

## Resistencia a la insulina. Causa o consecuencia de la enfermedad hepática

V. Vargas

Unidad de Hepatología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

### CONCEPTO DE RESISTENCIA A LA INSULINA

La insulina, hormona producida por las células  $\beta$  del páncreas, tiene una importancia capital en el metabolismo glucídico. Los principales efectos de la insulina son promover el transporte de glucosa del torrente sanguíneo a los tejidos periféricos, especialmente las células del tejido muscular esquelético, y suprimir la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis y la degradación del glucógeno.

En las células diana, la acción de la insulina es iniciada mediante la unión de la hormona a receptores específicos de la membrana celular. Tras la unión de la insulina al receptor se produce una fosforilación del receptor que conlleva una activación de los sustratos del receptor de la insulina (el sustrato mejor caracterizado es el IRS-1). Tras la propagación de la señal, el proceso termina en la translocación del transportador de la glucosa (GLUT-4) de las vesículas intracelulares a la membrana plasmática, momento en que la glucosa plasmática puede ser captada intracelularmente<sup>1</sup>.

La resistencia a la insulina puede ser definida como la incapacidad de la insulina de producir sus habituales efectos biológicos a las concentraciones que son efectivas en sujetos normales. A finales de los años treinta se empezó a observar que había 2 tipos de diabéticos, unos que eran sensibles a la acción de la insulina y otros que eran resistentes, es decir, que sus valores sanguíneos de glucosa no disminuían tras la administración de insulina. A partir de entonces se estableció el concepto de resistencia a la insulina<sup>2</sup>.

La resistencia a la insulina produce reducción de la captación periférica, especialmente en el músculo, de glucosa después de las comidas y una mayor producción de glu-

cosa hepática, tanto en condiciones normales como después de la comida. En el tejido adiposo hay una mayor lipólisis, con un incremento de los ácidos grasos libres circulantes<sup>3</sup>. La naturaleza bioquímica de la resistencia a la insulina en los tejidos y en especial en el músculo, el tejido adiposo y el hígado no es bien conocida. No hay alteraciones en la unión del receptor a la insulina y los principales defectos están en el posreceptor<sup>2</sup>.

La insulinorresistencia puede tener un origen genético o adquirido. Su heredabilidad es alta a través de un patrón de carácter poligénico. Podrían encontrarse polimorfismos que contribuirían a la susceptibilidad de padecer insulinorresistencia. En ocasiones se han descrito mutaciones en genes específicos (p. ej., defectos en el transportador *Glut-4*)<sup>4</sup>. Entre las causas adquiridas, probablemente las más importantes son la obesidad, la distribución de la grasa corporal (obesidad central) y la actividad física reducida (sedentarismo). Diversas entidades patológicas pueden acompañarse de insulinorresistencia, como la desnutrición y las enfermedades hepáticas crónicas<sup>5</sup>.

Además del papel de la resistencia a la insulina en la patogenia de la diabetes mellitus de tipo 2, ésta es también un factor de riesgo para el desarrollo de diversas enfermedades metabólicas con riesgo cardiovascular asociado, entre las que se incluyen la hipertensión arterial y la dislipemia. La agrupación de signos y síntomas que obedecen a la resistencia a la insulina como un mecanismo patogénico común ha llevado a la aparición del síndrome metabólico, síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina. Según la OMS<sup>6</sup>, los componentes del síndrome metabólico son: hipertensión, dislipemia, obesidad y microalbuminuria (expresión de lesión vascular).

Los métodos para valorar o medir la resistencia a la insulina son varios. Entre otros se incluyen: la insulina en ayunas (método simple pero no excesivamente preciso), modelos matemáticos como el HOMA (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) que calcula la sensibilidad a la insulina basándose en los valores de insulínemia y glucemia, y la técnica de la pinza euglucémica hiperinsulinémica que es considerada la técnica de referencia.

Correspondencia: Dr. V. Vargas.  
Unidad de Hepatología.  
Hospital General Universitario Vall d'Hebron.  
Universidad Autónoma de Barcelona.  
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: vvargas@vhebron.net

Recibido el 7-12-2003; aceptado para su publicación el 7-12-2003.

