

Esteatohepatitis no alcohólica

ETIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

HISTORIA NATURAL *pág. 7*

DIAGNÓSTICO *pág. 11*

TRATAMIENTO *pág. 15*

CONRADO M. FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ Y JOSÉ LUIS LLEDÓ
Unidad de Aparato Digestivo.
Fundación Hospital Alcorcón.
Madrid, España.

Etiología y patogenia

Puntos clave

La hipótesis patogénica más ampliamente admitida sostiene que son necesarios dos "impactos" en el desarrollo de la EHNA.

El primer impacto origina el hígado graso simple, que es *per se* más vulnerable a una variedad de segundos impactos, como el estrés oxidativo y la producción anormal de citocinas.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son el hallazgo más constante en la EHNA.

Se produce un aumento de la lipólisis periférica, aumento de la captación hepática de ácidos grasos libres y saturación de la β -oxidación mitocondrial, que origina un aumento de la producción de radicales libres y de peroxidación lipídica.

Los aldehídos reactivos derivados de la peroxidación lipídica generan más especies reactivas de oxígeno, por lo que se inicia un círculo vicioso.

Los adipocitos producen TNF- α en ausencia de inflamación. También las especies reactivas de oxígeno inducen la producción de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, con lo que comienza de nuevo otro círculo patogénico que se perpetúa.

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se caracteriza por la presencia de esteatosis, diferentes grados de inflamación y fibrosis y hallazgos semejantes a los de la hepatopatía alcohólica, sin ingesta significativa de alcohol¹. Forma parte de un espectro que incluye al hígado graso simple. Ambas entidades se agrupan bajo la denominación de enfermedad grasa del hígado no alcohólica, exista o no actividad inflamatoria²⁻⁶. Es una causa importante de hipertransaminasemia y, probablemente, de cirrosis criptogénica^{2,7}. Se desconoce si el aumento de su frecuencia se debe a un mejor diagnóstico del síndrome o a un aumento real de su incidencia⁸. Se desconoce cuáles son los factores responsables de la progresión de la esteatosis simple, requisito previo al desarrollo de EHNA, si bien se ha sugerido que la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y la producción anormal de citocinas proinflamatorias tienen un importante papel patogénico^{4,9-13}.

Etiopatogenia

Las causas de la EHNA se pueden dividir en dos categorías amplias: *a*) enfermedades metabólicas adquiridas y congénitas y *b*) fármacos y toxinas (tabla 1).

Se ha propuesto que la EHNA es la manifestación hepática del síndrome metabólico⁵, que comprende resistencia insulínica e hiperinsulinemia, obesidad central, hipertensión arterial y dislipemia (triglicéridos [TG] >180 mg/dl o colesterol HDL < 40 mg/dl)¹³. Esta hipótesis se sustenta en observaciones clínicas, como la asociación frecuente de hígado graso y EHNA en pacientes con resistencia a la insulina, exista o no sobrepeso o intolerancia a la glucosa^{5,14-17}, y la asociación de esteatosis hepática a síndromes hereditarios de resistencia a la insulina^{4,18,19}. Asimismo, la reducción de la re-

sistencia a la insulina mediante la administración de metformina mejora la esteatosis en ratones obesos deficientes en leptina ob/ob²⁰. Estos animales tienen una mutación en el gen *ob*, que codifica la leptina. Los adipocitos sintetizan esta hormona anorexígena que actúa en el centro medial del hipotálamo e induce saciedad e hiperactividad. Los ratones ob/ob tienen déficit de leptina y presentan hiperfagia, hipoactividad, obesidad, hiperlipemia, resistencia insulínica, hiperinsulinemia y aumento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)²¹. El ratón lipoatrófico con diabetes es otro modelo animal de resistencia insulínica en el que existe pobreza de tejido adiposo por escasa diferenciación de adipocitos. Dado que el tejido adiposo es la principal fuente de leptina, estos animales presentan déficit de leptina sin obesidad, hiperfagia y un fenotipo que incluye resistencia insulínica, hígado graso y aumento del TNF- α , similar al del ratón ob/ob. La administración de leptina a estos animales revierte la resistencia insulínica y mejora la esteatosis hepática²². Por último, cuando se alimenta a ratones normales con dietas deficientes en colina/metionina, estos animales experimentan una depleción de glutatión reducido (GSH), de S-adenosilmetionina (S-AME), de la capacidad antioxidante hepática y desarrollan esteatosis hepática^{23,24}. El estrés oxidativo puede inducir la activación del factor nuclear (FN)- κ B y, por tanto, la transcripción del TNF- α y otras citocinas y moléculas de adhesión, como la ICAM-1 y la E-selectina, que favorecen el desarrollo de inflamación y fibrosis^{8,10,25,26}. En personas con EHNA se ha propuesto que el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado aumenta la permeabilidad intestinal, la endotoxemia y la producción de citocinas proinflamatorias. Aunque se ha descrito mayor frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano y de valores de TNF- α en el intestino delgado

