

ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DEL LITORAL

T
642 35
PER



PROGRAMA DE ESPECIALIZACION TECNOLOGICA EN ALIMENTOS
CARRERA DE LICENCIATURA EN NUTRICION

SEMINARIO DE GRADUACION

Acercamiento Clínico a Trastornos Metabólicos de
Origen y/o Tratamiento Nutricional"

Previa obtención del título de:
LICENCIADO EN NUTRICION

D-63178

TESINA:

"Esteatosis Hepática no Alcohólica"

(13)

PRESENTADO POR:

Angélica Jacqueline Perdomo Vines

Año Lectivo 2010 - 2011

GUAYAQUIL - ECUADOR

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DEL LITORAL



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN TECNOLÓGICA EN ALIMENTOS
CARRERA DE LICENCIATURA EN NUTRICIÓN



SEMINARIO DE GRADUACIÓN

**“ACERCAMIENTO CLÍNICO A TRASTORNOS METABÓLICOS DE
ORIGEN Y/O TRATAMIENTO NUTRICIONAL”**

Previa obtención del título de:
LICENCIADO EN NUTRICIÓN

TESINA:
“ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHOLICA”

PRESENTADO POR:
ANGELICA JACQUELINE PERDOMO VINCES

AÑO LECTIVO 2010 – 2011

GUAYAQUIL - ECUADOR

AGRADECIMIENTO

Deseo expresar mi agradecimiento a mi familia a todos mis maestros que aportaron a mi formación que confiaron y me proporcionaron un soporte incondicional durante todos estos años. Para quienes me enseñaron más que el saber científico, a quienes me enseñaron a ser lo que no se aprende en salón de clase y a compartir el conocimiento con los demás.

Un sincero agradecimiento al MSc. Carlos Solís, por todo el tiempo dedicado en este seminario, por sus sugerencias e ideas de las que tanto provecho he sacado. Todo esto nunca hubiera sido posible sin el apoyo incondicional de mi mis padres y mis hermanos.

DEDICATORIA

Dedico este proyecto a Dios y a mis padres.

A Dios porque ha estado conmigo a cada paso que doy, cuidándome y dándome fortaleza para continuar, a mis padres, quienes a lo largo de mi vida han velado por mi bienestar y educación siendo mi apoyo en todo momento. Depositando su entera confianza en cada reto que se me presentaba sin dudar ni un solo momento en mi inteligencia y capacidad.

Es por ellos que soy lo que soy ahora.

Los amo con mi vida

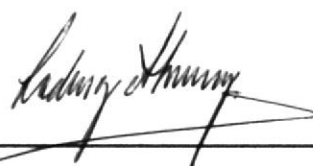
Angélica Jacqueline Perdomo Vincés

TRIBUNAL DE GRADUACIÓN



MSc. Carlos Alberto Solís Sánchez

Profesor del Seminario de Graduación

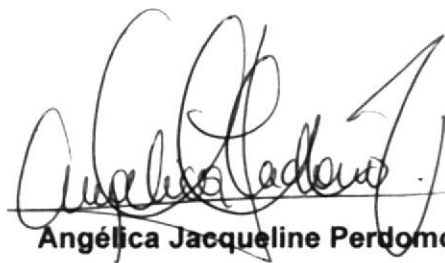


MSc. Ludwig Álvarez Córdova

Delegado de Coordinación PROTAL

DECLARACION EXPRESA

La responsabilidad del contenido de este Trabajo de Grado, me corresponde exclusivamente; y el patrimonio intelectual de la misma a la Escuela Superior Politécnica del Litoral.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Angélica Perdomo Vincés', written over a horizontal line.

Angélica Jacqueline Perdomo Vincés

RESUMEN

La enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico y la forma más agresiva de esta, la Esteatohepatitis No Alcohólica son problemas que están llegando a ser tema de interés en la comunidad Médica en general, especialmente debido a la creciente frecuencia de diabetes y obesidad en la población mundial. Existen fuertes evidencias que vincularían la enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico con el tan conocido síndrome metabólico o síndrome X, hasta el punto de aceptar esteatosis hepática y su espectro como un elemento más de este último, acompañado de diabetes, hipertensión, hipertrigliceridemia y obesidad. Al parecer la resistencia a la insulina sería lo que estas enfermedades tendrían en común.

Un examen clínico a cada paciente con niveles de transaminasas anormales debería tomar en cuenta al hígado graso no alcohólico y a su espectro, en especial si la persona es obesa o diabética. Actualmente la única forma para diferenciar la esteatohepatitis no alcohólica de un simple hígado graso no alcohólico es realizando una biopsia al hígado, lo que se debe discutir extensamente con el paciente.

El pronóstico del hígado graso no alcohólico generalmente es benigna, pero en caso que se presente fibrosis, inflamación existe un riesgo de que se convierta en cirrosis. No existe ningún tratamiento específico para este estado, aunque cada régimen terapéutico debería incluir una reducción de peso gradual y supervisada, una dieta balanceada y ejercicios, al igual que ver los factores precipitantes y correccionales.

En la actualidad, no existe un tratamiento farmacológico específico para la enfermedad de hígado graso no alcohólico ni para esteatohepatitis no alcohólica.



El cuerpo actual de evidencia y algunos estudios pilotos sugirieron que el futuro debe concentrarse en agentes que perfeccionen la resistencia a la insulina.

INDICE.-

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	9
CUADRO CLINICOS CON RIESFO A DESARROLLAR EHNA.....	10
CASO CLÍNICO TUTORIAL.....	12
DEFINICIÓN.....	13
FISIOPATOLOGIA.....	13
ADIPONECTINA.....	17
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA.....	18
OBESIDAD Y DM2.....	18
LEPTINA.....	19
INTERLEUCINA.....	19
RESISTINA.....	20
ANGIOTENSINÓGENO.....	21
DIAGNOSTICO.....	21
CUADRO I. SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	22
P B H CLASIFICACIÓN SEGÚN BRUNT.....	23
TERAPIA NO FARMACOLOGICA.....	24
CASO CLINICO TUTORIAL RESUELTO SOAP.....	27
ALGORITMO.....	29
CONCLUSIONES.....	31
ANEXOS.....	32
REFERENCIA.....	33

INTRODUCCIÓN.-

El hígado graso no alcohólico es una enfermedad emergente de gran importancia en el momento actual. La epidemia mundial de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha despertado el interés en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y otras complicaciones relacionadas con la obesidad y la DM, pero solo recientemente se ha prestado atención a la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Su diagnóstico es difícil. La dificultad diagnóstica responde a la inespecificidad de los síntomas, la escasez de los datos de laboratorio y la necesidad de una biopsia hepática confirmatoria.