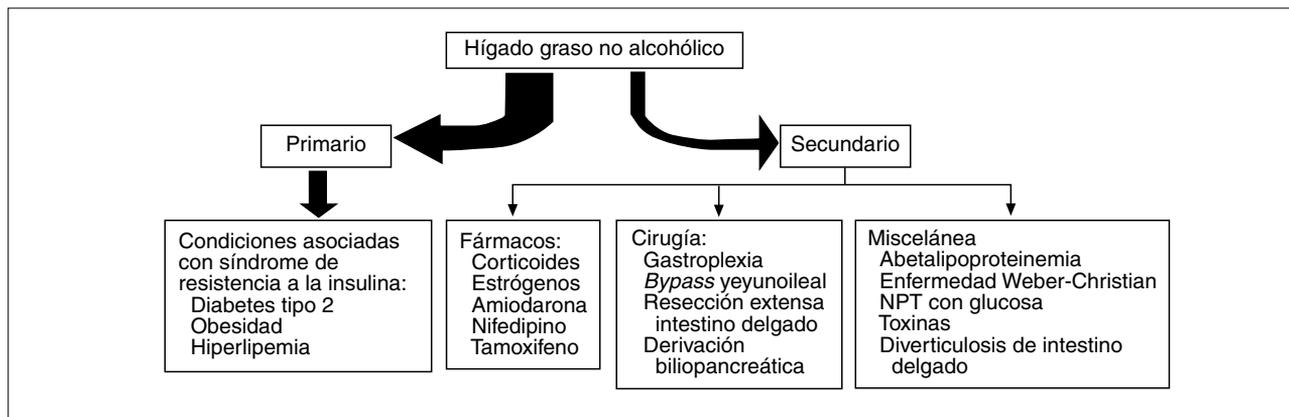


Fig. 1. Clasificación del hígado graso no alcohólico. NPT: nutrición parenteral total.

### RESISTENCIA A LA INSULINA COMO EFECTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

El hígado tiene un papel clave en el metabolismo glucídico. Libera glucosa en los estados postabsortivos y de ayuno (del glucógeno y de la neoglucogénesis), mientras que almacena glucosa (procedente del plasma o por neoglucogénesis) en forma de glucógeno después de las comidas. También se encarga de metabolizar la insulina. No es extraño que se produzcan una serie de trastornos en los pacientes con enfermedad hepática, y más concretamente la cirrosis hepática.

Los pacientes cirróticos tienen un metabolismo de la glucosa alterado. Se calcula que el 60-80% es intolerante a la glucosa y que el 10-15% desarrolla una diabetes mellitus<sup>7-9</sup>. El desarrollo de la diabetes después del diagnóstico de cirrosis hepática es relativamente rápido; durante un período de 5 años, un 15-20% de pacientes cirróticos desarrollan una hiperglucemia evidente<sup>10</sup>. Esta alta incidencia de diabetes en los pacientes con cirrosis es conocida desde hace mucho tiempo y desde 1906 se sabe que es secundaria a la enfermedad hepática, acuñándose ya entonces el término de diabetes «hepatógena»<sup>11</sup>.

En la patogenia de esta diabetes, los factores que desempeñan un papel más importante son la hiperinsulinemia<sup>12</sup> y la resistencia a la insulina<sup>13-14</sup>. El mecanismo de la resistencia periférica a la insulina en la cirrosis ha sido estudiado mediante tomografía por emisión de positrones (PET) y reside en un descenso del transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno<sup>15</sup>.

Hay que destacar que la resistencia a la insulina es un síndrome metabólico adquirido y que prácticamente se halla presente en todos los pacientes con cirrosis<sup>16</sup>. No parece relacionarse con la etiología de la enfermedad, la función hepática o el estado nutricional del paciente<sup>16</sup>. La patogenia del cuadro no es bien conocida, pero se ha propuesto que la hiperinsulinemia crónica que presentan estos pacientes causa o exagera la resistencia a la insulina. En apoyo de esta hipótesis se ha demostrado que la reducción prolongada de la hiperinsulinemia normaliza la sensibilidad a la insulina, con lo que se normaliza la captación de glucosa mediada por la insulina y la síntesis de

glucógeno en el músculo<sup>17</sup>. La aparición de esta hiperinsulinemia en los cirróticos se produce por una hipersecreción de las células  $\beta$  del páncreas<sup>18</sup> y por una disminución del aclaramiento hepático de insulina causada por una captación hepática de primer paso reducida<sup>19</sup>.

