unión de la insulina y dos subunidades beta transmembranales.^{26,27} Al unirse la insulina a su receptor promueve su autofosforilación y posterior fosforilación de tirosina en las proteínas del sustrato del receptor de insulina (IRS por sus siglas en inglés: Insulin Receptor Substrate) tipo 1 y 2, que lleva a la translocación hacia la membrana de transportadores de glucosa 4 (GLUT-4), que permiten el transporte de glucosa desde el nivel extracelular hacia el citoplasma.²⁵⁻²⁷ Las anomalías observadas en la resistencia a la insulina pueden deberse a un defecto en la unión de la insulina con su receptor, en las proteína IRS o en el transportador de glucosa 4 (GLUT 4) (Figura 2).^{25,27}

A nivel de la captación celular de glucosa las anomalías se encuentran en las vías de señalización intracelulares principalmente. Algunos factores como la hiperinsulinemia, hiperglucemia, TNF- α , los ácidos grasos libres, ceramida y factores de transcripción (*vgr.* NF- κ B) han sido implicados en la alteración de las vías de señalización de la insulina en pacientes con obesidad y DM tipo 2.²⁵ A nivel muscular la resistencia a la insulina se debe probablemente a un mecanismo dependiente de citocinas, que inducen la fosforilación de serinas antes que de tirosinas del IRS-1.²⁷⁻²⁹ La esteatosis hepática *per se* puede causar RI.²⁷⁻³⁰ Se considera que la alteración metabólica inicial es a nivel periférico y la esteatosis hepática es secundaria, exacerbando la RI.^{27,29}

El perfil metabólico y las anomalías asociadas con la resistencia a la insulina dependen básicamente de factores genéticos y de factores ambientales. En situaciones donde la disponibilidad de alimento se encuentra disminuida o en estrés, el entorno metabólico es de resistencia a la insulina, ya que la hiperinsulinemia promueve el almacenamiento de energía en forma de grasa y reduce el gasto energético.²⁷ Condiciones fisiológicas como el envejecimiento, la pubertad, el embarazo y la inactividad física cursan con RI.²⁷ Actualmente la sobrealimentación, la inactividad física y la obesidad son las causas ambientales fundamentales en el desarrollo de RI. Con todo este entorno la hiperinsulinemia contribuye al aumento en la masa de tejido adiposo, de la lipólisis y al incremento de los niveles de ácidos grasos libres, con lo que se altera aún más la señalización de la insulina de manera dosis-dependiente e incrementando

la producción hepática de glucosa y de lípidos (gluco-toxicidad y lipotoxicidad).³⁰⁻³⁴

Consideramos que el momento metabólico es el estado actual y dinámico, con cambios segundo a segundo, originado del sinnúmero de factores

metabólicos que existen en un momento dado en el ambiente metabólico de un sujeto y que pueden tener función insulinosensibilizadora o insulinoresistente, lo que ocasionará que en determinado periodo de tiempo impere un estado de resistencia a la insulina,

