

Esteatosis hepática, obesidad y comorbilidades

Dr. Misael Uribe Esquivel.

Jefe del Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Correo electrónico: muribe@medicasur.org.mx

Se calcula que en el mundo existen mil millones de personas con sobrepeso, con un IMC de >25 y <30 ; asimismo, 300 millones de obesos con IMC >30 y que la epidemia de esta alteración crónico-degenerativa tiende a aumentar para convertirse en una verdadera pandemia. Las implicaciones de este fenómeno que afectan el área de salud, la economía de los países y causan un gran impacto y costos al sistema de salud y grave deterioro funcional a quien lo padece.

El origen del problema

En la actualidad en las comunidades occidentales hay un exceso en la disponibilidad de comida y principalmente de alimentos con alto contenido de calorías, sobre todo de carbohidratos. Desde el conocimiento de la implantación de la agricultura y la formación de villas que ocurrió alrededor del año 9500 a.C. no se había presentado tanta disponibilidad de calorías ingeribles en forma inmediata (esto contrasta con otras poblaciones en Asia y África donde las carencias son el patrón), tampoco había coincidido con una disminución radical en la ingestión de alimentos ricos en fibra y aunado a todo ello la falta de actividad física, factores que han confluído en los últimos 50 años para cambiar el perfil y la composición del cuerpo humano, provocando así enfermedades derivadas de la alteración en el aumento del peso corporal.

Comorbilidades

Aunque el individuo se preocupa más en su apariencia, existen otras comorbilidades con mayor impacto en la esperanza de vida como son: la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina, la hipertensión, la dislipidemia, la presencia de cálculos renales y en algunos casos, la asociación con cáncer, la enfermedad coronaria, el infarto agudo y en

el área digestiva, aumento de reflujo, al parecer de cáncer esofágico y colónico; en el área de hepatología, principalmente la presencia de esteatosis y de esteatohepatitis hepática.

Los primeros hallazgos

En 1980 el grupo del Dr. Jürgen Ludwing en la Clínica Mayo junto con el Dr. Douglas B. McGill describieron en la revista *Procedimientos de la Clínica Mayo*, una enfermedad para esa época totalmente desconocida y no caracterizada que se denominó "esteatosis hepática no alcohólica" y que subsecuentemente fue dividida de acuerdo a su gravedad en esteatosis simple y esteatohepatitis, esta última, una etapa evolutiva de la anterior a la que se asocia fibrosis, degeneración balonoides de los hepatocitos y cuerpos de Mallory.

Cuadro clínico del hígado graso

La mayoría de los pacientes con hígado graso permanecen asintomáticos la mayor parte del tiempo y de ocurrir síntomas, son frecuentemente de tipo inespecífico, estos síntomas pueden ser fatiga, alguna molestia más que dolor en el cuadrante superior del abdomen. Muchos de los pacientes de hecho se diagnostican durante una revisión clínica del cuadrante superior derecho del abdomen con ultrasonido o porque debido a esta alteración se buscan y se presentan alteraciones bioquímicas de las pruebas de funcionamiento hepático en particular, elevación de la alaninotransferasa (ALT), tanto en esta prueba como en el ultrasonido muestran datos de anormalidad, el ultrasonido se ha correlacionado bien con la presencia de esteatosis hepática; si bien la gravedad de la infiltración no puede establecerse con ultrasonido. Además, la asociación de hígado graso y de esteatohepatitis es frecuente con el síndrome

metabólico y con todas las co-morbilidades que le acompañan. Este conjunto hace sospechar que el paciente que estamos estudiando puede presentar esteatosis. En la actualidad la mayor parte de los pacientes con esteatosis son pacientes obesos o por lo menos con sobrepeso. Como se puede ver en la **tabla 1**, el sobrepeso y la obesidad no son la única causa de esteatosis hepática.