Aunque la resistencia a la insulina es constante en todos los pacientes con cirrosis, no todos desarrollan diabetes. Los cirróticos que desarrollan diabetes tienen otras anomalías adicionales, como un incremento en la producción endógena de glucosa y un déficit de insulina (respuesta de las células  $\beta$  defectuosa) durante el test de tolerancia oral a la glucosa<sup>20</sup>.

En resumen, la resistencia a la insulina es un acontecimiento primario y constante que complica las cirrosis, pero se requieren otros defectos para que los cirróticos desarrollen diabetes, como puede ser la presencia de defectos secretorios en las células  $\beta$ . La realización de un trasplante hepático, al curar la cirrosis, puede normalizar la sensibilidad a la insulina<sup>20</sup>.

### RESISTENCIA A LA INSULINA. CAUSA DE ENFERMEDAD HEPÁTICA

En los últimos años, la resistencia a la insulina, sin dejar de ser una consecuencia de enfermedad hepática avanzada, se ha convertido en causa de unas enfermedades hepáticas que cada día cobran más protagonismo: las enfermedades con hígado graso no alcohólico (*non alcoholic fatty liver disease* [NAFLD]). Las enfermedades con hígado graso no alcohólico constituyen un espectro de condiciones caracterizadas histológicamente por esteatosis macrovesicular y que ocurren en pacientes que no consumen alcohol en cantidades que se consideran peligrosas para el hígado. Hay 2 patrones de NAFLD: esteatosis hepática aislada y esteatohepatitis no alcohólicas (NASH). El hígado graso no alcohólico es una enfermedad muy extendida y se calcula que en países con una alta prevalencia de obesidad, como por ejemplo Estados Unidos, hasta la cuarta parte de la población tiene hígado graso no alcohólico. De ellos, el 20-30% desarrollará una esteatohepatitis no alcohólica que puede progresar a cirrosis<sup>21-23</sup>.

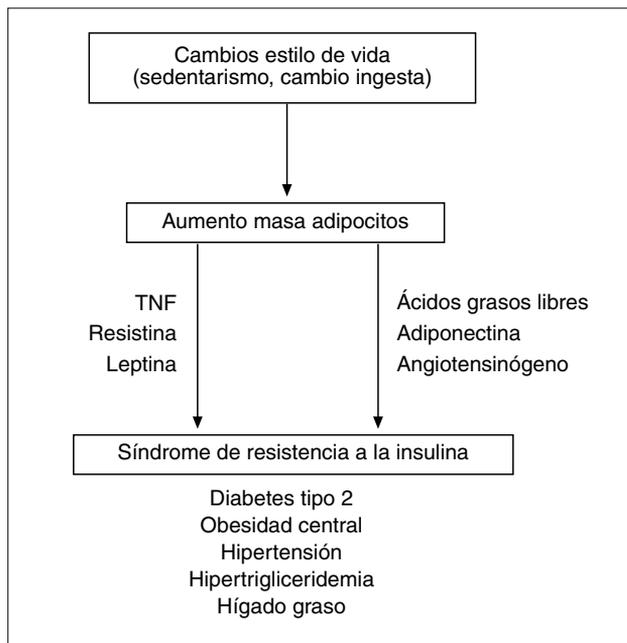


Fig. 2. Papel del adipocito en la patogenia del hígado graso no alcohólico. TNF: factor de necrosis tumoral.

Aunque son diversos los factores etiológicos implicados, y el hígado graso puede ser causado por diversos factores secundarios como fármacos, nutrición artificial y procedimientos quirúrgicos, la resistencia a la insulina es el acontecimiento más importante en el desarrollo del hígado graso no alcohólico denominado primario (fig. 1)<sup>24</sup>.

La asociación de resistencia a la insulina y la presencia de hígado graso no alcohólico es prácticamente constante, tanto en pacientes con esteatosis como con esteatohepatitis no alcohólica<sup>25,26</sup>. Aunque la mayoría de pacientes con NAFLD tiene obesidad o diabetes, la importancia capital de la resistencia a la insulina en este grupo de enfermedades hepáticas se demuestra por la asociación de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia con el hígado graso no alcohólico incluso en sujetos delgados con un test de tolerancia a la glucosa normal<sup>27</sup>. Actualmente, la resistencia a la insulina se considera el acontecimiento principal que lleva al desarrollo del NAFLD<sup>28</sup>. Teniendo en cuenta la constancia de dicha asociación, se ha propuesto al NAFLD como el componente hepático del síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico o síndrome X)<sup>29</sup>.

