

RESEÑA ANALÍTICA

Hígado graso no alcohólico: bioquímica clínica y farmacología

José Illnait-Ferrer.

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y Calle 158, Playa, Apartado Postal 6414, La Habana, Cuba. Correo electrónico: jose.illnait@cnic.edu.cu.

Recibido: 24 de junio de 2010.

Aceptado: 26 de agosto de 2010.

Palabras clave: hígado graso, trastornos metabólicos, clínica, diagnóstico, tratamiento.
Key words: fatty liver, metabolic disturbances, clinic, diagnosis, treatment.

RESUMEN. El hígado graso como entidad clínica ha concitado un notable interés toda vez que ha pasado a ser de un hallazgo ultrasonográfico de poca trascendencia a un importante problema de salud por su frecuencia, pronóstico e insuficiencia de los tratamientos farmacológicos propuestos. La obesidad, la resistencia a la insulina y la dislipoproteinemia son los factores de riesgo más importantes, aunque en ocasiones resulta difícil identificar otros posibles factores de riesgo. Se distinguen dos etapas: *Primer "hit"* (golpe) (cuando la infiltración grasa no ha producido aún cambios estructurales y *Segundo hit*, cuando aparecen daños tisulares. Aunque el diagnóstico de certeza es sin duda el examen histológico, el ultrasonido y otros métodos no invasivos son los más utilizados junto a determinaciones de laboratorio clínico. El tratamiento más difundido es la reducción del peso corporal a partir de la dieta y el ejercicio físico. También se han ensayado varios medicamentos, pero su efectividad resulta dudosa o insuficiente, lo cual pudiera explicarse porque el efecto del medicamento no esté relacionado con los fenómenos metabólicos que estén teniendo lugar en el momento evolutivo de la enfermedad, lo cual resulta difícil de precisar a no ser por métodos invasivos. Posiblemente se necesiten combinaciones medicamentosas o medicamentos de mayor espectro para obtener mejores resultados.

ABSTRACT. Fatty liver as clinical entity has conceived a remarkable interest. From a non relevant ultrasonographic finding it has been passed to be an important health problem because of its frequency, prognosis and insufficiency of proposed pharmacologic treatments. Obesity, insulin resistance and hyperlipidaemia are the most important risk factors, besides other risk factors, not always possible to detect with non invasive methods. Two phases can be distinguished: *First hit* (when fatty infiltration has been not yet produced any structural change and, *Second hit*, when appear tissue damages. Though, the precise diagnostic is indubitably the histological examination, ultrasound and others non invasive methods are the most used together with clinical laboratory determinations. The most extended treatment is the reduction of body weight by diet and physical exercise. Also a number of medications had been assayed, but its effectiveness results doubtful or insufficient. It can be explained because the effects of the drug could not be in relation with the biochemical phenomena taking place in the appropriate phase of the disease. Probably drugs combinations or medicaments with wider spectrum could be needed to obtain better results.

INTRODUCCIÓN

Hígado graso o esteatosis hepática (EH) es la acumulación de grasa histológicamente visible en los hepatocitos. En condiciones normales los lípidos representan el 5 % del peso del hígado, pero cuando se supera esta cantidad se acumulan en forma de vesículas de grasa dando lugar a la esteatosis.¹ Debido a la gran capacidad funcional del hígado la EH no siempre se acompaña de lesión tisular.

El concepto de EH abarca un espectro de cambios que se producen en el tejido hepático a consecuencia de la infiltración grasa (IG).

Desde el punto de vista etiológico se distinguen dos tipos: la enfermedad grasa no alcohólica del hígado (EGNAH), o NAFLD por sus siglas en inglés (Non Alcoholic Fatty Liver Disease), y aquella donde su presencia está relacionada con la ingestión de bebidas alcohólicas o enfermedad grasa alcohólica del hígado (EGAH) o AFLD (Alcoholic Fatty Liver Disease).