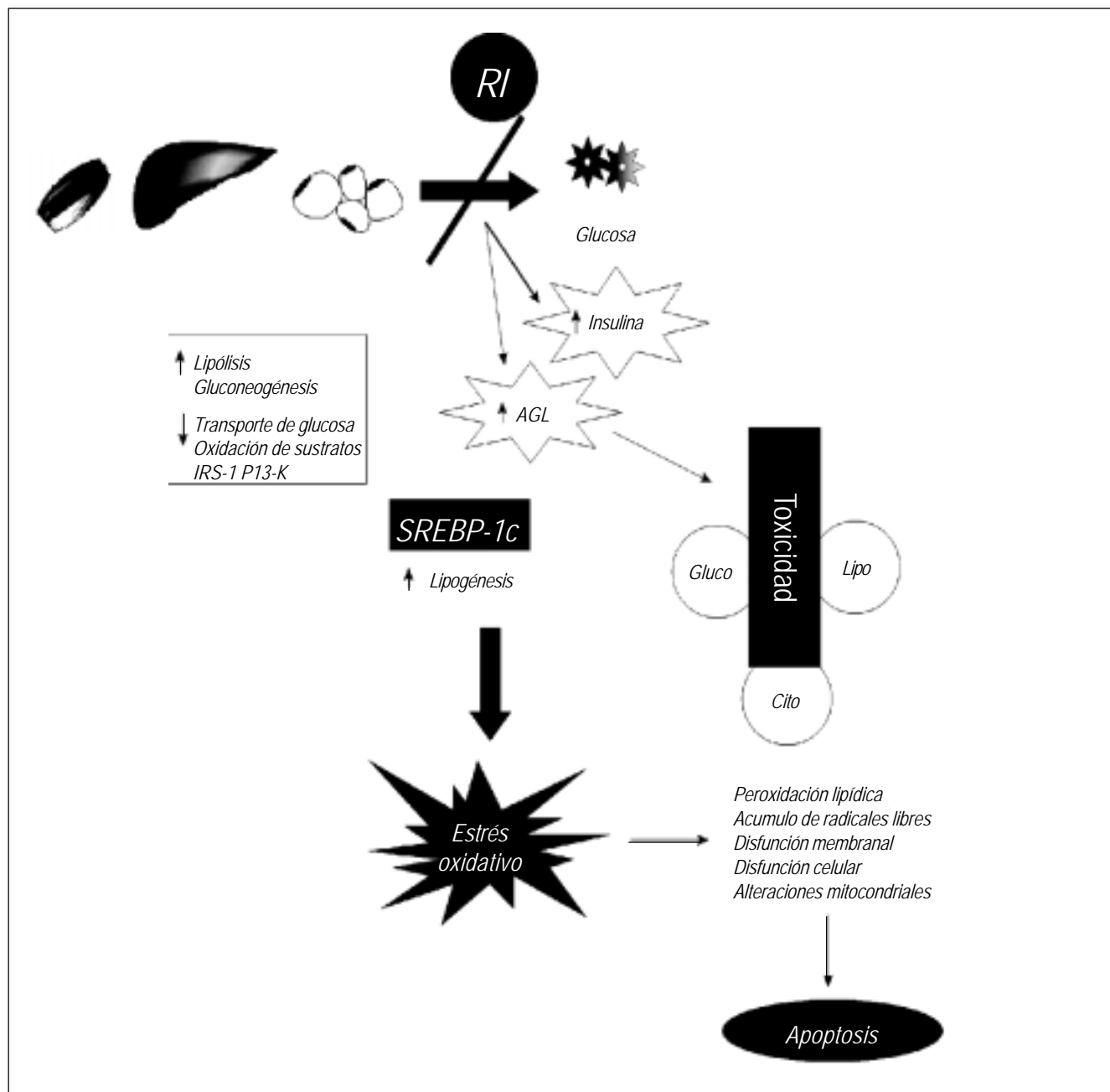


Figura 2. La imposibilidad del tejido adiposo, hígado y músculo para metabolizar la glucosa es la característica principal de la resistencia a la insulina (RI). Bajo ese contexto el ambiente se inunda de insulina y ácidos grasos libres (AGL) lo que ocasiona gluco, lipo y citotoxicidad por mecanismos dependientes de citocinas y activación de sustancias como el SREBP-1c. Todo esto ocasionará cambios metabólicos y activación de receptores diversos que ocasionarán estrés oxidativo hasta ocasionar disfunción celular y muerte (apoptosis). SREBP-1c (sterol response element binding protein-1c). VH: Vena hepática. IRS: Sustrato del receptor de insulina. Tir: Tirosina. GLUT-4: Transportador de glucosa 4. CK: Célula de Kupffer.

sensibilidad normal o equilibrio. Esto determina el camino a seguir de las vías involucradas en el metabolismo de lípidos y carbohidratos. En el estado postabsortivo (luego de ayuno nocturno), la mayor cantidad de utilización de glucosa ocurre en tejidos independientes de insulina, aproximadamente 25% en el lecho esplácnico y 50% en el cerebro.^{23,27} La utilización de la glucosa, que en promedio es de 2 mg/kg/min va a la par de la liberación hepática de glucosa. Luego de la ingesta de alimentos ricos en glucosa, la mayoría (80-85%) de la utilización de la glucosa ocurre a nivel de tejido muscular.^{23,27} Aunque se encarga del metabolismo de sólo 4-5% de la glucosa, el tejido adiposo tiene un papel fundamental en la homeostasis energética corporal.²⁷