No se conoce con exactitud las causas por las que se produce la resistencia a la insulina ni cómo actúa dicha resistencia para favorecer el desarrollo de hígado graso no alcohólico, pero en los últimos años se han producido significativos avances en los mecanismos patogénicos.

La insulina modula las «señales intracelulares» que activan al menos 9 vías en la fase a través de la actividad de la tirosinasa del receptor de la insulina ocupado. Los estados de resistencia a la insulina suelen producirse por defectos en una o más de las vías en la fase de posreceptión, mientras que los defectos primarios en el receptor de la insulina son muy raros<sup>30</sup>.

La patogenia molecular de la resistencia a la insulina parece ser multifactorial, pero se han identificado varias dianas moleculares implicadas en la inhibición de la acción de la insulina. Una de las que parece tener mayor importancia es la *downregulation* del IRS-1 por un exceso de ácidos grasos libres. Los ácidos grasos impiden la fosforilación de la tirosina del IRS-1<sup>31,32</sup>. Esta fosforilación en la tirosina de los sustratos del receptor de la insulina es un mecanismo general de la acción de la insulina; en contraste, la alteración en la fosforilación de la tirosina, la desfosforilación acelerada y la fosforilación de los residuos de serina tienen el efecto de desactivar los sustratos del receptor de la insulina (como el IRS-1), lo que lleva al desarrollo de la resistencia a la insulina.

La sensibilidad a la insulina también está mediada por péptidos mediadores. El tejido adiposo, especialmente la grasa mesentérica, es una fuente rica en citocinas y péptidos que regulan la actividad metabólica. Entre otros se incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la leptina<sup>33</sup>. El TNF- $\alpha$  deriva mayoritariamente del tejido adiposo en ausencia de infección o inflamación, y sus valores plasmáticos se correlacionan con la masa grasa del cuerpo. Es importante el papel entre el TNF- $\alpha$  y la relación entre la masa de tejido adiposo y el desarrollo de resistencia a la insulina. Así, el ratón *knockout* para TNF- $\alpha$  no desarrolla resistencia a la insulina después de la inducción de obesidad<sup>34</sup>. El mecanismo por el que TNF- $\alpha$  induce resistencia a la insulina parece ser la *downregulation* de la señal de IRS-1 causada por la fosforilación de la serina de IRS-1<sup>33</sup>. La leptina también puede desempeñar un papel en las alteraciones que acompañan a la resistencia a la insulina. Defectos en la señalización de leptina, como la deficiencia que caracteriza al ratón *ob/ob* (animal deficiente en leptina) se asocian con una acumulación de grasa y con una mala  $\beta$ -oxidación de la grasa en el hígado. En humanos, parece que, más que la deficiencia, desempeñaría un papel la resistencia a la leptina<sup>35</sup>. Hay otros mediadores derivados de los adipocitos, como la resistina<sup>36</sup> y la adiponectina mutada<sup>37</sup>, que pueden inducir resistencia a la insulina.

Aunque, como hemos comentado, incluso pacientes con resistencia a la insulina aislada pueden desarrollar NAFLD, la gran mayoría presentaría resistencia a la insulina como resultado de las alteraciones en sus hábitos de vida, que favorecerían el desarrollo de obesidad y diabetes. El descenso en la actividad física y los cambios en el tipo de ingesta han sido implicados en la epidemia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2<sup>24</sup>. Según la hipótesis más aceptada, el aumento en la masa de grasa tendría un importante significado al incrementar el número de adipocitos, células que, al actuar como órgano endocrino, secretan un número de potenciales sustancias tóxicas que podrían inducir resistencia a la insulina (fig. 2)<sup>38</sup>. Como ya hemos comentado, de las sustancias producidas por el adipocito, el TNF, la resistina, la leptina y los ácidos grasos libres son las que más se correlacionan con el desarrollo de resistencia a la insulina y pueden ser también relevantes en el desarrollo de diabetes tipo 2<sup>33</sup>. Hay que destacar que la distribución de la grasa puede ser más im-