Cuando se habla de EGNAH deben distinguirse dos fases de un mismo proceso patológico. La primera fase se describe como una IG del tejido hepático sin otras alteraciones y una segunda fase donde aparecen evidencias de inflamación inespecífica y alteraciones histológicas, muy semejantes a las que se observan también en la EGAH (fibrosis, cirrosis, grasa macrovesicular, necrosis focal e infiltrado inflamatorio). Esta segunda fase se le denomina esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) o NASH por sus siglas en inglés (Non Alcoholic Steato Hepatitis).² Sin el estudio histológico del tejido hepático no es posible establecer con exactitud en qué fase (IG no inflamatoria o EHNA), de la enfermedad se encuentra el paciente, pero existen indicadores séricos que pueden ser de utilidad para inferir esa diferencia.

Macroscópicamente, el hígado afectado con esteatosis se encuentra aumentado de tamaño y presenta un aspecto moteado y consistencia blanda. Al microscopio óptico

se observan gotas lipídicas que pueden ser pocas, pero de gran tamaño con forma de anillos de sello, características de las esteatosis crónicas, o ser pequeñas y más abundantes como células espumosas, que caracterizan las formas agudas.

Los triglicéridos pueden acumularse en el centro del lobulillo (esteatosis centrolobulillar) en la congestión hepática o acumularse en la periferia (esteatosis perilobulillar) cuando se produce por ayunos prolongados.

CLÍNICA

Clasificación

Las EGNAH pueden clasificarse en: **Primarias** cuando forman parte del síndrome metabólico o están asociadas a la diabetes mellitus o **Secundarias** a *trastornos nutricionales* (nutrición parenteral, pérdida rápida del peso corporal, inanición y cirugía de bypass intestinal), *medicamentosas* (glucocorticoides, estrógenos, tamoxifeno, metotrexate, amiodarona ASA, tetraciclina intravenosa, cocaína, hipervitaminosis A, diltiazem), *tóxicas* (hongos tóxicos, derivados del petróleo, fósforo, toxina de *Bacillus cereus*), *metabólica* (lipodistrofia, enfermedad de Weber-Cristian, enfermedad de Wilson) y *otros* (enfermedad inflamatoria intestinal, HIV, diverticulosis del intestino delgado con creimiento bacteriano).³

Factores de riesgo

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia parecen ser los factores claves para iniciar el desarrollo de la EGNAH de causa primaria, frecuentemente asociadas con la obesidad, la diabetes Tipo II y las dislipoproteinemias. Así, mientras que en el hígado esta condición incrementa la acumulación de triglicéridos por aumento de su síntesis y disminución de la liberación a la sangre como VLDL; en el tejido graso ocurre una mayor lipólisis, liberando más ácidos grasos libres (AGL), los cuales, transportados hacia el hígado a través de la sangre, contribuyen a un mayor aumento de la síntesis hepática de triglicéridos. Casi toda esta grasa está constituida por triglicéridos, que se forman a partir de ácidos grasos provenientes del tejido adiposo y de los quilomicrones procedentes de la dieta. El hecho del que el síndrome metabólico se caracterice por obesidad, hiperinsulinismo e hipertrigliceridemia ha hecho pensar que el hígado graso no alcohólico es otro componente este síndrome.

Patogenia

En 1998 fue propuesta la teoría de los “dos hits,” según la cual en el primero se establece la infiltración grasa, capaz de sensibilizar el hígado para producir una respuesta necroinflamatoria adicional (segundo hit).⁴ En esta segunda fase están involucrados otros factores como el estrés oxidativo, asociado a altos niveles de marcadores séricos de peroxidación lipídica (PL) en más del 90 % de los casos.