Lectura rápida



La EHNA es una causa frecuente de hipertransaminasemia y, probablemente, de cirrosis criptogénica. Se desconoce si el aumento de su frecuencia se debe a un mejor diagnóstico del síndrome o a un aumento real de su incidencia. Se ha propuesto que la EHNA es la manifestación hepática del síndrome dismetabólico, que incluye obesidad central, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, hiperlipemia e hipertensión arterial.

La resistencia a la insulina es el hallazgo más constante en humanos y modelos experimentales de EHNA. La reducción de la resistencia a la insulina mediante la administración de metformina a ratones con déficit de leptina ob/ob, mejora la esteatosis hepática, lo que sugiere la importancia patogénica de la resistencia a la insulina en la EHNA.

La causa de la resistencia a la insulina en estos pacientes puede deberse, en parte, a la producción aumentada de TNF- α . Esta citocina se produce en los adipocitos, aun sin inflamación previa, y sus valores se correlacionan con el índice de masa corporal. Su importancia patogénica en la resistencia a la insulina se ha observado indirectamente en ratones obesos *knock out* para el TNF- α , donde no se desarrolla resistencia a la insulina.



Tabla 1. Principales causas metabólicas, farmacológicas y tóxicas de hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica

Metabólicas
Adquiridas
Síndrome metabólico o síndrome X
Obesidad central
Diabetes mellitus
Hipertensión arterial
Hipertrigliceridemia
Malnutrición calórica-proteica ^a
Pérdida rápida de peso ^a
Cirugía gastrointestinal de la obesidad ^a
Ayuno prolongado ^a
Nutrición parenteral total ^a
Congénitas
Síndrome de Mauriac
Lipodistrofia ^a
Enfermedad de Wolman ^c
Depósito de ésteres de colesterol ^c
Disbetalipoproteinemia ^a
Hígado graso de la gestación ^b
Enfermedad de Weber-Christian ^a
Fármacos
Glucocorticoides ^a
Bloqueadores del calcio ^a
Tetraciclina ^b
Tamoxifeno ^a
Amiodarona ^c
Metotrexato ^a
Perhexileno ^c
Ácido valproico ^b
Cocaína ^b
Aspirina ^b
Estrógenos sintéticos ^a
Zidovudina ^a
Didanosina ^b
Fialuridina ^b
Tóxicos
Fósforo ^b
Derivados petroquímicos ^{a,b}
Setas ^a
Toxina de <i>B. cereus</i> ^b

^aEsteatosis macrovesicular: balance neto de síntesis-exportación de lípidos positivo. ^bEsteatosis microvesicular: fundamentalmente por disfunción mitocondrial. ^cFosfolipidosis: acumulación de fosfolípidos en los lisosomas.

de pacientes con EHNA, no se ha detectado aumento de la permeabilidad intestinal ni de la endotoxemia²⁷.