Fisiopatología del hígado graso

Dentro del organismo, el hígado juega un papel crucial para controlar el flujo de ácidos grasos y de triglicéridos, así como su metabolismo y su síntesis almacenándolos, secretándolos y oxidando los ácidos grasos de gran cadena a ácidos grasos libres. El hígado corresponde al exceso de ingestión de alimentos potencialmente generadores de triglicéridos, ya que la oxidación de los ácidos grasos libres se considera la principal fuente de energía y fuente para la glucogénesis en individuos en ayunas. Los triglicéridos son incorporados hacia las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) partículas que son transportadas fuera del hígado a los tejidos periféricos, los ácidos grasos y triglicéridos se pueden almacenar principalmente en el tejido adiposo de los seres humanos. En los sujetos normales y sanos, la lipólisis de ayuno causa liberación de triglicéridos hacia el plasma en forma de ácidos grasos no esterificados en tanto que los adipocitos toman los ácidos grasos libres.

En 1998 Day y cols., lanzaron la hipótesis de dos hits para explicar la presencia de hígado graso. En el primer hit se desarrollaría solamente la presencia de esteatosis hepática y que es la acumulación de triglicéridos (3 carbonos y glicerol) en los hepatocitos. El desarrollo de esteatosis es una forma de ubicación ectópica de lípidos, acumulándose por el trastorno producido por el desbalance entre el consumo, la oxidación y disposición de triglicéridos, el consumo incluye problemas en la oxidación -mitocondrial que produce cuerpos cetónicos, secreción de triglicéridos en partículas de VLDL. Muchos estudios en animales y en humanos han mostrado que hay una relación de obesidad y resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es un factor patogénicamente fundamental para el desarrollo de la esteatosis.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es la disfunción inducida por tolerancia excesiva a esta hormona y la

Tabla 1.
Posibles causas de esteatosis hepática.

Causas de estosis hepática	
Metabólicas	Abetalipoproteinemia Enfermedad por almacenamiento de glucógeno Enfermedad de Weber-Christian Enfermedad de Wolmans Hígado graso agudo en el embarazo Lipodistrofia Síndrome de sobrecarga de hierro Deficiencia de α -1 antitripsina
Nutricionales	Desnutrición Alimentación parenteral total Grave pérdida de peso Síndrome de "Refeeding" By pass del yeyuno Diverticulosis yeyunal con sobre crecimiento bacteriano
Inflamatorias	VIH Infección por hepatitis crónica C
Drogas	Methotrexate Diltiazem HAART (terapia anti retroviral) Amiodarone Glucocorticoides
Toxinas	Alcohol Hepatotoxinas ambientales (hongos tóxicos) Enfermedad de Wilson
Autoinmunes	Hepatitis autoinmune Enfermedad celiaca

consecuente alteración en la respuesta celular a la insulina, lo cual permite la acumulación de los triglicéridos en el hígado, así como el aumento de la glucemia y por medio de diferentes alteraciones en los receptores de sustrato de insulina o de IRS, los cuales existen tres variedades. También el IRS produce alteraciones en los mecanismos de fosfatidil inositol 3 cinasa-serina treonina cinasa (PI3K-Akt), cuya acción resulta en una alteración en los transportadores de glucosa.

Diagnóstico del hígado graso

Como se comentó con anterioridad, el diagnóstico de hígado graso no siempre es fácil porque la enfermedad permanece asintomática y uno debe buscarla determinando enzimas en los pacientes obesos. Por otro lado, existe un debate de realizar

o no una biopsia hepática, ya que por lo menos en la esteatosis simple no hay otro tratamiento como no sea en la reducción en la ingesta de calorías y el ejercicio que es útil para revertirla, por lo que sólo para estudios de investigación se recomienda llevar a cabo biopsia hepática. Todo lo cual nos deja un gran vacío para especular, puesto que la esteatosis puede deberse a todas las causas mencionadas en la tabla 1 y el paciente incluso tener más que hígado graso no alcohólico, antecedentes ocultos de alcoholismo y confundir al clínico, ya que puede presentar obesidad, alcoholismo y además la presencia de esteatosis. En general, para fines prácticos, se define que más de 20 mL de alcohol por día ya puede considerarse paciente alcohólico, que menos de esta cantidad se podría considerar como portador de hígado graso no alcohólico. Estas diferencias son subjetivas considerando que la anamnesis que se realiza en el paciente no siempre refleja con verdad la conducta del paciente enfermo.