El estrés oxidativo puede promover la producción de factores citotóxicos pro-inflamatorios y fibrogénicos en las células de Kupffer y otras células no parenquimatosas.⁵ Por otro lado, la disfunción mitocondrial y los lipopolisacáridos y adipoquinas derivados del intestino también pueden promover el daño hepatocelular, la inflamación y el progreso hacia la esteatohepatitis y subsecuentemente, a la cirrosis, la cual en un 25 % de los casos puede evolucionar hacia el carcinoma hepatocelular.⁶

Las lesiones de la estructura mitocondrial (inclusiones lineares cristalinas),⁷ están asociadas al exceso de

ácidos grasos libres (AGL) en el hepatocito que determina una disminución de la actividad de los complejos moleculares de la cadena respiratoria, tendencia a la disminución de ATP que puede llegar a su depleción después de sobrecarga de fructosa⁸ y finalmente, puede desarrollarse el estrés oxidativo del DNA mitocondrial y otros polipéptidos de la cadena mitocondrial, localizados en su mismo genoma.⁹

Frecuencia

La EGNAH es la más común de las hepatopatías, pero no se conoce con exactitud su prevalencia en la población general, ya que muchos casos transcurren de forma asintomática, no obstante, se estima que afecta entre el 10 y el 24 % de la población general, incluyendo los niños. Este porcentaje oscila entre un 58 y un 74 % en el individuo obeso,¹⁰ sugiriéndose que esta condición constituye otro elemento más del síndrome metabólico.^{11,12} Aunque no se puede excluir ninguna edad, sexo o raza, la EGNAH se presenta con más frecuencia entre los 47 y 53 años y es más común en las mujeres (65-83 %).

Síntomas clínicos e indicadores séricos

La EGNAH suele cursar asintóticamente, detectándose incidentalmente durante exámenes ultrasonográficos abdominales, pruebas de función hepática o por hepatomegalia en el examen clínico de rutina, aunque en algunos casos se acompaña de síntomas difusos, como molestias en el cuadrante superior derecho del abdomen o malestar abdominal. La elevación de las concentraciones de alaninaaminotransferasa (ALT) y aspartatoaminotransferasa (AST) en los individuos afectados suele encontrarse entre 2 y 3 veces por encima de su valor normal, pero puede aumentar > 10 veces. Aunque entre el 65 y 90 % de los pacientes con EGNAH pueden presentar un cociente AST/ALT < 1 (normal), existen casos con una relación > 1, indicativa de una forma avanzada de EGNAH y EGAH.

En más del 50 % de los casos, la fosfatasa alcalina (FA) y la gamma glutamiltransferasa (GGT) pueden estar elevadas de dos a tres veces su valor normal.¹³

La AST, ALT, GGT y la FA son los indicadores de laboratorio habitualmente utilizados en la pesquisa de EGNAH. Sin embargo, la bilirrubina, la albúmina y el tiempo de protrombina son los que realmente revelan el estado de la función hepática.¹⁴ Además, se recomiendan otras pruebas de serología viral y ferritina que pueden contribuir al diagnóstico etiológico.

Para confirmar que los casos con NFALD presentan resistencia a la insulina, se aplica la fórmula de Mathews (Evaluación del Índice del Modelo de Homeostasis) (Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-IR)).¹⁵

En el diagnóstico diferencial deben tomarse en consideración las enfermedades de Wilson, la hepática autoinmune y la hepática por alcoholismo, así como la infección por hepatitis C.¹⁶ Aunque la biopsia y el examen histológico constituyen el mejor método de diagnóstico, se discute su indicación como práctica de rutina debido a los riesgos del procedimiento y porque hasta el momento no se dispone de una terapia efectiva.¹⁷

Diagnóstico por imágenes

La ultrasonografía abdominal es el método diagnóstico de la enfermedad más económico, estandarizado y utilizado en la práctica clínica de diagnóstico, aunque también se han utilizado otras modalidades imagenológicas como la tomografía axial computadorizada y la resonancia magnética nuclear.¹⁸⁻²⁰

Tratamiento

No existe una terapia probadamente efectiva para la EGNAH y se recomienda que los futuros ensayos terapéuticos sean a doble ciegas, aleatorios y controlados con placebo; con mayor número de pacientes y tratamiento más prolongado, y que incluyan la comprobación del grado de la lesión.²¹ No obstante, existen algunas evidencias limitadas con relación a las alternativas siguientes:

Disminución del peso corporal. La reducción del peso corporal mediante correcciones dietéticas y el incremento de la actividad física pueden mejorar las alteraciones de las enzimas hepáticas e incluso los daños histológicos del HENA.^{22,23}