Una vez que la glucosa entra a la célula muscular, se convierte glucógeno (70% de la glucosa captada) o entra a la vía glucolítica (90% oxidación y 10% glucólisis anaerobia).²⁷ En los pacientes con hígado graso no alcohólico el principal sitio de RI es el músculo y la utilización de glucosa se encuentra reducida en 50% en pacientes no diabéticos.²⁷ Sin embargo, en algunos estudios no se han encontrado diferencias en la utilización de glucosa en pacientes obesos y no obesos, lo que sugiere que la anomalía no se debe exclusivamente a una regulación anormal de glucosa ni a un exceso de masa de tejido adiposo.³⁵⁻³⁷ Conforme progresa la enfermedad hepática disminuye la utilización de glucosa en el músculo. Además existe disminución de la síntesis de glucógeno estimulada por insulina, así como del metabolismo no oxidativo de la glucosa. En individuos obesos la utilización de glucosa es inversamente proporcional a la cantidad de tejido adiposo total; sin embargo, en aquellos pacientes no obesos con HGNA la RI correlaciona más con la cantidad de tejido graso a nivel visceral. La sensibilidad a la insulina disminuida en el HGNA se compensa con una secreción aumentada de insulina por las células β para mantener la euglucemia.^{27,35-37}

La utilización de glucosa estimulada por insulina se encuentra disminuida en pacientes con HGNA y correlaciona con el grado de infiltración grasa y cantidad de grasa visceral. Los lípidos intrahepáticos e intra-miocardiales contribuyen a la resistencia a la insulina. Además se han encontrado defectos en la actividad mitocondrial fosforilativa y oxidativa que se encuentran disminuidas en aproximadamente 40%.³⁸⁻⁴⁰

Normalmente en individuos sanos después del periodo de ayuno nocturno, el hígado produce glucosa para satisfacer las necesidades del cerebro. La insulina liberada en la vena porta después de la alimentación suprime la producción hepática de glucosa.

Esto depende principalmente de la cantidad total de tejido adiposo y del grado de utilización periférica de insulina. Esta glucosa producida por el hígado deriva de glucogenólisis o de gluconeogénesis.^{23,27}

En los pacientes con HGNA no obesos la producción hepática de glucosa (PHG) se encuentra normal o elevada. La hiperinsulinemia es un inhibidor potente de la PGH, de tal manera que si ésta se encuentra normal en un estado de hiperinsulinemia en ayuno, indica RI hepática. En estudios en estos pacientes y según progresan existe una respuesta anormal en la producción hepática de glucosa, ya que poco a poco al administrarles insulina de manera exógena se suprime menos esta PHG, que habla de una mayor alteración en la sensibilidad hepática a la insulina.^{35,36}

En el ambiente metabólico, la disponibilidad y utilización aumentadas de ácidos grasos libres contribuye al desarrollo de RI muscular por inhibición competitiva de la oxidación de sustratos; además el aumento de los metabolitos de ácidos grasos a nivel intracelular origina alteración en la activación de la fosforilación de la tirosina del IRS-1, lo que ocasiona disminución de la actividad de PI3-cinasa y transporte de glucosa disminuido.^{27,31} Los ácidos grasos libres aumentan la producción hepática de glucosa estimulando enzimas clave y proveyendo sustrato para gluconeogénesis. La supresión de la lipólisis mediada por insulina se encuentra reducida en HGNA.^{30,31}

Al existir concentraciones elevadas de insulina la esterificación de ácidos grasos libres (AGL) en el hígado se favorece sobre la oxidación hasta que las concentraciones intracelulares de acil coenzima A se elevan lo suficiente para contrarrestar el efecto inhibitorio del malonil-coenzima A sobre carnitina palmitoil transferasa. La concentración de AGL plasmáticos correlaciona con el grado de RI, esteatosis hepática y aumento en el contenido de lípidos en músculo. Con 10% de acumulación de grasa en el hígado se observa una disminución en la habilidad de la insulina para disminuir los AGL.^{27,33}

Al originarse RI en el tejido adiposo, una respuesta inmediata es la de un aumento en la lipólisis lo que le proporciona más AGL al hígado y aumenta la oxidación de lípidos. El influjo de AGL plasmáticos del tejido adiposo hacia el hígado representa la principal fuente de grasa intrahepática (62-82% de los triacilglicérols hepáticos). La lipogénesis *de novo* normalmente de 5%, aumenta a 26% en pacientes con hígado graso no alcohólico.^{27,33}

A nivel hepático la insulina activa el factor de transcripción SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein- 1c) que es un factor de transcrip-

Cuadro 1. Localización y función principal de las citocinas más importantes implicadas en el desarrollo de resistencia a la insulina en la EHNA.