Como en los modelos animales descritos, la resistencia a la insulina es el factor más reproducible en el desarrollo de hígado graso no alcohólico en humanos^{4,6}. Esta resistencia es mayor en pacientes con EHNA que en los

que tienen hígado graso simple^{5,22}. El mecanismo propuesto para explicar la implicación de la resistencia insulínica en el hígado graso se esquematiza en la figura 1. En personas delgadas, la insulina transloca el transportador de glucosa GLUT4 desde las vesículas intracelulares a la membrana plasmática de miocitos y adipocitos y facilita una captación celular eficiente de glucosa; esto no ocurre en obesos con resistencia a la insulina, lo que causa hiperglucemia e hiperinsulinemia²⁸. Paradójicamente, la causa de esta resistencia insulínica puede deberse, entre otros factores, a hiperleptinemia y a un aumento del TNF- α ⁴ (fig. 1). El TNF- α se produce en los adipocitos, incluso en ausencia de inflamación, y sus valores circulantes se correlacionan con el índice de masa corporal²⁹. Esta citocina es un factor crítico en la resistencia a la insulina, como lo demuestra la ausencia de resistencia insulínica en el ratón obeso *knock out* para el TNF- α ³⁰. Mientras en sujetos delgados los adipocitos liberan ácidos grasos libres (AGL) en períodos de ayuno y los almacenan durante la ingesta, en los obesos se produce una liberación continua y elevación de las concentraciones plasmáticas de AGL²⁸. El hígado aumenta la captación y la síntesis de AGL por la hiperinsulinemia y se produce un aumento del *pool* de AGL intrahepatocitarios, que se compensa por un incremento de su β -oxidación mitocondrial y exportación de TG. Este equilibrio se alcanza a expensas de un aumento de las concentraciones de AGL y TG intrahepatocitarios^{31,32} (fig. 1). Paradójicamente, la insulina infrarregula la β -oxidación mitocondrial de AGL, desvía el Acil-CoA a la síntesis de TG en el citoplasma de los hepatocitos y bloquea la exportación de TG (fig. 1)³².

Las causas que promueven la progresión desde el hígado graso simple, donde existe un balance neto positivo de triglicéridos, a EHNA, son en gran medida desconocidas. En 1998, Day y James¹⁰, formularon la teoría de los dos "impactos". Según esta teoría, la presencia de esteatosis, pre-requisito para el desarrollo de EHNA, constituiría el primer impacto que sensibiliza al hígado a una variedad de segundos "impactos", cuya acción promueve necrosis, inflamación y fibrosis. Entre los candidatos a segundos "impactos" destacan el estrés oxidativo y la producción anormal de citocinas. La resistencia a la insulina puede ser, a la vez, primer y segundo impacto⁸. Estas dos hipótesis (que la esteatosis simple provoca una mayor vulnerabilidad a segundos insultos y que la exposición del hígado graso a estas agresiones causa esteatohepatitis) se sustentan, en parte, en datos obtenidos del ratón

Lectura rápida



En sujetos con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia se produce una liberación continua de ácidos grasos libres (AGL), incluso en períodos posprandiales, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de AGL y su captación y síntesis hepática. Este aflujo aumentado de AGL provoca un aumento de la β -oxidación mitocondrial, lo que genera un aumento de especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo.

En la actualidad, la hipótesis de los dos impactos es la teoría patogénica de la EHNA más aceptada. Sostiene que la hiperinsulinemia favorece el desarrollo de hígado graso simple (primer impacto), que es *per se* más vulnerable a una variedad de segundos impactos, como el estrés oxidativo o la producción anormal de citocinas (segundos impactos).

Los AGL son, a la vez, inductores y sustratos de las lipooxigenasas microsomiales, como el P450 2E1 y 4A. Estas lipooxigenasas aumentan los radicales libres de oxígeno, la peroxidación lipídica y la producción de ácidos grasos dicarboxílicos.