Hipolipemiantes. Se reporta que algunos hipolipemiantes como algunos fibratos^{24,25} y la atorvastatina^{26,27} tienen la capacidad de mejorar la esteatosis hepática. En el caso de los fibratos, se atribuye esta acción a que podrían compensar la insuficiente beta-oxidación mitocondrial en pacientes con EHNA.²⁵ Con la atorvastatina se han obtenido resultados prometedores, sugiriendo que las estatinas pudieran ser útiles en estos pacientes.^{26,27} Además, el probucol, hipolipemiante con reconocidas propiedades antioxidantes, ha logrado también disminución significativa de las transaminasas en seis meses.²⁸

Fármacos sensibilizadores a la insulina. Algunos fármacos son capaces de mejorar la sensibilidad tisular a la insulina porque promueven la oxidación de las grasas a nivel de peroxisomas (tiazolidinas) o porque activan la AMPK (metformina). Aunque la leptina se considera en este grupo, su utilidad se considera limitada.^{29,30}

Ácido ursodesoxicólico. Ácido biliar hidrofílico con propiedades estabilizadoras de la membrana, citoprotectora e inmunomoduladoras que ha contribuido a la normalización de las pruebas de función hepática en estudios pilotos, pero no se ha podido confirmar en otros estudios.³¹⁻³³

Antioxidantes. Entre los antioxidantes más estudiados en relación con su efecto sobre la EGNAH se encuentran la vitamina E,³⁴ la betaína,^{35,36} la silimarina,³⁷ la N-acetilcisterna,³⁸ la polimixina B y el metronidazol,^{39,40} los cuales ejercen un efecto hepatoprotector a través de a) la inhibición del factor de crecimiento tumoral, b) disminuyendo el estrés oxidativo, aumentando la respuesta antioxidante o incluso aumentando la sensibilidad tisular a la insulina.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril). El enalapril, antihipertensivo con efectos antiinflamatorios y antioxidantes, fue capaz de revertir el daño hepático en animales con hígado graso inducido por insuficiencia renal.⁴¹

Suplementos nutricionales. Entre los suplementos nutricionales a los que se atribuyen acciones beneficiosas en la EGNAH se encuentran el ajo,⁴² el ácido eicosapentanoico (EPA),^{43,44} el lupeol,⁴⁵ el extracto de melón,⁴⁶ el ácido glicirricico,⁴⁸ el beta caroteno,⁴⁷ la naringenina,^{49,50} *Rosmarinus tomentosus*,⁵¹ el té verde,⁵² el extracto de semilla de uva,⁵³ el pomegranato,⁵⁴ los polisacáridos de *Astragalus*⁵⁵ y la seleniometonina, entre otros.⁵⁶

DISCUSIÓN

Aunque se han propuesto evidencias de que la EGNAH tiene un pronóstico benigno, ya que la tasa de mortalidad en estos individuos no difiere con la de la población general,⁵⁷ debe tenerse en cuenta que las causas de muerte más comunes en la población general son las principales causas por las cuales mueren los pacientes en los cuales la EGNAH ha seguido su curso.

La obesidad y la diabetes, causalmente asociadas a la EGNAH, son causas probadas de aumento de la mortalidad por enfermedades relacionadas con la aterosclerosis y por tanto, la afirmación de un pronóstico benigno de la EGNAH, sobre esa base de ese razonamiento, no niega el criterio generalizado de que dicha condición requiere tratamiento, porque además, es bien conocida la incidencia de cáncer hepático en los individuos que cursan hacia la cirrosis.

La EGNAH podría evitarse con la práctica de un estilo de vida saludable. Determinantes de salud como una dieta adecuada y la práctica sostenida de una actividad física adecuada, contribuyen con mucho a evitar o al menos demorar la aparición y desarrollo de estos trastornos, pero una vez que comienza la infiltración grasa se hacen necesarias medidas adicionales.