Citocina	Localización principal	Función principal	Acción en la resistencia a la insulina
Adiponectina	Adipocitos	<p>↓ Gluconeogénesis</p> <p>↓ Lipogénesis</p> <p>↑ Oxidación AGL</p> <p>↓ Contenido tisular de TG</p> <p>Activación de PPAR-α y AMPK</p> <p>Inhibición de NF-κB y TNF-α</p> <p>↓ Estrés oxidativo, inflamación y fibrogénesis</p>	Relación inversa con características del síndrome metabólico, riesgo de DM2, aterosclerosis y riesgo cardiovascular. Adipocitocina abundante en el plasma humano
TNF- α	Múltiples células inflamatorias Hígado Adipocitos	<p>Antagonista de adiponectina y del IRS-1.</p> <p>Altera las vías de señalización de insulina mediante activación de IKKβ y JNK.</p> <p>↑ IL-6 y SOCS-3</p>	<p>Correlaciona con el % IMC</p> <p>↓ con la pérdida de peso</p> <p>↓ genes de captación y almacenamiento de AG no esterificados en tejido adiposo</p>
Leptina	Adipocitos	<p>Regula células T</p> <p>↑ Fagocitosis por macrófagos</p> <p>↑ Producción de citocinas</p> <p>Profibrogénica</p> <p>↑ TGF-β1, TIMP-1, MCP-1</p> <p>Proangiogénica</p> <p>↑ VEGF</p>	<p>Proporcional a la masa adipocítica. Factor mitogénico y de supervivencia para las células estelares. Previene lipotoxicidad al modular el consumo de alimentos y</p> <p>↑ gasto energético</p>
Interleucina 6	Múltiples células inflamatorias Fibroblastos Células endoteliales Adipocitos	<p>Regula función de células B y T</p> <p>↑ resistencia a la insulina</p> <p>↓ secreción de adiponectina</p>	<p>Inhibe acción de insulina en hepatocitos</p> <p>Interfiere con la señal de transducción del receptor de insulina</p>
Resistina	Células inflamatorias y derivadas de la médula ósea. Adipocitos	<p>Proinflamatoria en células endoteliales y estelares</p> <p>Relacionada con daño y RI hepáticos</p>	Antagoniza la acción de insulina. Aumenta en obesidad genética e inducida por dieta
PPAR- α	Hígado Músculo esquelético	Modula la expresión de genes reguladores de la captación y catabolismo de AG, así como de apolipoproteínas	Los fibratos son ligandos exógenos que estimulan su actividad
PPAR- γ	Adipocitos	<p>Diferenciación de preadipocitos</p> <p>Redistribución de tejido adiposo</p> <p>↓ AGL</p> <p>↓ expresión TNF-α</p>	<p>Inducción de adiponectina</p> <p>↓ acumulo de lípidos en hígado y músculo</p> <p>Las tiazolidinedionas son ligandos exógenos</p>
Angiotensina II	Adipocitos Células estrelladas	<p>Profibrótica</p> <p>Inhibe la activación de células estelares</p> <p>Regulador de la homeostasis de la presión arterial</p> <p>Induce inflamación hepática</p>	Induce proliferación celular, migración y secreción de citocinas proinflamatorias, así como síntesis de colágeno

ción, lo cual aumenta la expresión de genes de la lipogénesis, la síntesis de ácidos grasos (AG), aumenta la glucólisis y acelera el acumulo de triglicéridos en los hepatocitos por síntesis *de novo* y disminución en su oxidación.³⁰ La insulina *per se* puede ocasionar acumulo de grasa hepática. La disposición de adipocitos a nivel mesentérico puede ser una fuente crucial de AG que entran hacia la circulación portal, aunque los AGL liberados del lecho esplácnico constituyen sólo 10% de los que acceden al hígado. Estos adipocitos son menos sensibles a la acción de la insulina.²⁷

La teoría del sobreflujo establece que una vez que se excede la capacidad de los adipocitos para acumular triglicéridos, éstos se depositan en otros tejidos como el músculo y el hígado, ocasionando resistencia a la insulina en esos tejidos.^{27,31,32}

Citocinas implicadas en el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica

El tejido adiposo visceral coexiste con otros tipos celulares como los macrófagos, células endoteliales y otras células involucradas en la respuesta inmune. Las citocinas secretadas por estas células, pero principalmente por los adipocitos, son llamadas adipocitocinas y por lo general en el estado de inflamación de bajo grado persistente que prevalece en los pacientes obesos con resistencia a la insulina, la masa total de tejido adiposo correlaciona con la cantidad de citocinas secretadas, ya que al ganar peso la infiltración por macrófagos en el tejido adiposo se intensifica.^{27,28,41-51} La investigación disponible sobre el tema es extensa y día a día nos provee de nuevas sustancias relacionadas, como es el caso de la visfatina y apelina, dos nuevas adipocitocinas incrementadas en la resistencia a la insulina y relacionadas con inflamación y angiogénesis, respectivamente.⁴¹