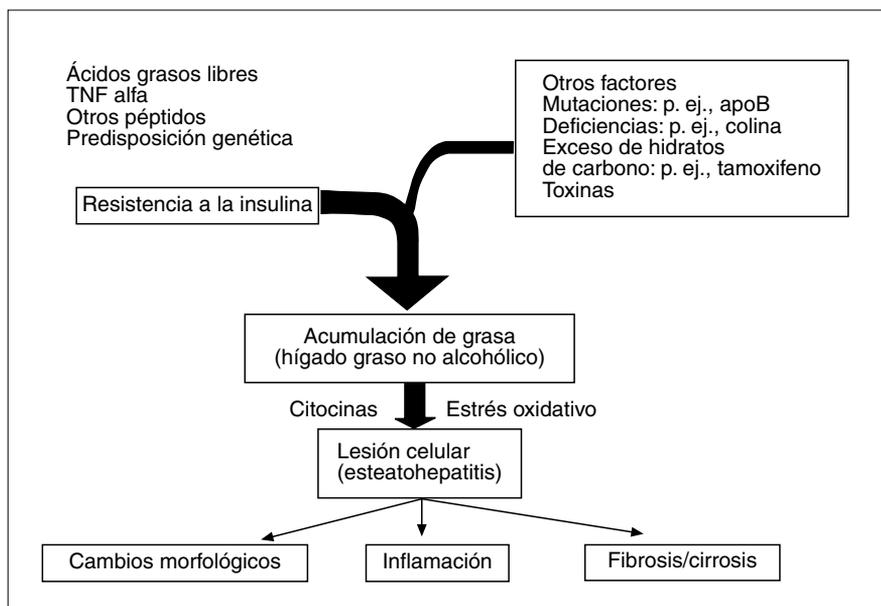


Fig. 3. Modelo del desarrollo del hígado graso y de la esteatohepatitis no alcohólica. TNF: factor de necrosis tumoral; NPT: nutrición parenteral total.

portante que la masa grasa total. La grasa visceral, más que la grasa total, es un predictor de esteatosis hepática, así como de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina periférica<sup>39</sup>. De hecho, hay autores que creen que sujetos delgados con NASH pueden tener adiposidad central.

La resistencia a la insulina es la principal causa de la acumulación de grasa en los hepatocitos y, por tanto, del hígado graso. Los pacientes que desarrollan resistencia a la insulina llegan a la esteatosis hepática merced a 2 mecanismos principales: la lipólisis y la hiperinsulinemia<sup>21</sup>.

La lipólisis causa un incremento de los ácidos grasos circulantes, lo que conlleva que los hepatocitos capten una mayor cantidad; ello lleva a una sobrecarga de la betaoxidación, con la consiguiente acumulación de los ácidos grasos en el hepatocito. Estos ácidos grasos son los sustratos e inductores del citocromo P450 2E1 y 4A. Estos citocromos, que están elevados en la esteatohepatitis, favorecen la producción de radicales de oxígeno libre capaces de inducir la peroxidación lipídica de las membranas de los hepatocitos<sup>40</sup>.

También la hiperinsulinemia acompañante a la resistencia a la insulina favorece el incremento de la glucólisis con un aumento de la síntesis de ácidos grasos en los hepatocitos. Asimismo, favorece la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos debido a que se reduce la producción hepática de apolipoproteína B-100<sup>21</sup>.

Así pues, todos estos hechos apoyan que en la actualidad se reconozca el NAFLD como una consecuencia de la resistencia a la insulina. En la patogenia del hígado graso no alcohólico se ha propuesto la hipótesis de los 2 golpes (*two hits*). El primer golpe sería el que llevaría al desarrollo de esteatosis y en él, la resistencia a la insulina tendría un papel primordial. Este primer golpe sensibilizaría el hígado al segundo golpe, que llevaría a la lesión hepatocitaria, la inflamación y, finalmente, a la fibrosis (fig. 3)<sup>41</sup>.

Los principales candidatos para el segundo golpe son el estrés oxidativo y una producción anómala de citocinas.