Se acepta que la EHNA afecta al 30 y 40% de la población adulta, con mayor prevalencia en pacientes con síndrome metabólico o DM2. Se cree que el 40% de los pacientes con EHNA sufren en realidad de NASH, la cual puede progresar a la cirrosis en el 10-15% de los casos. En Estados Unidos, es la causa más común de derivación de pacientes al especialista por elevación crónica de las enzimas hepáticas.

La esteatosis hepática no alcohólica es la causa más frecuente a nivel global de alteraciones crónicas en las pruebas de función hepática en individuos asintomáticos¹.

La prevalencia de HGNA puede llegar hasta 74% en obesos, siendo 4.6 veces más frecuente en ellos, definidos como personas con índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m² ⁸. Casi una cuarta parte de la población estadounidense adulta padece de obesidad, y se estima que un 19% de los obesos presentan EHNA². Incluso en pacientes con índice de masa corporal normal pero con patrón de obesidad central, se describe una mayor incidencia de HGNA³. Basándose en estadísticas de los Estados Unidos en

el año 2000, se estima que en ese país existen más de 30 millones de obesos con HGNA, y 8.6 millones de ellos tendrían EHNA⁴.

Los hábitos alimentarios son un factor importante en el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica, incluso en pacientes no obesos; de los indicadores que se asocian con más frecuencia en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica es el porcentaje de energía total y el porcentaje de grasa ingerida total, éste último es hasta seis veces más alto en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.⁵ De igual manera se ha observado que los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tienen un consumo más alto de colesterol al día, un consumo menor de grasa poliinsaturada y fibra.

Se acepta que la EHNA afecta al 30 y 40% de la población adulta, con mayor prevalencia en pacientes con síndrome metabólico o DM2. Se cree que el 40% de los pacientes con EHNA sufren en realidad de NASH, la cual puede progresar a la cirrosis en el 10-15% de los casos. En Estados Unidos, es la causa más común de derivación de pacientes al especialista por elevación crónica de las enzimas hepáticas.

Cuadros clínicos con riesgo de desarrollar EHNA

- Diabetes mellitus tipo 2
- Obesidad central
- Hipertensión
- Síndrome metabólico
- Antecedentes familiares de esteatosis hepática
- Elevación importante de las transaminasas hepáticas 2-3 veces por arriba del límite superior normal.

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más común de muerte en pacientes con EHNA la que puede tener una evolución grave en obesos o con DM2.

La esteatosis hepática no alcohólica se presenta en sujetos que no beben alcohol o que beben en forma moderada (<20 g. / día) y se considera como la expresión en el hígado de un síndrome complejo que se denomina como el síndrome metabólico. El síndrome metabólico comprende una serie de alteraciones entre las que destacan la obesidad, especialmente obesidad central, con una circunferencia en la cintura > 94 cm. en el hombre y > 80 cm. en la mujer; con frecuencia se acompaña de un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m². Otros componentes del síndrome metabólico son la resistencia a la insulina, intolerancia a los hidratos de carbono o bien DMT2, dislipidemia con aumento en la cifra de triglicéridos en el suero > 150 mg / dl, disminución de las lipoproteínas de alta densidad (también llamado colesterol bueno o protector) con cifras < 40 mg/dl en el hombre y < de 50 mg/dl en la mujer e hipertensión arterial > 140/90 mmHg⁶.

La probabilidad de tener EHNA es directamente proporcional al peso corporal y, debido al aumento de la Prevalencia de la obesidad, en EEUU constituye un importante problema de salud pública. Estas consideraciones impulsaron el desarrollo de esta revisión auspiciada por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD)^{30,31}

CASO CLÍNICO TUTORIAL

Francisco Romero de 45 años de edad acude a la consulta de nutrición. En su antropometría se identifica que pesa 95 kilos, talla 1.75 metros, posee un IMC (kg/m^2) de 31 una circunferencia abdominal de 98 cm. Tiene el cargo de gerente administrativo, y por lo general siempre pasa en reuniones y eventos sociales, se considera una persona sedentaria ya que no realiza ningún tipo de actividad física. Comenta que dentro de sus hábitos siempre toma una taza de café, no fuma ni bebe alcohol. Pero recalca que por lo general entre semana no come en casa, sino comida rápida, no le gusta mucho las frutas y le encanta disfrutar de la buena comida en los restaurantes de la ciudad los fines de semana. En sus datos bioquímicos encontramos con triglicéridos: 200 mg/dl, HDL: 35 mg/dl.

DEFINICIÓN

El Hígado Graso No Alcohólico (HGNA) es una entidad que se caracteriza por la infiltración de grasa en los hepatocitos, la cual puede estar asociada a grados variables de inflamación lobulillar con o sin fibrosis, y eventualmente puede desarrollarse una cirrosis hepática, hipertensión portal y carcinoma hepatocelular, sin el consumo de alcohol.⁷

La esteatosis hepática (EH) es la acumulación de lípidos histológicamente visible en el citoplasma de los hepatocitos^{8,9}. Es la alteración metabólica más frecuente a nivel hepático¹⁰.

FISIOPATOLOGÍA.-

La génesis del hígado graso es en gran parte desconocida, pese a los importantes avances que ha habido al respecto en los últimos años. Anormalidades en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos, generación de especies reactivas de oxígeno (EROS), (también llamadas radicales libres), peroxidación lipídica, activación de células estrelladas o de Ito, liberación anormal de citoquinas, son algunas de las anormalidades descritas que detallaremos en esta revisión.

Uno de los elementos fundamentales para el desarrollo del HGNA es la resistencia a la insulina, cuya presencia ha sido categóricamente demostrada recientemente¹⁷ en pacientes con HGNA y EHNA.