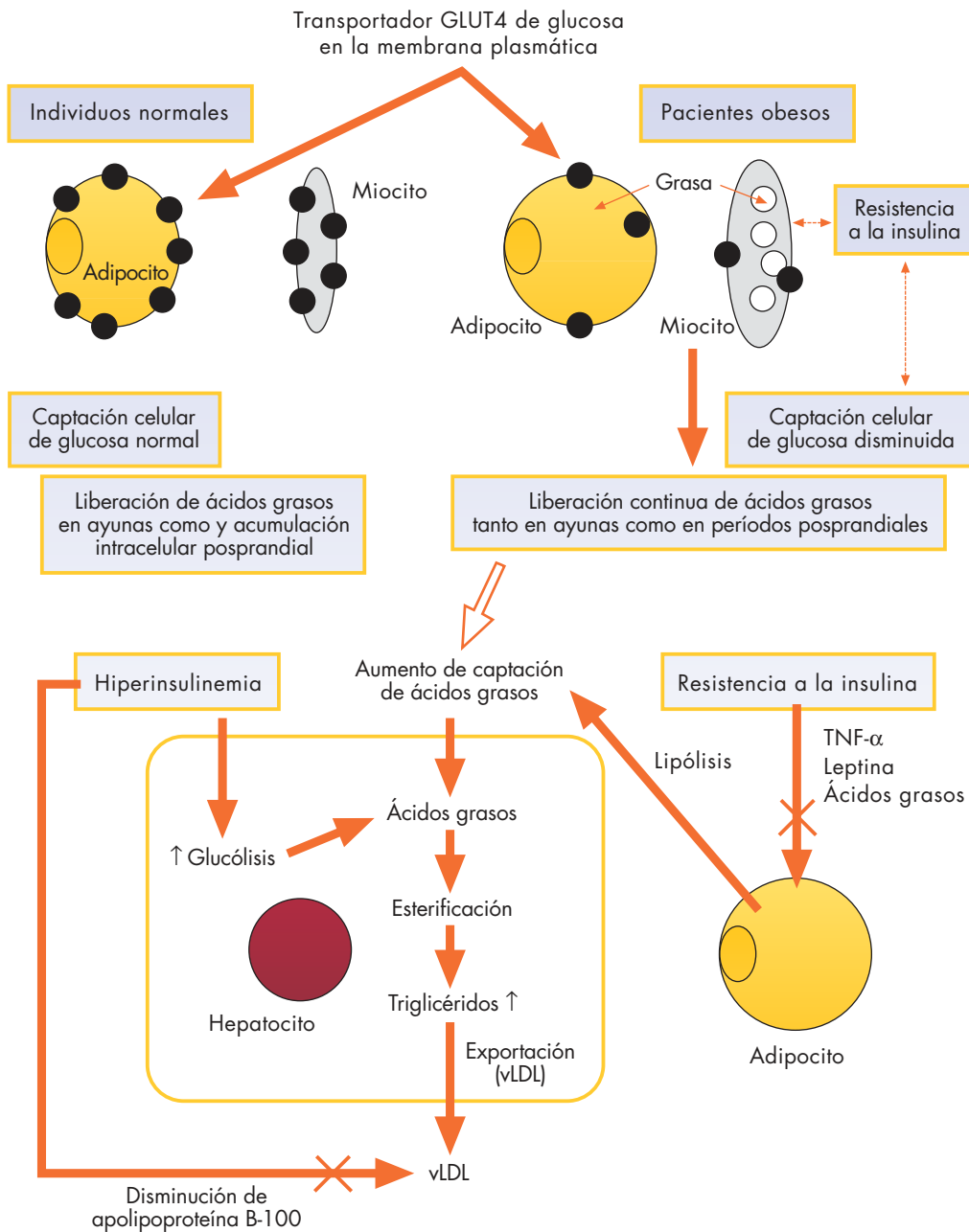


Figura 1. Implicación de la resistencia insulínica en el hígado graso.

obeso deficiente en leptina ob/ob con hígado graso. Cuando se expone a estos animales a pequeñas dosis de endotoxina, de etanol o a isquemia-reperfusión desarrollan esteatohepatitis grave, mientras que el efecto es insignificante en ratones delgados con hígado normal^{33,34}.