Las Asociaciones Americanas de Gastroenterología (AGA) y para el Estudio de la Enfermedad del Hígado (AASLD) han establecido pautas flexibles para la atención a estos pacientes que deben ser atendidas.⁵⁸ En estas normas se recomienda que los individuos con índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m² deben reducir su peso en un 10 % y hacer una dieta con restricción calórica de un 30 %, aumentar la fibra dietética y realizar mayor actividad física, lo cual mejora la sensibilidad a la insulina. Si el IMC es superior a 35 kg/m², entonces las medidas deben intensificarse aún más.

Está bien establecido que el diagnóstico histológico es el más adecuado para conocer con mayor exactitud el estado evolutivo de la EGNAH, pero en general, se han utilizado indicadores séricos tanto en los ensayos clínicos como en el diagnóstico habitual, apoyados por ultrasonido abdominal.

La opinión más generalizada es que ninguno de los medicamentos propuestos tiene suficiente aval en el tratamiento del EGNAH. Sin embargo, algunos consideran que el ácido ursodesoxicólico pudiera ser una buena opción terapéutica. Este medicamento es un derivado del ácido biliar quemodesoxicólico que ha mostrado mejorar la función hepática e induce cambios histológicos favorables en estudios pilotos²⁶ y en ensayos controlados.⁵⁹ Además, tiene efecto citoprotector, inmunomodulador y antioxidante.

La vitamina E ha sido propuesta como un medicamento útil en el tratamiento de la EGNAH. Sin embargo, según algunas investigaciones los resultados parecen contradictorios.⁶⁰⁻⁶¹ Aunque la vitamina E, como otras, no deben causar trastornos cuando se emplean en dosis adecuadas, su utilización en dosis elevadas pudiera aumentar la mortalidad general.⁶² Por otro lado, su efectividad no es superior a la dieta o al tratamiento con metformina.⁶³

Entre los medicamentos mejor estudiados la metformina, un antidiabético que actúa aumentando la sensibilidad tisular a la insulina, tiene un mecanismo de acción que está relacionado con la inhibición de la AMPK. Esta enzima regula el metabolismo energético, activándose cuando el cociente AMP/ADP disminuye y viceversa. Al inducirse la inhibición de la enzima, se incrementa la producción de ATP y la utilización celular de la glucosa y AGL.

Los fármacos que actúan sobre adipoquinas como la grelina podrían tener un papel importante. Sin embargo, fármacos antagonistas de receptores endocarabinoides como el rimonabant, considerados muy promisorios, fueron recientemente descontinuados y el estudio de su acción sobre la EGNAH abandonado por los efectos neuropsiquiátricos asociados.⁶⁰

CONCLUSIONES

La falta de efectividad de algunos fármacos y productos naturales sobre la EGNAH permite concebir la hipótesis de que su aplicación debería relacionarse con la fase del desarrollo en que esta se encuentra. Así al inicio del proceso, cuando prevalecen las condiciones de riesgo (disminución de la sensibilidad a la insulina, dislipoproteinemia y otros), habría que dirigir el tratamiento a la eliminación de estos factores, pero cuando está en marcha el *segundo hit*, deben atenderse las consecuencias de la peroxidación. El uso de terapias combinadas podría ser una alternativa frente a la dificultad de establecer con certeza la fase en que se encuentra, pero deben tenerse en cuenta las posibles interacciones. La búsqueda de medicamentos que pudieran actuar aumentando la sensibilidad a la insulina y como antioxidantes resulta de sumo interés para el tratamiento de esta entidad.

Por el momento, mientras los resultados de las investigaciones no sean concluyentes hay que tener en cuenta que la EGNAH es una de las enfermedades cuya aparición pudiera evitarse atendiendo a los determinantes de salud en sentido general y en particular, aquellos como el hábito de una dieta adecuada, un índice de masa corporal dentro de los límites normales y la práctica de actividad física sistemática. La no observación de estas medidas como estilo de vida, propicia la aparición de alteraciones en el funcionamiento del metabolismo que pudieran estar unidas a una predisposición genética y conducir a la obesidad, la hiperinsulinemia, la dislipoproteinemia y la diabetes mellitus tipo II.