La infiltración grasa del hígado surge como respuesta a gran variedad de estímulos nocivos que incluyen hipoxia, toxinas, inflamación sistémica, neoplasias malignas, ayuno, deficiencias nutricionales, y diversas alteraciones metabólicas.¹²

Aunque el hígado graso es por sí mismo una condición benigna, puede participar en la progresión de fibrosis hacia cirrosis y la falla hepática.¹³ Los efectos de la obesidad y la consecuente infiltración grasa hacia el hígado afectan de forma deletérea la evolución de las hepatopatías crónicas y de las hepatopatías terminales. Una de las consecuencias más importantes de la obesidad es el hiperinsulinismo¹⁴ que se considera uno de los elementos principales en el desarrollo del síndrome metabólico,¹⁵ existe una relación directa entre el grado de infiltración grasa del hígado y la sensibilidad a la insulina, incluso de forma independiente al índice de masa corporal, grasa intraabdominal y obesidad general.¹⁶ De hecho, uno de los predictores más importantes para el desarrollo de cirrosis en pacientes obesas es la presencia de diabetes.¹¹

Aunque está determinado que la obesidad visceral guarda relación con el tamaño y contenido de grasa del hígado,¹⁷ la distribución de grasa corporal, la relación cintura/cadera es uno de los factores que más influyen en el incremento del riesgo relativo de desarrollar esteatohepatitis no alcohólica. Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar el daño del hepatocito en los pacientes obesos, los cuales se han postulado como mecanismos adaptativos ante el incremento en la capacidad de oxidación de sustratos, observándose incremento en el transporte de electrones en modelos de animales obesos, lo que incrementa las concentraciones locales de especies reactivas de oxígeno.¹⁸ Estas adaptaciones al estrés crónico incluyen inhibición del gen de la ciclina D-1, activación aumentada del transductor de señal y activador de la transcripción 3, depleción del ATP hepático e inhibición de los estados replicativos del ciclo celular.¹⁹

En pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y diabetes se observa además de los cambios en el funcionamiento mitocondrial existen alteraciones estructurales asociadas a incremento en la liberación de ácidos

grasos libres, así como un incremento en la β -oxidación de los ácidos grasos que incrementan la formación de radicales libres.²⁰ Además de este incremento en las especies reactivas de oxígeno, en modelos animales se demuestra que el hígado de los animales obesos es mucho más sensible a los estímulos nocivos, en especial ante la respuesta del factor de necrosis tumoral α y endotoxinas, así como alteraciones inmunológicas que pueden influir en el desarrollo de fibrosis, en especial se observa disminución de los fagocitos en las zonas 1 y 2 de los acinos hepáticos de ratas obesas. Los mecanismos moleculares implicados en esta sensibilización no son claros del todo, sin embargo la sobreexpresión del interferon y ante la exposición de lipopolisacáridos parece ser uno de los mecanismos más importantes.²¹

La retención de triglicéridos en los hepatocitos es requisito indispensable para el desarrollo de esteatosis hepática³². El metabolismo de los triglicéridos en el tejido adiposo da lugar a la liberación de ácidos grasos libres a la circulación y éstos son captados por los hepatocitos. El acumulo de lípidos en el hígado resulta de una pérdida del balance entre la captación, la síntesis, la salida y la oxidación de los ácidos grasos libres. Estudios recientes demuestran que el flujo de ácidos grasos libres provenientes del tejido adiposo y que llegan al hígado representa la mayor fuente de la grasa intrahepática, 62% – 82% de los triacilgliceroles del hígado y que la contribución de lipogénesis “de novo” que en sujetos normales es menor del 5%, en pacientes con esteatohepatitis aumenta hasta ser del 26%^{33,34}.

La insulina, inhibe el metabolismo de los triglicéridos en el tejido adiposo, aumenta la síntesis intrahepática de ácidos grasos libres y de triglicéridos e inhibe la beta oxidación de los ácidos grasos libres en los hepatocitos³⁵. Los estados de hiperinsulinismo como la DMT2 y la obesidad disminuyen la sensibilidad tisular a la insulina, esta resistencia a la acción de la insulina es el factor más reproducible en el desarrollo de esteatosis hepática³⁶. Por

definición, la resistencia a la insulina es cuando se necesitan concentraciones de insulina mayores a las normales para obtener una respuesta metabólica, esto no ocurre solamente en presencia de esteatosis hepática sino también en condiciones fisiológicas como en la pubertad, en el embarazo, con el ejercicio físico y en padecimientos que cursan con sepsis, en el stress quirúrgico, en trauma, en la hepatitis por virus C, pero sin duda son el sobrepeso y la obesidad central o visceral las causas más importantes en la resistencia a la insulina³⁷. Hoy en día se acepta que la esteatosis hepática por si misma es causa de resistencia a la insulina, y se reconoce que el trastorno metabólico inicial ocurre en los tejidos periféricos y que la esteatosis hepática resultante tiende a exacerbar la resistencia a la insulina³⁸.

La homeostasis de la energía en un organismo normal está perfectamente regulada por la interacción y comunicación entre el hígado, el músculo y el tejido adiposo con el sistema nervioso central. Los estudios recientes se han enfocado al papel crucial del tejido adiposo que es capaz de integrar señales de otros órganos y de responder con la secreción de proteínas llamadas adipocinas o adipoquinas³⁹. En la esteatosis hepática al igual que en otros padecimientos metabólicos se altera la liberación de adipocinas. Estas proteínas sintetizadas específicamente en el adipocito, comparten funciones que regulan energía y procesos de inmunidad. Cuando se altera el lenguaje y comunicación entre el hígado y el tejido adiposo da como resultado una serie de anomalías metabólicas e inflamatorias.

Las adipocinas actúan en forma variable ya sea autocrina, endocrina o paracrina e incluyen proteínas relacionadas con moléculas de regulación inmune y citocinas (TNF- α , IL-6, TGF- β), proteínas que afectan la función endotelial y vascular (angiotensinogeno, proteínas del sistema renina-angiotensina e inhibidores de la activación del plasminogeno), hormonas que participan en la homeostasis de la glucosa, la regulación de insulina y fuentes

de energía (adiponectina, resistina y leptina), metabolismo de lípidos y lipoproteínas (ac. grasos libres, lipasa lipoproteínica, proteínas involucradas en el transporte de ácidos grasos, apolipoproteína E, proteína fijadora de retinoides) y varios factores endocrinos (corticoesteroides y esteroides sexuales).