En presencia de adiposidad central y resistencia a la insulina, se incrementa la lipólisis visceral y se produce un aporte continuo de los ácidos grasos libres al territorio portal, aumento de captación de ácidos grasos por los hepatocitos y saturación de la β -oxidación mitocondrial¹⁷. En consecuencia, aumenta la esterificación de ácidos grasos y su

acumulación intrahepatocitaria en forma de triglicéridos^{17,35}. Los ácidos grasos son, a la vez, inductores y sustratos de las lipooxigenasas microsomiales P450 2E1 y 4A³². Los valores del citocromo P-450 2E1 están aumentados en el hígado de pacientes con EHNA y pueden contribuir a la producción de radicales libres de oxígeno y peroxidación de lípidos de la membrana celular¹¹ (fig. 2). Aunque se ha sugerido una disminución del aclaramiento hepático de insulina en la EHNA²⁴, estudios recientes han demostrado que la hiperinsulinemia es secundaria a un aumento de la producción pancreática por sensibilidad reducida a esta hormona¹⁷.

Lectura rápida



Los aldehídos reactivos, formados por la peroxidación lipídica, dañan el ADN mitocondrial (ADN-mt) y la síntesis de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial. También los ácidos dicarboxílicos perturban el flujo de la cadena de electrones de la cadena respiratoria. Así se produce un exceso de electrones que reacciona con el oxígeno y generan especies reactivas de oxígeno, que a su vez dañan la mitocondria y, así, se establece un círculo vicioso.

El estrés oxidativo puede inducir la producción de TNF- α , IL-8, TGF- β y FAS-ligando, lo que promueve el desarrollo de fibrosis hepática, inflamación neutrofílica, hialina de Mallory y apoptosis.

Es posible que exista una predisposición genética a la EHNA, como sugiere la agregación familiar de EHNA y cirrosis criptogénica. El papel de la sobrecarga férrica como factor prooxidante en la patogenia de la EHNA es controvertido y los resultados dispares.

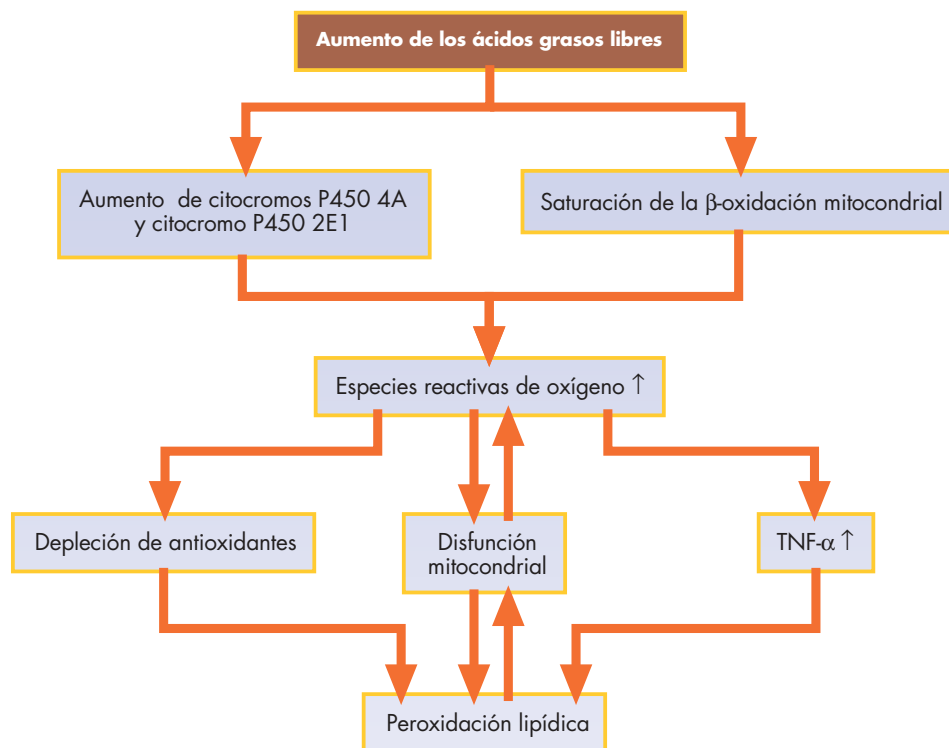


Figura 2. Círculo vicioso patológico que implica al estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la producción de citocinas.