Los valores intrahepáticos elevados de ácidos grasos que se observan en la esteatosis aportan una fuente para el estrés oxidativo. La mitocondria es la fuente principal de especies de oxígeno reactivas (ROS), que desencadenarán esteatohepatitis por 3 mecanismos principales: peroxidación lipídica, inducción de citocinas e inducción del ligando FAS<sup>21</sup>. Los productos de la peroxidación lipídica alteran el ADN mitocondrial y reaccionan con proteínas mitocondriales, con lo que se inhibe el transporte de electrones en la cadena respiratoria; esto incrementa todavía más la producción de ROS y crea un círculo vicioso de estrés oxidativo y peroxidación lipídica. En sujetos con NASH se ha comprobado que tienen lesiones mitocondriales y una alteración de la cadena respiratoria. También se ha demostrado que en el NASH hay una producción de citocinas anómala que ha sido atribuida a diversas causas: una función macrófaga alterada, un efecto del estrés oxidativo sobre la translocación nuclear del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, una secreción por el tejido adiposo de TNF- $\alpha$  y un sobrecrecimiento bacteriano<sup>42,43</sup>. Otras potenciales fuentes de estrés oxidativo que también pueden ejercer un papel en el NASH son, como ya hemos comentado, las enzimas del citocromo P450 CYP2E1 y CYP3A4<sup>44</sup> y un incremento del hierro hepático observado en algunos pacientes<sup>45</sup>.

La mayoría de estudios han demostrado que los pacientes con NASH son más resistentes a la insulina que los que sólo tienen hígado graso. Aunque este hecho podría ser más un efecto de la enfermedad hepática que una causa, también abre la posibilidad de que la resistencia a la insulina pueda estar implicada en el segundo golpe, al menos en algunos casos<sup>43</sup>.

Dada la importancia que se ha atribuido a la resistencia a la insulina en la patogenia del hígado graso no alcohólico, se están realizando estudios de tratamiento del NASH basados en fármacos que mejoren la resistencia a la insuli-

na, como las biguanidas (p. ej., la metformina) y las tiazolidinedionas (p. ej., la troglitazona, la rosiglitazona y la pioglitazona). En uno de ellos realizado con metformina se observó una mejoría en los valores de transaminasas, sin que se describieran los hallazgos histológicos<sup>46</sup>. En otro estudio preliminar<sup>47</sup> se halló una mejoría histológica y de las transaminasas con la administración de troglitazona. Este fármaco ya no se ha vuelto a utilizar pues, curiosamente, fue retirado por descripciones de hepatotoxicidad. La administración de rosiglitazona mejoró la resistencia a la insulina y obtuvo una mejoría histológica tras su uso durante 48 semanas en un estudio piloto<sup>48</sup>. En 2 estudios preliminares se observó que la administración de pioglitazona normalizó las transaminasas<sup>49</sup> en uno de ellos; en el otro<sup>50</sup> se asoció a un antioxidante y se apreció una mejoría histológica de la esteatosis, la balonización y la presencia de hialina de cuerpos de Mallory, pero no de la fibrosis. Más recientemente, otro estudio piloto demostró que la pioglitazona producía mejoría bioquímica e histológica, incluso en la fibrosis, en dos tercios de los pacientes tratados<sup>51</sup>.

En resumen, podemos apreciar que en el siglo xx, la resistencia a la insulina en pacientes con enfermedades hepáticas se consideró una consecuencia de la lesión hepática. Aunque este concepto continúa siendo válido, en los inicios del siglo xxi, la resistencia a la insulina ha pasado a ser actor principal en la patogenia de un nuevo grupo de afecciones, las enfermedades con hígado graso no alcohólico, que son el reflejo de la epidemia de ciertos hábitos de vida (sedentarismo) que se imponen en las sociedades occidentales y sus consecuencias (obesidad).