ADIPONECTINA.- La adiponectina es la hormona circulante más abundante en humanos, se expresa únicamente en los adipocitos y guarda una relación inversa en su concentración en obesidad central o visceral, en la hipertrigliceridemia, en DMT2 y con los marcadores aterogénicos apo B y apo E⁴⁰. Cuando hay resistencia a la insulina se han encontrado niveles circulantes muy bajos de adiponectina, por otra parte, con la administración de adiponectina se ha observado que se revierte la resistencia a la insulina y se ejerce una acción anti-inflamatoria. En el hígado, la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina para inhibir la gluconeogénesis y regula el metabolismo de ácidos grasos libres a través de la supresión de la lipogénesis y activando su oxidación.

En humanos los niveles séricos de adiponectina están íntimamente ligados a la cantidad de tejido adiposo central o visceral. En enfermos con DMT2, los niveles de adiponectina tienen una correlación inversa con la cantidad de grasa en el hígado y con la resistencia a la insulina intrahepática. En sujetos obesos la hipoadiponectinemia predice la presencia de esteatosis hepática. La adiponectina tiene propiedades anti-inflamatorias en el hígado, de manera que los niveles bajos de adiponectina pueden aumentar la necrosis celular y favorecer la progresión de esteatosis a esteatohepatitis ⁴⁰. Se ha documentado hipoadiponectinemia en pacientes con NASH comprobada histológicamente, comparado con aquellos con esteatosis simple⁴¹. Así mismo, se ha demostrado en biopsias hepáticas en estos pacientes, que hay

una reducción en la expresión tanto de adiponectina como del receptor adipo RII⁴².

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA.- Este factor es una citocina derivada de los adipocitos que juega un papel central en la resistencia a la insulina. Se conoce que altera la señalización de la insulina inhibiendo las funciones de una proteína intracelular conocida como el sustrato proteico receptor de insulina o IRS -1 (por sus siglas en inglés) a través de la fosforilación de la serina. En pacientes obesos y en pacientes con DMT 2, los niveles circulantes de TNF- α están elevados^{43, 44}.

LA OBESIDAD Y LA DMT2.- Son los 2 factores de riesgo más frecuentes en el desarrollo de esteatosis hepática y ambas entidades cursan con resistencia a la insulina periférica. Estas dos enfermedades condicionan también el acumulo de ácidos grasos libres en los hepatocitos. Hay estudios in vitro que han demostrado que los ácidos grasos libres son potencialmente citotóxicos, alteran la permeabilidad de la membrana, deprimen la actividad enzimática, dañan en forma directa a los capilares arteriales y venosos y además estimulan la expresión del factor de necrosis tumoral⁴⁵. Los pacientes con esteatohepatitis tienen daño en la ultraestructura de las mitocondrias que no tienen aquellos con esteatosis simple o los sujetos normales.

El aumento en los niveles de ácidos grasos libres produce stress oxidativo que en gran parte es el responsable de la progresión de esteatosis a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Las mitocondrias son a nivel celular, la fuente principal de especies reactivas de oxígeno que pueden desencadenar daño celular y muerte celular y como consecuencia esteatohepatitis y fibrosis; los mecanismos por los que esto ocurre son varios, pero los más importantes son: lipoperoxidación, inducción de citocinas proinflamatorias

como TNF- α e IL 6 e inducción también de ligandos Fas⁴⁶. Se ha reportado que las citocinas proinflamatorias pueden ser inducidas por endotoxinas en presencia de proliferación bacteriana⁴⁷. Hay autores que señalan que en pacientes con estetaohepatitis existe una alta prevalencia de mutación del gene HFE con niveles altos de hierro que puede contribuir a su vez al stress oxidativo⁴⁸, estos datos no han sido confirmados por estudios en donde no fue posible encontrar una correlación entre la severidad de la esteatohepatitis y los niveles de hierro en el suero.

LEPTINA.- La leptina se produce en el tejido adiposo y juega un papel importante en la modulación de la ingestión de alimento y en el gasto energético; ejerce una influencia pro-inflamatoria al regular la respuesta a células T aumentando la producción de citocinas, al mismo tiempo que aumenta la fagocitosis por los macrófagos. En modelos animales de esteatosis hepática no alcohólica, la leptina se ha demostrado que está involucrada en el metabolismo de la glucosa y de tener efectos pro-fibrogénicos y moduladores del sistema inmune⁴⁹; sin embargo, en humanos con esteatosis hepática el papel de la leptina sigue sin establecerse definitivamente⁵⁰.

INTERLEUCINA 6.- En humanos la IL-6 juega un papel importante en procesos inflamatorios en la regulación de la función tanto de células B como de células T. El tejido adiposo visceral produce 3 veces más IL-6 que la grasa subcutánea, por otra parte, la IL-6 se asocia a resistencia a la insulina y se ha demostrado que altera la señalización de la insulina en los hepatocitos. Los niveles de IL-6 están aumentados en sujetos con DMT2⁵¹.

RESISTINA.- Esta proteína se ha encontrado en pro-adipocitos que están en proceso de diferenciación hacia adipocitos maduros.

Es un potente agente proinflamatorio, los niveles de resistina se encuentran elevados en pacientes con DMT2 y estos niveles correlacionan con el grado de resistencia a la insulina en el hígado, pero no con la resistencia a la insulina en el músculo. (Fig.2)