Adiponectina

Se expresa sólo en adipocitos. Los niveles bajos se relacionan a componentes del síndrome metabólico y su administración revierte la RI y ejerce propiedades antiinflamatorias. En el hígado disminuye la gluconeogénesis, suprime la lipogénesis y activa la oxidación de AGL. Los niveles bajos de adiponectina se han relacionado a acumulación de grasa intrahepática, necrosis hepática y progresión de la enfermedad, además se ha encontrado que la administración de leptina en ratas *ob/ob* con daño hepático disminuye la apoptosis y los niveles de TNF- α y que puede disminuir la fibrosis hepática posiblemente vía inhibición

de TGF- β 1, además de disminuir la proliferación y aumentar la apoptosis de las células estelares.⁴¹⁻⁴⁵

Leptina

Se produce en el tejido adiposo en proporción a su masa. Modula el consumo de alimentos y el gasto energético además de regular la respuesta de células T, aumentando la producción de citocinas y la fagocitosis por macrófagos. Aunque en estudios en animales se ha encontrado que el tratamiento con leptina mejora el metabolismo de la glucosa a nivel periférico y hepático, disminuye el contenido de triglicéridos a nivel muscular y hepático y parece ser fundamental para el desarrollo de fibrosis hepática a través de la activación de células estelares, su papel en humanos ha sido cuestionado.⁴¹⁻⁴⁵

Resistina

Se encuentra principalmente en preadipocitos que sufren diferenciación hacia adipocitos maduros. Es un agente proinflamatorio potente, se encuentra elevado y correlaciona con la RI hepática pero no a nivel muscular.^{27,41-45}

TNF- α

Altera la vía de señalización de insulina al inhibir la función del IRS-1. Posee efectos antagónicos con la adiponectina y en forma recíproca se inhiben. La administración de anticuerpos anti-TNF- α en modelos experimentales disminuye la extensión de daño hepático en el hígado graso y cuando se trata con adiponectina, la expresión de TNF- α disminuye.^{27,28,45-48}

Interleucina 6

Producida por los adipocitos (principalmente por el tejido adiposo visceral), se encarga de regular la función de células B y T. Induce RI al alterar la señalización de insulina en los hepatocitos.⁴⁵⁻⁴⁸

Sistema renina-angiotensina

Se ha encontrado que los adipocitos contienen la maquinaria principal del sistema renina-angiotensina como el angiotensinógeno, angiotensina II, enzima convertidora de angiotensinógeno y receptores de angiotensina. La administración de antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II mejoran el perfil bioquímico en pacientes con hígado graso no alcohólico y la fibrosis en modelos animales.^{43-45,49-51}

PROGRESIÓN DE LA HEPATOPATÍA

El paso por el cual el simple acumulo de lípidos en el hígado (esteatosis hepática) progresa a inflamación (esteatohepatitis) y posteriormente a fibrosis y cirrosis, continúa siendo un misterio. Esto se ha postulado como la teoría de los dos golpes, en la cual inicialmente hay acumulo de triglicéridos en el hepatocito lo que ocasiona esteatosis hepática y el segundo golpe inducido por factores ambientales como el estrés oxidativo causando la EHNA, implicándose a la RI como el mediador de progresión de la enfermedad.^{52,53} Llama la atención que muchos de estos factores como la alimentación, exposición a medicamentos diversos, inmunológicos, genéticos o tóxicos ambientales no se han establecido con precisión y el mecanismo por el cual el simple acumulo de triglicéridos en el hepatocito vira hacia el reclutamiento de células inflamatorias y la producción de numerosas citocinas y sustancias que al final producirán fibrosis no es conocido con exactitud.^{53,54}

El desequilibrio en la producción de adipocitocinas y otras citocinas, por el entorno de la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo en los adipocitos de la grasa visceral altamente activa en pacientes con características del síndrome metabólico, son los implicados en la patogénesis del espectro del HGNA.²⁷ Otros factores implicados en la generación de estrés oxidativo además de lo mencionado antes son la peroxidación lipídica y el hierro sérico.⁵⁵ La producción excesiva de sustancias como el TNF- α , IL-6, IL-1, resistina, AGL, angiotensinógeno, angiotensina II y la producción disminuida de adiponectina causan un estado de RI con una inflamación exacerbada.⁵⁴ El estrés oxidativo es el fundamento fisiopatológico que caracteriza el desarrollo y la progresión final hacia la EHNA.⁵⁶