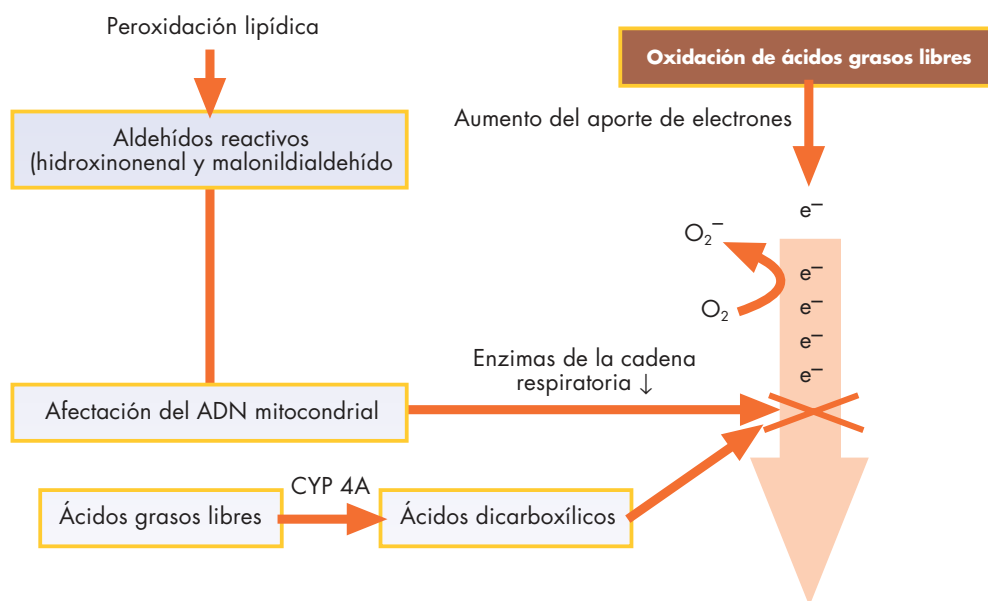


Figura 3. Alteración del flujo de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial por daño inducido por productos de peroxidación e hidroxilación lipídica. Generación de aniones superóxido por sobre-reducción.

En la EHNA se han descrito alteraciones mitocondriales, como la presencia de inclusiones paracrystalinas³², aunque es incierto si estos cambios son causa o efecto. Los aldehídos reactivos generados por la peroxidación lipídica, como el 4-hidroxinonal y el malonildialdehído, dañan el ADN mitocondrial (ADN-mt), disminuyen la síntesis de enzimas de la

cadena respiratoria mitocondrial³⁶ y alteran el flujo de electrones a través de ella³⁷ (fig. 3). Además, el CYP 4A hidroxila los AGL y los transforma en ácidos dicarboxílicos que también empeoran este flujo de electrones (fig. 3)³⁸ en presencia de un flujo aumentado de electrones a la cadena respiratoria por la β -oxidación mitocondrial transferidos por la

Bibliografía recomendada

Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:1805-15.

Los autores estudian a 46 pacientes con hígado graso no alcohólico y a 92 sujetos normales. Más de la mitad de los pacientes tenía peso normal y normogluceemia; a pesar de esto, manifestaban resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y presentaban hígado graso, lo que sugiere una relación causal en presencia de factores genéticos que favorecen la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia y el desarrollo de hígado graso.

Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [editorial]. *Gastroenterology* 1998;114:842-5.

En este editorial, Day y James propusieron la teoría de los dos impactos. Esta hipótesis unifica gran parte de los hallazgos que se habían descrito en la EHNA, como la peroxidación lipídica y la disfunción mitocondrial, y explica la heterogeneidad individual de la progresión de hígado graso simple a EHNA. Los productos de la peroxidación lipídica activan las células estrelladas, causan entrecruzamiento de los filamentos de citoqueratina, originan hialina de Mallory y estimulan la quimiotaxis de neutrófilos a través de la activación de FN- $\kappa\beta$ que regula la expresión de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión.