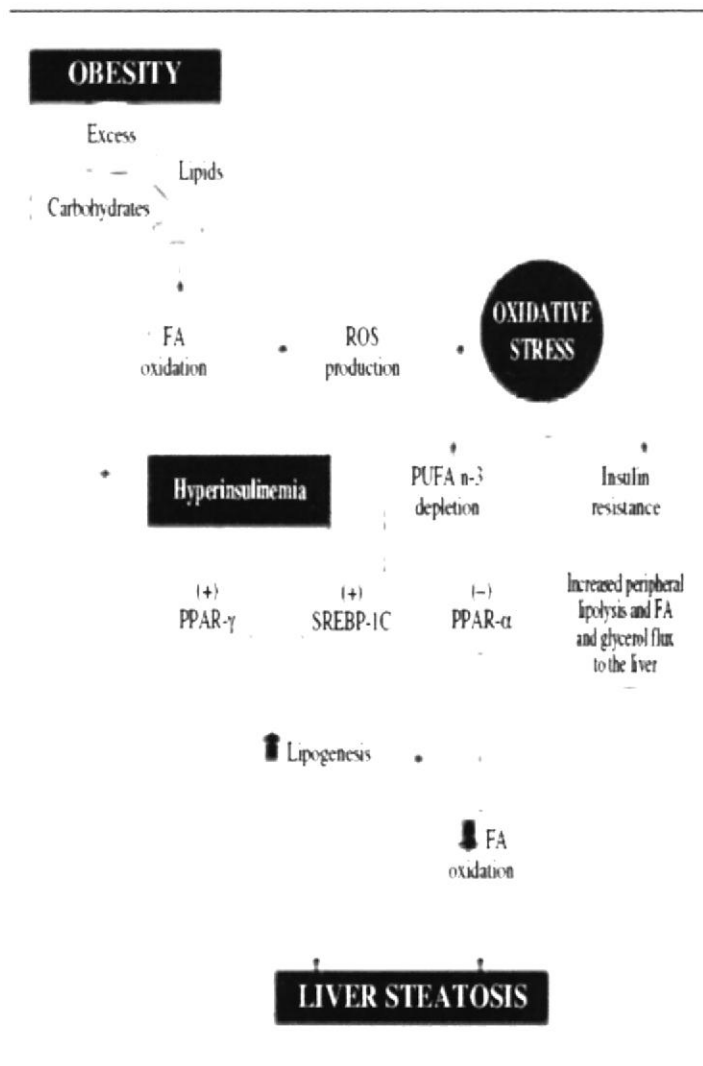


Fig. 2.—Induction of oxidative stress and its relationship with insulin resistance (IR) and steatosis in non alcoholic fatty liver associated with obesity. Abbreviations: FA, fatty acids; ROS, reactive oxygen species; PUFA n-3, polyunsaturated fatty acids n-3; PPAR- α (γ), peroxisome proliferator-activated receptor-alfa (gamma); SREBP-1c, sterol regulatory element binding protein 1-c.

ANGIOTENSINÓGENO.- El angiotensinógeno se ha encontrado en los adipocitos y parece ser importante en la esteatosis hepática. Los antagonistas de angiotensinógeno-II mejoran el funcionamiento hepático en pacientes con esteatosis y esteatohepatitis y en modelos animales atenúan la fibrosis hepática.

DIAGNOSTICO.-

La definición de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en Inglés) ha sido motivo de confusión²² por lo tanto la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, publicó los resultados de un consenso internacional para el diagnóstico de NASH (Cuadro I).²³ Las manifestaciones clínicas de la esteatohepatitis no alcohólica son mínimas y la mayoría de las veces pueden ser confundidas con padecimientos banales y ser completamente inespecíficos. Por lo tanto se requiere de un alto nivel de sospecha para diagnosticar esta silenciosa enfermedad.

La biopsia hepática tiene un papel primordial en el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica, lo que limita su diagnóstico y una posible subestimación de su importancia real como causa de hepatopatía crónica.²⁴ En un estudio realizado por Skelly et al²⁵ en sujetos con elevación sostenida de enzimas hepáticas a los que se les realizó biopsia, 34% tuvo esteatohepatitis no alcohólica, aunque hasta la mitad de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica grave tienen niveles normales de aminotransferasas.²⁶

La biopsia hepática es el “estándar de oro” para el diagnóstico de la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica, permite además evaluar la extensión del daño, la presencia y carácter de la fibrosis y la presencia y grado de la remodelación de la arquitectura hepática. Histopatológicamente

la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica puede ser en ocasiones indistinguibles del daño hepático producido por el consumo exagerado de alcohol excepto que se presenta en sujetos que no beben alcohol o bien lo toman en forma moderada (< 20 g./ día)²⁸. Al microscopio, la esteatohepatitis se caracteriza por esteatosis macro y/o microvesicular, inflamación portal y lobulillar, infiltración por células mononucleares y polimorfonucleares, hepatocitos “en balón” y necrosis en placas, pueden o no encontrarse cuerpos hialinos de Mallory y grados diversos de fibrosis hepática²⁹.

Cuadro I. Signos, síntomas, estudios de laboratorio y gabinete en NASH.

Síntomas y hallazgos físicos

Fatiga (se correlaciona pobremente con el estadio histológico)
 Dolor en hipocondrio derecho (puede confundirse con litiasis)
 Hepatomegalia.
 Alteraciones de la motilidad intestinal y sobrecrecimiento bacteriano.
 Constipación (especialmente en niños)
 Medidas antropométricas (la circunferencia de la cadera indica obesidad central).
 Acantosis nigricans (especialmente en niños).
 Lipomatosis
 Lipoatrofia/lipodistrofia
 Paniculitis (característica rara, observadas principalmente en la enfermedad de Weber-Christian).
 Déficit neurológico (parálisis de los músculos oculares, así como sordera probablemente heredada por la madre y diabetes).
 Entema palmar, angiomas cutáneos, y esplenomegalia (cirrosis).
 Insuficiencia hepática sub-aguda.

Laboratorio

Elevación moderada de los niveles de AST y ALT; rara vez exceden más de diez veces el valor inferior normal y de forma más característica menores a 1.5 veces el valor normal alto
 ALT > AST; niveles de AST > ALT indican fibrosis importante o cirrosis (esta relación se puede alterar en pacientes que reciben hipoglucemiantes orales).
 Elevación de gama glutamiltransferasa y fosfatasa alcalina.
 Hiperglucemia (causada por la asociación con diabetes, la cual se presenta hasta en un tercio de los pacientes).
 Se han descrito depósitos de IgA en cortes histológicos de pacientes con NASH y niveles séricos de IgA encuentran elevados en 25% de los casos.
 Dislipidemia (usualmente triglicéridos) en aproximadamente 20 a 25% de los casos
 Anticuerpos antinucleares en cerca de un tercio de los pacientes
 Índices del metabolismo de hierro anormales (comúnmente aunque no de forma generalizada indican hemocromatosis).