Los datos recogidos permiten suponer que una vez iniciado el proceso de infiltración grasa en el hígado el tratamiento de la enfermedad atendiendo a su patogenia, pudiera estar dirigido a impedir el progreso del *primer hit*, eliminando o al menos disminuyendo los factores de riesgo (disminución del peso corporal, aumento de la actividad física, control de la glicemia y la dislipoproteinemia).

Si la clínica y los exámenes de laboratorio indican que se ha iniciado el *segundo hit* deben mantenerse las medidas anteriores y aumentar la sensibilidad de los tejidos a la insulina (o disminución de la insulinemia) y prevenir la peroxidación lipídica y sus consecuencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodríguez A, Borbolla E, Elvirez A. La dieta terapéutica en la esteatosis hepática. *Rev Cubana Aliment Nutr* 1999;13(2):118-22.
- Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and non alcoholic steatohepatitis. *Clinical Cornerstone*. 2001;3:47-57.
- Adorna-Carmenate Z. Esteatohepatitis no alcohólica. Fisiopatogenia y modelos experimentales. *Rev. Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2007;26(1):1-11.
- Day CP, James O. Steatohepatitis: A tale of two hits? *Gastroenterology*. 1998;114:842-45.
- Cortez-Pinto H, Filipe P, Camili ME, Baptista A, Fernández A Mopura MC A peroxidação dos lípidos na esteatohepatitis não alcoólica relação com esteatose. *J. Português Gastroenterol*. 1999;6:234-40.
- Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetic Medicine*. 2005;22(9):129-33.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clire JN nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120:1183-92.
- Cortez-Pinto H, Chatham J, Chaco VP, Arnol C, Rashid A, Dile Am. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis. *Apilot study. JAMA*. 1999;282:1659-64.

- Bohan A, Droogan O, Nolan N, Mayne P, Bonham J, trotón P, Farell MA, Hegarty JF Mitochondrial DNA abnormalities without significant deficiency of mitochondrial fatty acids β oxidation enzymes in a subgroup of patients with non alcoholic esteatohepatitis (NASH) *Hepatology*. 2000;32:387A.
- Bohan A, Droogan O, Nolan N, Mayne P, Bonham J, Trotón P, Farell MA, Hegarty JF Mitochondrial DNA abnormalities without significant deficiency of mitochondrial fatty acids β oxidation enzymes in a subgroup of patients with non alcoholic esteatohepatitis (NASH) *Hepatology*. 2000;32:387A.
- Horboll P, Olsen TS Fatty changes in the liver: The relation to age, overweight and diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbio Immunol Scand*. 1982;90:199-205.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labrate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insuline resistance. *Am J Med*. 1999;107:450-55.
- McCullough AJ. Update on nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J. Clin Gastroenterol*. 2002;34(3):255-62.
- A. Moreno-Borquez, L Gonzalez-Moreno, J, Mendoza-Jimenez, L García-Buey, R. Moreno-Otero. Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. *An Med Interna (Madrid)*. 2007;24:38-46.
- Matthews EM, Hosker JH, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
- McCullough AJ. Update on non-alcoholic fatty acid liver disease *J. Clin Gastroenterol*. 2002;34(3):255-62.
- Sanyal AJ AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:1705-25.
- Bydder GM, Kreel i, Chapman RWG, Harry D, Sherlock S, Bassam L. Accuracy of computed tomography diagnosis of fatty liver *British Med J*. 1980;281:1042.
- De moura A, Pinchemel H, Batista D, Barbosa V, Grdilho L, De Ataide M, Sousa A, Vieira AG, Rodríguez LA, Rios A, Alves E. Fatty liver disease in severe obese patients: Diagnostic value of abdominal ultrasound *World J Gastroenterol*. 2008;14:1415-18.
- Csendes P, Paolinelli P, Bussel D, Venturelli V, Rodríguez J. Hígado Graso: ultrasonido y correlación anatomopatológica *Revista Chilena de Radiología*. 2004;10:50-52.
- Pérez Aguiar F Benlloch S, Berenguer B, Beltran B, Berenguer J. Esteatohepatitis no alcohólica: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Rev Esp. Enferm Dig*. 2004;96(9):628-648.
- Agrawal S, Bonkovsky HL. Management of nonalcoholic steatohepatitis. *An analytic review. J Clin Gastroenterol*. 2002;35:253-61.
- Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol*. 1991;12:224-9.
- Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:384. *Hepatology*. 2003;38:414-8.
- Salbara T, Onishi S, Ogawa Y, Yoshida S, Enzan H. Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 1999;353:180.
- Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996;23:1464-7.
- Harlander JC, Kwo PY, Cummings OW. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology*. 2001;120A:544-2767.
- Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Sotoudeh M, Rakhshani N, Sohrabpour AA, et al. Probuclol in the treatment of non-alcoholicsteatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J. Hepatol*. 2003;38:414-8.
- Lin HZ, Yang SQ, Kujhada F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses nonalcoholic fatty liver disease in obese leptin-deficient mice. *Nat Med*. 2000;6:998-1003.
- Kakuma T, Lee Y, Higa M, Wang ZW, Pan W, Shimomura I, et al. Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:8536-41.