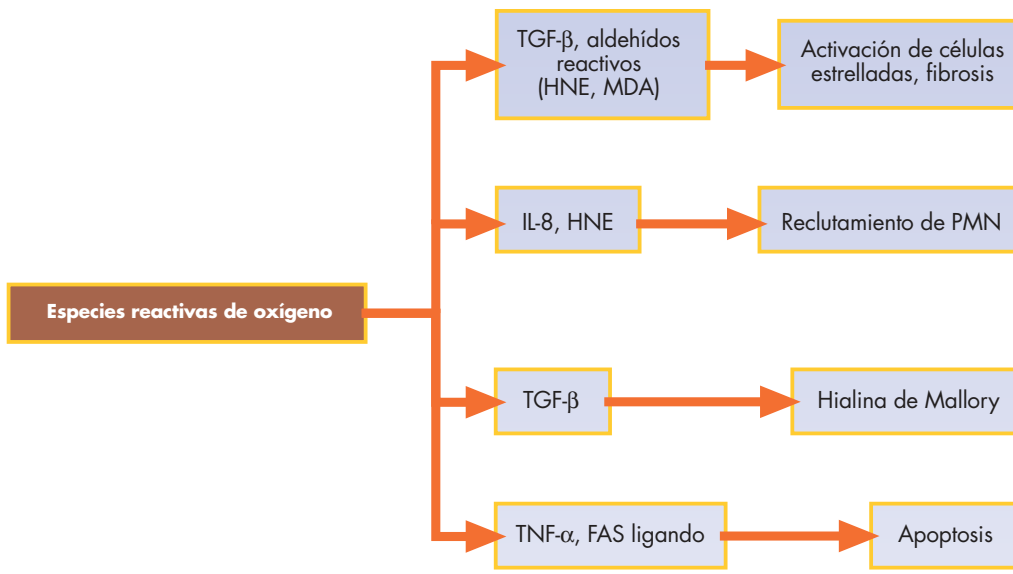


Figura 4. Inducción de lesiones frecuentemente observadas en la EHNA por mediadores derivados de la peroxidación lipídica y citocinas.

NADH y FADH₂^{32,38}. La consecuencia final del elevado aporte y reducido flujo de electrones es una sobrerreducción de los componentes de la cadena respiratoria. Este exceso de electrones reacciona con el oxígeno y genera aniones superóxido y especies reactivas de oxígeno que, a su vez, dañan la mitocondria y se instaura así un círculo vicioso³⁸. En roedores, los ácidos dicarboxílicos se degradan mediante la β -oxidación peroximal inducida por los receptores activados de la proliferación de peroxisomas (PPAR- α); en humanos esta inducción es defectuosa, por lo que aumenta la producción y disminuye la degradación de ácidos dicarboxílicos³⁹. La sobrerreducción por bloqueo del flujo de electrones en la cadena respiratoria es también un elemento primordial en la EHNA inducida por fármacos, como la amiodarona, el perhexileno y el tamoxifeno⁴⁰. Las especies reactivas de oxígeno inducen la producción de TNF- α , TGF- β , IL-8 y FAS-ligando⁴⁰, lo que origina activación de células estrelladas, fibrosis, infiltrado neutrofilico, presencia de hialina de Mallory e inducción de apoptosis⁴⁰ (fig. 4).

Recientemente, se ha descrito la asociación intrafamiliar de EHNA y cirrosis criptogénica, lo que sugiere una predisposición genética⁴¹.

Por último, se ha sugerido que la sobrecarga férrica puede contribuir a la resistencia a la insulina o interactuar en el daño por estrés oxidativo⁴²⁻⁴⁴. Sin embargo, otros autores no han encontrado relación entre la gravedad histológica y evolutiva y la concentración hepática de hierro⁴⁵.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980;55:434-8.
- James OFW, Day C. Nonalcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet* 1999;353:1634-6.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of 42 patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107:1805-15.
- Propts A, Propts T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver diseases. *Dig Dis Sci* 1995;40:1607.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Batle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis. Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
- Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut* 2002;50:585-8.
- Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:733-9.
- Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [editorial]. *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
- Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27:128-33.
- McClain C, Hill D, Schmidt J, Diehl AM. Cytokines and alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 1993;13:170-83.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman B. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.

Bibliografía recomendada

Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos M, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.