Cuadro IV. Variables asociadas con el grado histológico de la esteatohepatitis no alcohólica en población pediátrica, modificado de Schwimmer et al.

Grado histológico	Variable asociada
Esteatosis	QUICKI Edad Raza
Inflamación portal	ALT Insulina
Fibrosis perisinusoidal	AST Insulina de ayuno Valor Z del IMC
Fibrosis portal	Dolor hipocondrio derecho HOMA-IR

QUICKI: índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina, ALT: alanino aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, IMC: índice de masa corporal, HOMA-IR: modelo de evaluación homeostático de resistencia a la insulina.

Punción de Biopsia Hepática (PBH) Clasificación de Brunt ²⁷:

Grado de Esteatosis

- 0: No
- I: < 33%
- II: 33-66%
- III: > 66%

Grado de actividad de EHNA

- 1: Leve: Esteatosis +/++ Balonización +, infiltrado + (central)
- 2: Moderado: Balonización++, (central), infiltrado ++ (portal)
- 3: Grave: Balonización+++, infiltrado +++ (difuso)

TERAPIA NO FARMACOLOGICA - ENFOQUE NUTRICIONAL.-

El objetivo del tratamiento de la EHNA es prevenir la progresión de la enfermedad y las complicaciones a largo plazo relacionadas con la cirrosis. Actualmente, no existen pautas en la práctica para el tratamiento de la EHNA; sin embargo, se proponen estrategias de tratamiento flexibles individualizadas a las circunstancias específicas del paciente.

La dieta y el ejercicio siguen siendo la base de las intervenciones terapéuticas. Debido a que la obesidad se ha asociado constantemente con la EHNA, la reducción de peso ha sido una de las formas iniciales de las intervenciones terapéuticas. Las intervenciones medicas incluyen dieta y ejercicio, pero con preferencia una combinación de los dos. Muchos de los estudios han sugerido que la pérdida de peso puede asociarse con una mejoría bioquímica. Raramente, una pérdida de peso rápida puede asociarse con un empeoramiento de la inflamación. Los pacientes con sobrepeso (índice de masa corporal > 25 kg/m²) y que tienen EHNA deben considerarse para un programa de adelgazamiento.

Como objetivo inicial de la pérdida de peso, con frecuencia se utiliza una diana del 10% del peso basal; sin embargo, incluso alcanzando tan solo un descenso del 3% del peso se puede mejorar la tolerancia a la glucosa y mejorar la sensibilidad a la insulina postejercicio. La pérdida de peso debería ser de 0,5-1 kg por semana. Las recomendaciones dietéticas generalmente incluyen restricción calórica y un descenso de grasas saturadas, además de reducir las grasas totales hasta el 30% o menos de las calorías totales.

Por otro lado, el consumo disminuido de hidratos de carbono puede disminuir la secreción de insulina. Las modificaciones de la dieta suelen acompañarse de una recomendación para realizar ejercicio de forma regular. El ejercicio, tanto intermitente como diario, puede ayudar a conseguir la pérdida de peso

y mejorar la sensibilidad a la insulina, incluso en un individuo en forma y gordo. El ejercicio de rutina altera el uso de sustratos en el músculo esquelético y mejora la sensibilidad a la insulina. Por desgracia, a pesar de los intensos esfuerzos, solo un tercio de los pacientes consigue los niveles objetivos del ejercicio. Las personas obesas pueden ser incluso más resistentes a la pérdida de peso. Los estudios de tratamiento con dieta y ejercicio muestran una mejoría de los parámetros bioquímicos, pero cambios histológicos variables.

En pacientes con un índice de masa corporal mayor de 35 kg/m² y EHNA, sin signos de hipertensión portal, debe considerarse un control del peso más enérgico, como la cirugía bariátrica. Los procedimientos bariátricos actualmente disponibles pueden dividirse en dos grupos: intervenciones restrictivas o malabsortivas. Las cirugías restrictivas (es decir, gastroplastia vertical con banda o banda gástrica laparoscópica) disminuyen la capacidad del estómago y la cantidad de alimentos consumidos. Las cirugías malabsortivas (es decir, *bypass* gástrico en Y de Roux) derivan una gran porción de intestino delgado, evitando la absorción de grasas y nutrientes. Al tomar la decisión de realizar esta intervención debe tenerse en cuenta la morbimortalidad asociada con el procedimiento, además del riesgo de desarrollar una esteatohepatitis no alcohólica subaguda e insuficiencia hepática durante la rápida pérdida de peso; sin embargo, varios estudios han descrito efectos beneficiosos de la cirugía bariátrica, con mejoría de diabetes, hiperlipidemia e hipertensión, además de esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica.

Independientemente del método terapéutico seleccionado, debe hacerse un seguimiento de todos los pacientes con EHNA por si aparecen signos de progresión de la enfermedad. La monitorización rutinaria de las enzimas hepáticas sola es insuficiente, dada su falta de sensibilidad para la detección

de inflamación o fibrosis. Además, un paciente con riesgo de progresión de la enfermedad puede tardar varias décadas en desarrollar complicaciones de la cirrosis. Ante la insensibilidad de las pruebas no invasivas existentes para detectar una progresión de la fibrosis, se ha propuesto realizar una biopsia hepática periódica (cada 7-10 años) en los pacientes con EHNA, y también en pacientes con otros tipos de hepatopatía crónica.

La estrecha asociación de la EHNA con la resistencia a la insulina, debe considerarse una exploración física y un análisis de sangre semestral para controlar las complicaciones del síndrome metabólico. Se debe realizar una vigilancia general, un asesoramiento y una intervención precoz para controlar el aumento de peso, la hiperglucemia, la hiperlipidemia y la hiperuricemia.