Recientemente se ha encontrado que a nivel tisular (hígado) en pacientes con esteatohepatitis se encuentra aumentado el nivel de sustancias antioxidantes, lo que apoya al estrés oxidativo como causa de esteatohepatitis ya que esto nos indica que al estar un estímulo oxidativo en el tejido, éste trata de abatirlo por lo que aumentan los antioxidantes endógenos.⁵⁷ También se ha encontrado que existe una producción alterada (disminuida) del ATP a nivel hepático en los pacientes con EHNA⁵⁸ y en los obesos se induce la proteína desacoplante-2 (UCP-2, uncoupling protein-2) y por este medio hay depleción del ATP en los hepatocitos.⁵⁹

El contexto de estrés oxidativo involucra la disfunción endotelial que es la incapacidad de

responder con vasodilatación a estímulos parasimpaticomiméticos y la producción de especies reactivas de oxígeno con la formación de aniones superóxido, peróxido de hidrógeno, sustancias derivadas del metabolismo del óxido nítrico⁶⁰⁻⁶³ y que eventualmente, al ser compuestos con un electrón impar, reducirán otras moléculas causando disfunción celular.⁶³ El ambiente de resistencia a la insulina y factores ambientales producirán los productos finales de glucosilación avanzada (AGEs),⁶⁴ que se unirán a sus receptores celulares y todo esto en conjunto producirá peroxidación lipídica, disfunción membranal (celular y mitocondrial) y disfunción celular vía alteración en la producción de energía a través de anomalías en la producción de ATP e inclusive en la producción de caspasas.⁶⁵ Las enzimas responsables de la defensa primaria contra el estrés oxidativo incluyen la superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GSHPx). La SOD cataliza el paso de O_2^- a peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Entonces la GSHPx convierte el H_2O_2 en H_2O , de este modo depura los radicales libres. Los tioles son depuradores de radicales libres y sirven como antioxidantes, encontrándose elevados en sujetos con EHNA.⁶³ Además se ha observado una alteración en la cadena de transporte de electrones mitocondrial con la producción de sustancias reactivas de oxígeno, que ocasionará disfunción en la producción de energía, daño al DNA y muerte celular.⁶⁵⁻⁶⁷

Un factor que se ha propuesto como mediador de la EHNA es la endotoxemia resultante del sobrecrecimiento bacteriano, traslocación e inducción de citocinas proinflamatorias que irán directamente hacia la circulación portal y ocasionarán inflamación a nivel hepático.²²

Entre las estrategias terapéuticas de la EHNA están la corrección de las anomalías metabólicas mediante el ejercicio, acondicionar la dieta, la cirugía bariátrica en la obesidad extrema⁶⁸⁻⁷¹ y el empleo de medicamentos como el metformín,⁷² las tiazolidinedionas,⁷³ los fibratos, los antagonistas de los receptores de angiotensina II y las estatinas.^{74,75} Estos fármacos además de las implicaciones en la mejoría del ambiente metabólico se ha propuesto que atenuan el daño oxidativo a través de la disminución de citocinas proinflamatorias, así como inducir la expresión de sustancias antioxidantes o funcionar como tal.⁷⁵ Ninguno de estos medicamentos ha probado ser útil 100% y muchos estudios realizados al respecto no tienen el suficiente peso estadístico para su aplicación y los resultados son divergentes, incluyendo nuevos abordajes con medicamentos como el

probucol, betaina, vitamina E y C, anti-TNF- α y el ácido ursodesoxicólico. Por último al cursar con complicaciones de la cirrosis, la opción más adecuada es el trasplante hepático.⁷⁶