31. Matthews EM, Hosker JH, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
32. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell A, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, *et al*. NASH and insuline resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002;35:373-9.
33. Guma G, Viola L, Thome M. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a prospective clinical controlled trial (Abstract). *Hepatology*. 1997;26:387A.
34. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Yokihama S, Tamonk K, Sato Y. Diagnostic significance of measuring TGF- α 1 levels and effect of α -tocopherol in patients with NASH. *Gastroenterology*. 1997;112:1278.
35. Barak AJ, Beckenhauer HC, Badakhsh S, Tuma DJ. The effect of betaine in reversing alcoholic steatosis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997;21:1100-2.
36. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2711-7.
37. Velusssi M, Cernigoi AM, De Monte A, Dapas F, Caffau C, Zilli M. Long term (122 months) treatment with an antioxidant drug is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need, and malondialdehyde in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol*. 1997;26:871-9.
38. Gulbahar O, Karusi ZA, Ersoz G. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology*. 2000;118:A1444.
39. Pappo I, Becovier H, Berry EM, Freund HR. Polymixin B reduces cecal flora. TNF production and hepatic steatosis during total parenteral nutrition in rat. *J Clin Res*. 1991;51:106-12.
40. Freund HR, Muggia-Sullan M, LaFrance R, Enrione EB, Popp HB, Bjornson HS. A possible beneficial effect of metronidazole in reducing TPN-associated liver function derangements. *J Surg Res*. 1985;38:356-63.
41. Toblli JE, Ferder L, Stella I, Angerosa M, Insera F. Enalapril prevents fatty liver in nephrotic rats. *J. Nephrol*. 2002; Jul-Aug;15(4):358-67.
42. El-Beshbishy HA. Aqueous garlic extract attenuates hepatitis and oxidative stress induced by galactosamine/lipopolysaccharide in rats. *Phytoter Res*. 2008;Oct;22(10):1372-9.
43. Kajikawa S, Harada T, Kawashima A, Imada K, Mizuguchi K. Suppression of hepatic fat accumulation by highly purified eicosapentaenoic acid prevents the progression of d-galactosamine-induced hepatitis in mice fed with a high-fat/high-sucrose diet. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; Apr;179(4):281-8.
44. De Meijer VE, Gura KM, Le HD, Meisel JA, Puder M. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. *J Parenter Enteral Nutr*. 2009 Sep-Oct;33(5):541-7. Epub 2009 Jul 1.
45. Sudhakar V, Kumar SA, Varalakshmi P, Sundarapandian R. Mitigating role of lupeol and lupeol linoleate on hepatic lipemic-oxidative injury and lipoprotein peroxidation in experimental hypercholesterolemia. *Mol Cell Biochem*. 2007 Jan;295(1-2):189-98.
46. Décordé K, Ventura E, Lacan D, Ramos J, Cristol JP, Rouanet JM. An SOD rich melon extract Extramel(R) prevents aortic lipids and liver steatosis in diet-induced model of atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Aug 18. [Epub ahead of print].
47. Wai Yen Alfred Lim, Yoke Yin Chia, Sih Yeen Liong, So ha Ton, Khadir Abdul Kadir, Sharifah Noor Akmal Syed Housein. Lipoprotein lipase expression, serum lipid and tissue lipids deposition in orally-administered glycyrrhizic acid treated rats. *Lipid in Health and disease*. 2009;8(31):1-10.