CASO CLÍNICO TUTORIAL RESUELTO

S	<p>Francisco Romero de 45 años de edad acude a la consulta de nutrición.</p> <p>El paciente no consume mucho verduras y legumbres. No realiza actividad física, Su horario de trabajo es de 9:00 am hasta las 16:00pm. El resto del tiempo comenta que si no tiene alguna invitación social regresa a su casa y se dedica a observar la televisión.</p>
O	<p>Paciente masculino de 45 años de edad</p> <p>Pesa 95 kilos, Talla 1.75 metros posee un IMC (kg/m²) de 31 una circunferencia abdominal de 98 cm.</p> <p>Bioquímicos encontramos con triglicéridos: 200 mg/dl, HDL: 35 mg/dl. Glicemia en ayunas: 112mg/dl, Colesterol: 220mg/dl Valores de las transaminasas (GPT, GOT, GGT) ligeramente elevados.</p> <p>Ingesta Dietética Actual: Prefiere los jugos procesados (sunny, deli) a tomarse un jugo natural, o comerse la fruta. Toma una taza de café diaria, no fuma, ni bebe, comenta que le gustan las bebidas gaseosas, la comida rápida, no consume vegetales, muy poca cantidad de verduras, le gustan muchos los postres. Los fines de semana le encanta disfrutar en familia de los buenos restaurantes de la ciudad.</p>
A	<p>El paciente presenta esteatosis hepática no alcohólica relacionando con sus malos hábitos alimenticios (azúcares refinados, grasas saturadas), y con sus niveles elevados de glicemia, triglicéridos, colesterol, y transaminasas, por su aumento de peso, y circunferencia de abdominal, y evidenciado finalmente por Punción de Biopsia Hepática.</p>

P	<p>La intervención deberá incluir a un equipo multidisciplinario. Y debemos resaltar lo que es su plan alimentario, actividad física, educación nutricional relacionada a las diferentes patologías que presenta y por ende un auto monitoreo.</p> <p>Normalizar el peso corporal de una forma lenta (2-4 kg/mes) la dieta sea agradable, fácil de realizar y acorde a su situación económica. El objetivo de la dieta debe ser lograr que el paciente presente un IMC normal llegue y mantenga su peso saludable, mejorar la sensibilidad insulínica y niveles glucémicos, disminuir el consumo de alimentos con alto contenido de grasas saturadas, que prefiera la elección de la fruta natural al consumo de jugos procesados, Aumentar el consumo de legumbres, verduras y fibra dietética.</p> <p>La distribución de los micronutrientes sería: Proteínas:15-20% (60-90 g/d).Nefropatía: 0,8g/kg/d, Grasas:25-30% (7%g saturada, 10% poliinsaturada, 13 % monoinsaturada, HC: 50-60% (250-300 g/d).</p> <p>Evitar alimentos que contengan alto índice glucémico (IG): Alto IG: glucosa-sacarosa-miel-papas fritas –pan baguette – galletitas de agua-cornflakes - puré de papa- calabaza, Intermedio IG: salvado de avena-trigo- fideos arroz-frutas desecadas-remolacha- batata, Bajo IG: fructosa: naranjas-peras-manzanas-duraznos- leche y yogurt-porotos-lentejas-pastas-soja-arvejas-frutas secas- maníes- all-bran.</p> <p>Plan de actividad física recomendar la caminata al menos 30 min, diarios.</p> <p>Carbohidratos (almidones y frutas): escoja una cantidad equivalente al tamaño de dos puños. Un puño para la fruta.</p> <p>Proteína: escoja una cantidad equivalente al tamaño de la palma de la mano y el grosor del meñique</p> <p>Verdura: escoja tanta como pueda sujetar con las dos manos. Deberían ser verduras bajas en carbohidratos (judías verdes o amarillas, repollo o lechuga).</p> <p>Grasas: limite la grasa a una cantidad del tamaño de la punta del pulgar.</p>
---	--

ALGORITMO.-

1. DIAGNOSTICO:

- Biopsia hepática*

**Estándar de oro*

2. ANTROPOMETRIA → Si el paciente presenta:

- IMC > 30 kg/m²
- Circunferencia Abdominal > 94 cm. en el hombre y > 80 cm. en la mujer.

3. BIOQUIMICO → Si el paciente presenta:

- Valores elevados de las transaminasas (3-6 meses) de en paciente con hígado brillante en ecografía
- Valor de glicemia en ayunas elevado
- Valor de triglicéridos elevados
- Valor de colesterol total elevado
- Valor de HDL bajo
- Valor LDL alto

4. CLINICO → Si el paciente presenta:

- Fatiga, dolor del hipocondrio derecho
- Hepatomegalia -con hígado brillante- (Ecografía Abdominal)
- Acantosis Nigricans
- Ronquidos y la apnea obstructiva del sueño
- Intolerancia a la glucosa
- Resistencia a la insulina
- HTA
- Obesidad
- Diabetes

- Descartar otras causas de hígado graso e hipertransaminasemia (alcohol, drogas, virus B/C)

5. NUTRICIONAL → primero descartar en el paciente

- El consumo de alcohol o que este sea moderado (<20 g / día)
→ Si el paciente consume:
 - Alimentos alto contenido de azúcares refinados.
 - Alimentos con alto contenido de grasas saturadas y trans.
 - Escaso de frutas, verduras, legumbres.

6. TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO → El paciente deberá

- Reducir su peso de una manera lenta (2-4 kg/mes)
- Mejorar sus hábitos alimentarios disminuir consumo de azúcares refinados, disminuir consumo de grasas saturadas, aumentar el consumo de frutas y verduras favorecen con antioxidantes.
- Realizar actividad física diaria.

CONCLUSIONES.-

- El estándar de oro para diagnosticar esteatosis hepática no alcohólica es mediante una biopsia del hígado, pero debe considerarse una EHNA en cualquier paciente con enzimas hepáticas anormales o hepatomegalia, que se observa casualmente como un hígado «brillante» en la ecografía, y con cualquier manifestación del síndrome metabólico.
- El tratamiento de las patologías asociadas ha demostrado ser de mayor utilidad en esta entidad, es decir disminuir el sobrepeso, tratar la dislipidemia y controlar la diabetes.