CONCLUSIONES

La EHNA es una entidad creciente debido al aumento de la frecuencia de la obesidad y trastornos metabólicos relacionados. El principal factor que contribuye a su desarrollo es la resistencia a la insulina, mediante diferentes vías en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos y de acuerdo al momento metabólico. Además en la progresión es fundamental la ocurrencia del estrés oxidativo que ocasionará al final disfunción membranar y muerte celular, con el consiguiente daño hepático manifestado clínicamente. No existe un tratamiento eficaz hasta el momento y debido a la alta frecuencia de cirrosis en nuestro medio, el entendimiento de la fisiopatología de esta enfermedad resulta de suma importancia.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. Diez principales causas de mortalidad en hombres y mujeres, por grupos de edad 2007. Disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html>
2. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
3. Bonora E, Targher G, Formentini F, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 2003; 21: 52-8.
4. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 37: 917-23.
5. Méndez-Sánchez N, Sánchez-Castillo CP, Villa AR, Madrigal H, et al. The relationship of overweight and obesity to high mortality rates from liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004; 3: 66-71.
6. Chavarría-Arciniega S, López-Alvarenga JC, Uribe-Uribe NO, Herrera-Hernández M, González-Barranco J. Relación entre el diagnóstico morfológico de EHNA (esteatohepatitis no alcohólica) y pruebas de función hepática en un grupo de pacientes con obesidad extrema. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 505-12.
7. Bedogni G, Bellentani S. Fatty liver: how frequent is it and why? *Ann Hepatol* 2004; 3: 63-5.
8. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and Natural History of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 1-16.
9. Ludwig J, Viaggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
10. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
11. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 521-33.
12. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, Dehesa M, et al. Etiology of Liver Cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004; 3: 30-3.
13. Lingappa VR (ed.). Liver disease. Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine. 4th Ed. McGraw-Hill; 2003.
14. Friedman SL. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-72.
15. Guidorizzi de Siqueira AC, Cotrim HP, Rocha R, Carvalho FM, de Freitas LAR, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: importance of risk factors and histological spectrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 837-41.
16. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 16: 1221-31.
17. American Gastroenterological Association. Medical Position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002; 123: 1702-04.
18. Cortez-Pinto H, De Moura MC, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. *J Hepatol* 2006; 44: 197-208.
19. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004; 27: 2057-66.
20. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002; 122: 1649-57.
21. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172(7): 899-905.
22. Rivera CA. Risk factors and mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Pathophysiol* 2008; 15:109-14.
23. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin N Am* 2004; 88: 787-835.
24. Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med* 2005; 56: 45-62.
25. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444: 840-6.
26. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin N Am* 2007; 91: 1063-77.
27. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatol* 2005; 42: 987-1000.
28. Gastadelli A, Cusi K, Pettit M, Hardies J, et al. Relationship Between Hepatic/Visceral Fat and Hepatic Insulin Resistance in Nondiabetic and Type 2 Diabetic Subjects. *Gastroenterol* 2007; 133: 496-506.
29. Marchesini G, Marzocchi R. Metabolic syndrome and NASH. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 105-17.
30. Loria P, Lonardo A, Bellentani S, Day CP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: An open question. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2007; 17: 684-98.
31. Bookman ID, Pham J, Guindi M, Heathcote EJ. Distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from fatty liver: serum-free fatty acids, insulin resistance, and serum lipoproteins. *Liver Inter* 2006; 26: 566-71.
32. Boer M, Voshol PJ, Kuipers F, Havekes LM, et al. Hepatic steatosis: a mediator of the metabolic syndrome. Lessons from animal models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 644-9.
33. Bradbury MW, Berk PD. Lipid metabolism in hepatic steatosis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 639-71.
34. Goldberg IJ, Ginsberg HN. Ins and outs modulating hepatic triglyceride and development of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2006; 130: 1343-6.

35. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
36. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005; 48: 634-42.
37. Haynes P, Lianpunsakul S, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease in individuals with severe obesity. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 535-47.
38. Reddy JK. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis; Peroxisomal β -oxidation, PPAR α , and steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1333-G1339.
39. Pérez-Carreras M, Del Hoyo P, Martín MA, Rubio JC, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 38: 999-1007.
40. Serviddio G, Sastre J, Bellanti F, Viña J, et al. Mitochondrial involvement in non-alcoholic steatohepatitis. *Molecular Aspects of Medicine* 2008; 29: 22-35.
41. Bertolani C, Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiol* 2008; 15: 91-101.
42. Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(Suppl. 2): 3-10.
43. Gregoire FM. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med* 2001; 226: 997-1002.
44. Lazar MA. Becoming fat. *Genes & Dev* 2002; 16: 1-5.
45. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-18.
46. Leclercq IA, Morais ADS, Schroyen B, Van Hul N, Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: Mechanisms and consequences. *J Hepatol* 2007; 47: 142-56.
47. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467-76.
48. Tilg H, Kaser A, Moschen AR. How to modulate inflammatory cytokines in liver diseases. *Liver Int* 2006; 26: 1029-39.
49. Bataller R, Ginés P, Nicolás JM, Görbig MN, Garcia-Ramallo E, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterol* 2000; 118: 1149-56.
50. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 1222-5.
51. Yokohama S, Tokusashi Y, Nakamura K, Tamaki Y, et al. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 322-6.
52. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147-52.
53. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterol* 1998; 114: 842-5.
54. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterol* 2006; 130: 207-10.
55. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of Non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 75-104.
56. Varela-Rey M, Embade N, Ariz U, Lu SC, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and animal models: understanding the human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2008 (In Press, doi:10.1016/j.biocel.2008.10.027).
57. Perlemuter G, Davit-Spraul A, Cosson C, Conti M, et al. Increase in liver antioxidant enzyme activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 946-53.
58. Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP, Arnold C, Rashid A, et al. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis. *JAMA* 1999; 282: 1659-64.
59. Chavin KD, Yang SY, Lin HZ, Chatham J, et al. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Biol Chem* 1999; 274: 5692-700.
60. Albano E, Mottaran E, Occhino G, Reale E, Vidali M. Role of oxidative stress in the progression of non-alcoholic steatosis; *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(Suppl. 2): 71-3.
61. Videla LA, Rodrigo R, Araya J, Poniachik J. Oxidative stress and depletion of hepatic long-chain polyunsaturated fatty acids may contribute to nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radical Biology & Medicine* 2004; 37: 1499-507.
62. Novitskiy G, Potter JJ, Wang L, Mezey E. Influences of reactive oxygen species and nitric oxide on hepatic fibrogenesis. *Liver Int* 2006; 26: 1248-57.
63. Baskol G, Baskol M, Kocer D. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Biochemistry* 2007; 40: 776-80.
64. Hyogo H, Yamagishi S, Iwamoto K, Arihiro K, Takeuchi M, et al. Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1112-19.
65. Ramalho RM, Cortez-Pinto H, Castro RE, Solá S, Costa A, et al. Apoptosis and Bcl-2 expression in livers of patients with steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 21-9.
66. Seki S, Kitada T, Yamada T, Sakaguchi H, Nakatani K, et al. In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver diseases. *J Hepatol* 2002; 37: 56-62.
67. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis: Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G193-G199.
68. Marchesini G, Natale S, Manini R, Agostini F. The treatment of fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(Suppl. 2): 37-9.
69. Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* 2006; 82: 315-22.
70. Bouneva I, Kirby DF. Management of nonalcoholic liver disease: weight control. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 693-713.
71. Angulo P. NAFLD, Obesity, and bariatric surgery. *Gastroenterol* 2006; 130: 1848-52.
72. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-4.
73. Neuschwander-Tetri B, Brunt EM, Wehmeir KR, Oliver D, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- γ ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-17.
74. Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA. Pharmacologic management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 715-28.
75. Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs* 2005; 65: 2445-61.
76. Wilfred NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48: S104-S112.

Reimpresos:

Dr. Ricardo Ulises Macías-Rodríguez

Departamento de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga 15
Col. Sección XVI, Tlalpan
14080, México, D.F.
Correo electrónico: ricardomacro@yahoo.com.mx

Recibido el 13 de marzo de 2008.
Aceptado el 17 de febrero de 2009.

Anexo. Abreviaturas.

EHNA:	Esteatohepatitis no alcohólica.
HGNA:	Hígado graso de etiología no alcohólica.
DM:	Diabetes mellitus.
TG:	Triglicéridos.
RI:	Resistencia a la insulina.
IMC:	Índice de masa corporal.
GLUT-4:	Transportador de glucosa-4.
IRS:	Sustrato del receptor de insulina.
TNF- α :	Factor de necrosis tumoral- α .
NF-kB:	Factor nuclear-kB.
PHG:	Producción hepática de glucosa.
AGL:	Ácidos grasos libres.
SREBP-1c:	Proteína de unión del elemento regulador de esterol-1c.
TGF- β 1:	Factor de crecimiento transformante- β 1.
IL:	Interleucina.
PPAR:	Receptores activadores de la proliferación de peroxisomas.
TGF- β 1:	Factor de crecimiento transformante- β 1.
VEGF:	Factor de crecimiento endotelial vascular.
UCP-2:	Proteína desacoplante-2.
AGEs:	Productos finales de glucosilación avanzada.
SOD:	Superóxido dismutasa.
GSHPx:	Glutación peroxidasa.