Los autores verifican, con diferentes experimentos en un pequeño grupo de pacientes con EHNA, la hipótesis de que la EHNA se asocia a resistencia insulínica, aumento de la lipólisis periférica y aumento de la afluencia de ácidos grasos libres al hígado con saturación de la β -oxidación mitocondrial, producción de estrés oxidativo y peroxidación lipídica. También describen la presencia de inclusiones paracristalinas mitocondriales y sostienen que estas alteraciones hacen más susceptibles a los individuos a desarrollar EHNA. Sin embargo, es posible que estos cambios sean consecuencia y no causa.

Pessayre D, Mansoury A, Fromenty B. Non-alcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms. En: Gerbes AL, Beuers U, Jungst O, Pape GR, Sackmann M, editors. *Proceedings of the Falk Symposium 117. Munich, 2000.*

Revisión global en profundidad de mecanismos fisiopatológicos de la EHNA, que incluye la generación mitocondrial de especies reactivas de oxígeno, el papel del estrés oxidativo, la peroxidación lipídica, del TNF- α , del Fe⁺⁺, del Cu⁺⁺, del CYP 4A y de la depleción de los sistemas antioxidantes en la patogenia de la EHNA. Asimismo, revisan aspectos clínicos, diagnósticos e implicaciones terapéuticas.

14. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3.
15. Wanless IR. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
16. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
17. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, De-petris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-72.
18. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:772-6.
19. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:48-53.
20. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000;6:998-1003.
21. Dixon JB, Bhatal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
22. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999;401:73-6.
23. Ghoshal AK, Ahluwalia M, Farber E. The rapid induction of liver cell death in rats fed a choline-deficient methionine-low diet. *Am J Pathol* 1983;113:309-14.
24. Hensley K, Kotake Y, Sang H, Pye QN, Wallis GL, Kolker LM, et al. Dietary choline restriction causes complex I dysfunction and increased H₂O₂ generation in liver mitochondria. *Carcinogenesis* 2001;21:983-9.
25. Diehl AM. Cytokine regulation of liver injury and repair. *Immunol Rev* 2000;174:160-71.
26. García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000; 33:716-24.
27. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48:206-11.
28. Shepherd PR, Kahn B. Glucose transporters and insulin action. *N Engl J Med* 1999;341:248-57.
29. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
30. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997;389:610-4.
31. Barakat HA, McLendon VD, Carpenter JW, Marks RH, Legett NO, Caro JF. Lipogenic potential of liver from morbidly obese patients with and without non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 1991;40:280-5.
32. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos M, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
33. 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;94:2557-62.
34. Chavin KD, Yang SQ, Lin HZ, Chatham J, Vadappuram PCh, Hoek JB, et al. Obesity induces expression of uncoupling protein 2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Biol Chem* 1999;274:5692-700.
35. Neuschwander-Tetri BA. A resistance movement in NASH. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2813-4.
36. Hruszkewicz AM. Evidence for mitochondrial DNA damage by lipid peroxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;153:191-7.
37. Pérez-Carrera M, Del Hoyo P, Martín M, Rubio J, Martín A, Garfia C, et al. Activity of mitochondrial respiratory chain enzymes is decreased in the liver of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:379A.
38. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Masouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Sem Liver Dis* 2001;21:57-69.
39. ●● Pessayre D, Mansoury A, Fromenty B. Non-alcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms. En: Gerbes AL, Beuers U, Jungst O, Pape GR, Sackmann M, editors. *Proceedings of the Falk Symposium 117. Munich, 2000.*
40. Pessayre D. Mitochondrial injury in steatohepatitis. En: Mechanisms of acute and chronic liver diseases: implications for diagnosis, pathogenesis and treatment. AASLD Postgraduate Course 2002; p. 97-103.
41. Struben VMD, Hespeneide EE, Caldwell SH. Non-alcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000;108:9-13.
42. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyade Gall JY, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117:1155-63.
43. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassemia. *Metabolism* 1995;44:281-6.
44. George K, Goldwurm S, Macdonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-8.
45. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni CA, Bopparai N, O'Neill R, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999;30:847-50.