## BIBLIOGRAFÍA

- Shepherd PR, Kahn SK. Glucose transporters and insulin action. *N Engl J Med* 1999;341:248-57.
- Pickup JC, Williams G. Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Textbook of diabetes*. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1997.
- Faure E, Esteve E. Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. En: Cañizo FJ, editor. *Diabetes mellitus tipo 2 y factores de riesgo cardiovascular*. Madrid: Novo Nordisk Pharma, 2003; p. 79-102.
- McIntyre EA, Walter M. Genetics of type 2 diabetes and insulin resistance: knowledge from human studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:303-11.
- Roden G. Pathogenesis of type 2 diabetes. Insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:801-15.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* 1967;2:1051-6.
- Conn HO, Schreiber W, Elkington SG, Johnson TR. Cirrhosis and diabetes. Increased incidence of diabetes in patients with Laennec's cirrhosis. I. *Am J Dig Dis* 1969;14:837-52.
- Conn HO, Schreiber W, Elkington SG. Cirrhosis and diabetes. Association of impaired glucose tolerance with portal-systemic shunting in Laennec's cirrhosis. *Am J Dig Dis* 1971;16:227-39.
- Gentile S, Loguercio C, Marmo R, Carbone L, Del Vecchio-Blanco C. Incidence of altered glucose tolerance in liver cirrhosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;22:37-44.
- Naunyn B. *Der Diabetes Mellitus Nothnagels handbuch*. Wien: A. Holder, 1906.
- Johnston DG, Alberti KGMM, Baber OK, Binder C, Wright R. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: diminished degradation or hypersecretion? *Lancet* 1977;i:10-3.
- Petrides AS, De Fronzo RA. Glucose metabolism in cirrhosis: a review with some perspectives for the future. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:691-709.
- Petrides AS, Groop LC, Riely CA, De Fronzo RA. Effect of physiologic hyperinsulinemia on glucose and lipid metabolism in cirrhosis. *J Clin Invest* 1991;88:561-70.
- Selberg O, Burchert W, Van der Hoff J, Meyer GJ, Hundeshagen H, Radoch E, et al. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *J Clin Invest* 1993;91:1897-902.
- Petrides AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Rev* 1994;2:2-18.
- Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 1998;28:141-9.
- Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:616-27.
- Kruszynska Y, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin insensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology* 1991;14:103-11.
- Perseghin G, Mazzafarro V, Sereni LP, Regalia E, Benedini S, Bazzigaluppi E, et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:694-703.
- Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
- AGA. Technical review on nonalcoholic fatty liver disease [editorial]. *Gastroenterology* 2002;123:1705-25.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liv Dis* 2001;21:3-16.
- McCullough AJ. Insulin resistances, obesity and fatty liver disease. *Syllabus of Postgraduate Course 2002: mechanisms of acute & chronic liver diseases: implications for diagnosis, pathogenesis and treatment*. Boston: American Association for the Study of Liver Diseases, 2002; p. 134-43.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui J, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: insulin secretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-9.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate A, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.
- Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, Cassader M, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance and metabolic syndrome: further evidence for an etiological association. *Hepatology* 2002;35:367-72.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
- Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104:517-29.
- Rothman DL, Magnusson I, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with <sup>13</sup>C NMR. *Science* 1991;254:573-6.
- Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest* 1992;90:1323-7.
- Neuchswander BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
- Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- $\alpha$  function. *Nature* 1997;389:610-4.

35. Barzilai N, Wang J, Massillon D, Vuguin P, Hawkins M, Rossetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest* 1997;100:3105-10.
36. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
37. Kondo M, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada K, Takahashi M, Matsuda M, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002;51:2325-8.
38. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance: the emerging role of adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345:1345-6.
39. Kral JG, Schaffner F, Pierson RN Jr, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 1993;42:548-51.
40. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P-450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128-33.
41. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
42. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liv Dis* 2001;21:57-69.
43. Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut* 2002;50:585-8.
44. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, et al. CYP2E1 y CYP4A as microsomal catalyst of lipid peroxides in murine non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000;105:1067-75.
45. George DK, Goldwurm S, Macdonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in non-alcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-8.
46. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.
47. Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:519-25.
48. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Bacon BR, Sponseller C, Wehmeier KR, Hampton K. Histological improvement in NASH following increased insulin sensitivity with the PPAR- $\gamma$  agonist rosiglitazone for 48 weeks [abstract]. *Hepatology* 2002;36: A379.
49. Azuma T, Tomita K, Kato S, Adachi M, Inokuchi N, Kitamura N, et al. A pilot study of a thiazolidinedione, pioglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Hepatology* 2002;36: A406.
50. Sanyal AJ, Contos MJ, Sargeant C, Stravitz RT, Luketic VA, Sterling RK, et al. A randomized controlled pilot study of pioglitazone and vitamin E versus vitamin E for non-alcoholic steatohepatitis [abstract]. *Hepatology* 2002;36:A382.
51. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-96.