ANEXOS.-

Valores de las transaminasas (GPT, GOT, GGT)

Valores normales	Gpt: 7-40 u/i Got: 10-40 u/i Ggt: 6-50 u/i
Valores patológicos:	
Elevados	Disminuidos
<ul style="list-style-type: none">• Hepatopatía alcohólica• Infecciones: virus A, B y C, mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, virus Ebstein-Barr• Hepatopatías: esteatosis, cirrosis hepática o biliar, hemocromatosis, porfiria cutánea tarda, déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Wilson, tumores, metástasis• Extrahepáticas: pancreatitis, infarto agudo de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, polimiositis, dermatomiositis, distrofias musculares, mioglobinurias, tromboembolismo pulmonar, alteraciones tiroideas, enfermedad celiaca• Fármacos: antiepilépticos, estatinas, salicilatos, anticonceptivos orales, paracetamol, eritromicina, etc.	<ul style="list-style-type: none">• Desnutrición• Anticonceptivos orales

Valores de triglicéridos

Valores normales	Niño: 30-110 mg/dl Adulto: <200mg/dl
Valores patológicos:	
Elevados	Disminuidos
<ul style="list-style-type: none">• Hipertrigliceridemia primaria: defectos hereditarios (hipelipemias i, iib, iii, iv, v)• Secundaria: obesidad, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, lipodistrofia, alcohol, embarazo, hipotiroidismo, inhibidores de la proteasa, etc.	<ul style="list-style-type: none">• Hipotrigliceridemia primaria: alfa y beta lipoproteinemia• Secundaria: desnutrición, dieta baja en grasas, disminución de peso, ejercicio, fármacos (clofibrato, metformina)

REFERENCIAS.-

1. Lazo M, Clark JM, The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Sem Liver Dis* 2008;28:339-50.
2. Silverman JF, O'Brien KF, Long S y col. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1349-1355.
3. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998; 47: 699-713.
4. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *NEJM* 2002; 346 (16):1221-1231.
5. Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37(4):909-16.
6. Huang PL, A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2:231-7.
7. Nahum Mendez, Misael Uribe. Hígado Graso. En *Controversias en Gastroenterología*. Edit McGraw- Hill. 2008. pp:137-143.
8. Freneaux E, Pessayre D. Stéatoses, phospholipidoses et lesions pseudo-alcooliques hépatiques d'origine medicamenteuse. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: H36-H43.
9. Teli MR, James O, Burt A, Benett M, Day C. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22(6): 1714-9.
10. Thaler H. Síndrome del hígado graso no alcohólico. In: Findor J, Sapunar, I. *Enfermedades del hígado y las vías biliares*. Buenos Aires: Akadia, 1990: 737-4.

11. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzi WB y col. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120:1183-1192.
12. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1513-7.
13. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander- Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107(4):1103-9.
14. Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2534-40.
15. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
16. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3023-8.
17. Busetto L, Tregnaghi A, De Marchi F, et al. Liver volume and visceral obesity in women with hepatic steatosis undergoing gastric banding. *Obes Res* 2002;10(5):408-11.
18. Chavin KD, Yang S, Lin HZ, et al. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Biol Chem* 1999;274(9):5692-700.
19. Yang SQ, Lin HZ, Mandal AK, Huang J, Diehl AM. Disrupted signaling and inhibited regeneration in obese mice with fatty livers: implications

- for nonalcoholic fatty liver disease pathophysiology. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):694-706.
20. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120(5):1183-92.
21. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(6):2557-62.
22. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. [An update on non-alcoholic fatty liver disease]. *Rev Invest Clin* 2004;56(1):72-82 (en español).
23. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37(5):1202-19.
24. Méndez-Sánchez N, Motola-Kuba D, Bahena-Aponte J, Chávez-Tapia N, Pichardo-Bahena R, Uribe M. Hypertransaminasemia and severe hepatic steatosis without inflammation. A case report. *Ann Hepatol* 2003;2(4):183-5.
25. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001;35(2):195-9.
26. García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33(5):716-24.
27. Leon A Adams and Ariel E Feldstein Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors and diagnosis *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, October 2010, Vol. 4, No. 5, Pages 623- 635) (10).
28. Brunt EM. Non alcoholic steatohepatitis, *Semin Liver Dis* 2004;24:273-80

29. Tiniakos DG Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 May 27. (Epub ahead of print).
30. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002, 123:1702-4.
- 31.2. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002, 123:1705-25.
32. Browning JD, Horton JD, Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury *J Clin Invest* 2004;114: 147-52
33. Tessari P, Coracina A, Cosma A, Tiengo A Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:291-302
34. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2007;46:1081-90
35. Jellinger PS Metabolic consequences of hyperglycemia and insulin resistance. *Clin Cornerstone.* 2007;8 Suppl 7:S30-42.
36. Macias-Rodriguez RU, Torre A, Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. An insulin resistance overview. *Rev Invest Clin* 2009; 61:161-72
37. Fallucca F, Pozzilli P. Physical exercise, public health and quality of life in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25 Suppl 1:S1-3
38. Tilg H, Moschen AR Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19:371-9.
39. Das UN. Is metabolic síndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 2002;227:989-97
40. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte derived hormone adiponectin in human disease. *European Journal of Endocrinology* 2003;148:293-300

41. Hui JM, Hodge A, Farell GC, Kench JG, Kriketos A, George J, Beyond insuline resistance in NASH: TNF alfa or adiponectin? *Hepatology* 2004;40:46-54
42. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons Romero F et al. Adiponectin and its receptors in non alcoholic steatohepatitis, *Gut*, 2005;54: 117-21
43. Shin JY, Kim SY, Jeung MJ, et al. Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF-alpha levels in obese Korean children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:23-9.
44. Mavridis G, Souliou E, Diza E, et al. Inflammatory cytokines in insulin-treated patients with type 2diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18:471-6.
45. Felstein AE, Werneburg NW, Canbay A et al Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004;40:185-94
46. Raffaella C, Francesca B, Italia F, et al. Alterations in hepatic mitochondrial compartment in a model of obesity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring).* 2008 ;16:958-64
47. Obesity and the microbiota. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. *Gastroenterology.* 2009 ;136:1476-83.
48. Neri S, Pulvirenti D, Signorelli S, et al. The HFE gene heterozygosis H63D: a cofactor for liver damage in patients with steatohepatitis? *Epidemiological and clinical considerations. Intern Med J.* 2008;38:254-8.
49. Kamohara S, Burcelin R, Halass JL et al Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptintreatment. *Nature* 1997;389: 374-77
50. Chitturi S, Farell G, Frost L et al FERUM leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but no fibrosis: A manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002;36: 403-409

51. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C et al Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17 :4-12