48. Lin WT, Huang CC, Lin TJ, Chen JR, Shieh MJ, Peng HC, Yang SC, Huang CY. Effects of beta-carotene on antioxidant status in rats with chronic alcohol consumption. *Cell Biochem Func*. 2009; Aug 27(6):344-50.
49. E E. Mulvihill, J M. Assini, B G. Sutherland, A S. Di Mattia, M. Kham JB. Koppes, C G. Sawyez, S C. Whitman, and M W. Huff. Naringenin Decreases Progression of Atherosclerosis by Improving Dyslipidemia in High-Fat-Fed Low-Density Lipoprotein Receptor-Null Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010; April 1,30:742-748.
50. Galisteo M, Suárez A, Montilla MP, Fernandez MI, Gil A, Navarro MC. Protective effects of Rosmarinus tomentosus ethanol extract on thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. *Phytoterapy*. 2006; Jan 13(1-2):101-8. Epub 2005 Jun 27.
51. Nakamoto K, Takayama F, Mankura M, Hidaka Y, Egashira T, Ogino T, Kawasaki H, Mori A. Beneficial Effects of Fermented Green Tea Extract in a Rat Model of Non-alcoholic Steatohepatitis. *J Clin Biochem Nutr*. 2009; May, 44(3):239-46.
52. Del Bas JM, Fernández-Larrea J, Blay M, Ardèvol A, Salvadó MJ, Arola L, Bladé C. Grape seed procyanidins improve atherosclerotic risk index and induce liver CYP7A1 and SHP expression in healthy rats. *FASEB J*. 2005; Mar; 19(3):479-81.
53. Xu KZ, Zhu C, Kim MS, Yamahara J, Li Y. Pomegranate flower ameliorates fatty liver in an animal model of type 2 diabetes and obesity. *J Ethnopharmacol*. 2009; Jun 22;123(2):280-7.
54. Yan F, Zhang QY, Jiao L, Han T, Zhang H, Qin LP, Khalid R. Synergistic hepatoprotective effect of Schisandrae lignans with Astragalus polysaccharides on chronic liver injury in rats. *Phytomedicine*. 2009; Sep; 16(9):805-13.
55. Birkner E, Zalejska-Fiolk J, Kasprczyk A, Kasprczyk S, Grucka-Mamczar E, Stawiarska-Pieta B, Birkner. The influence of methionine, selenomethionine, and vitamin E on liver metabolic pathways and steatosis in high-cholesterol fed rabbits. *Biol Trace Elem Res*. 2007 Winter. 120(1-3):179-94.
56. Dam-Larsen S, Franzmann, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TIA, Becker U, Bendtsen. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and Death Gut. 2004;53:750-55.
57. Clinical Practice Committee. Toma de posición de la Asociación Americana de Gastroenterología en Relación con el Hígado Graso no Alcohólico (título en español). *Gastroenterology*. 2002;123:1702-4.
58. Guma C, Bviola L, Thome M, Galdame O, Alvarez E. Ursodeoxycholic acid in the treatment of non alcoholic steatohepatitis: results of a prospective clinical controlled trial. (abstract) *Hepatology*. 1997;26:3887.
59. Yakalyimaz F, Guliter S, Sabas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E *et al*. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor - [alpha] expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study. *Intern Med J*. 2007;37:229-235.
60. Harrison S, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C improves fibrosis in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2348-50.
61. Miller E, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma R, Appel L, Guallar E. Meta-analysis: High dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142:37-46.
62. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanini E, Villanova N, *et al*. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in non alcoholic fatty liver disease. *The Amer J Gastroenterology*. 2005; 100:1082-90.
63. Cortez-Pinto Helena. Tratamento da esteatohepatite não alcoólica (EHNA). *Gazeta Medica da Bahia*. 2009;79(Supp.2):52-3.