Otras técnicas que se han utilizado para el diagnóstico

La ultrasonografía, la tomografía computada, y la resonancia magnética, pueden ser utilizadas para el diagnóstico del hígado graso. La ultrasonografía es la más usada y económica en todo el mundo, cuando hay esteatosis moderada a severa desde 1980 se ha establecido una sensibilidad y especificidad que va del 60 a 94% y del 88 a 95%, respectivamente. Con el uso de reforzamiento de imagen de tomografía computada, uno puede detectar con mayor certidumbre la presencia de esteatosis en algunos pacientes, midiéndolo por unidades Hounsfield por ejemplo y cuantificando así el grado de infiltración de los hepatocitos. Tomando en cuenta las diferencias en la escala de grises entre el hígado y el bazo se pueden medir las unidades Hounsfield, esto parecería correlacionar más adecuadamente con la infiltración grasa de los hepatocitos. No hay diferencia en el diagnóstico entre utilizar medios de contraste y no utilizarlos para el diagnóstico simple de esteatosis.

La técnica más prometedora es la de detección de esteatosis hepática por resonancia magnética. En la fase T1 se puede tener imágenes que pueden ser sugestivas de esteatosis hepática. Se han estado aplicando nuevas técnicas para este diagnóstico como nuestro propio grupo lo ha hecho recientemente. Otros métodos, como el *fibroscan*, aplican

más para el diagnóstico de fibrosis que para el de esteatosis e igualmente se han mencionado métodos no invasivos derivados del *fibrotest* para detectar la presencia de hígado graso, estos métodos están en estudio y posiblemente en la actualidad sólo puedan usarse en forma experimental.

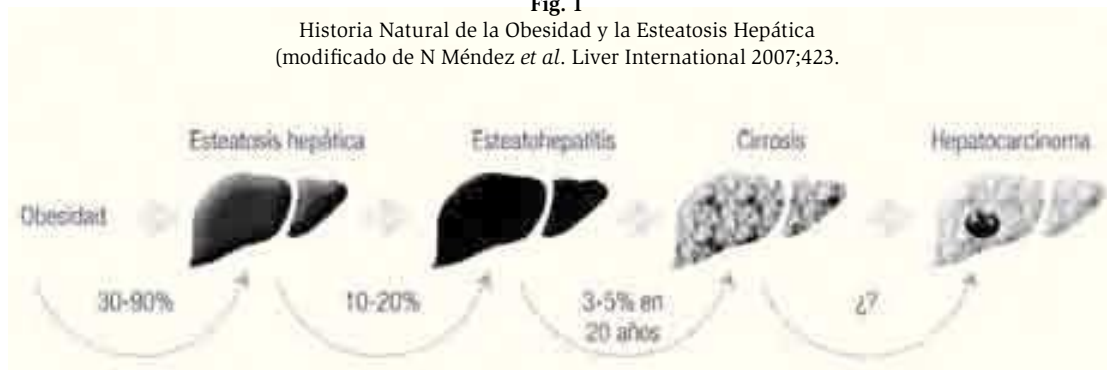
El tratamiento de hígado graso es complejo, pero de primera instancia todo mundo acepta que el ejercicio y una dieta baja en carbohidratos son lo mejor para corregir tanto la obesidad, el síndrome metabólico con sus comorbilidades y la esteatosis hepática y evitar que evolucione el paciente a esteatohepatitis.

Adipocinas

También se ha mencionado que el exceso de algunas adipocinas como la leptina que rápidamente induce resistencia, puede asociarse a hígado graso y lo opuesto ocurriría con otras adipocinas de origen primario en el tejido graso del individuo, adiponectina podría tener un efecto de tipo preventivo en la aparición de esteatosis hepática. Por el contrario, el factor de necrosis tumoral TNF- α tiene un efecto opuesto a la adiponectina, por lo que favorecería su generación. También se han utilizado y se ha visto el efecto benéfico de los fibratos, ya que su relación con los PPAR sobre todo del α , pueden activarlos y de esta manera metabolizar más adecuadamente los ácidos grasos libres y los triglicéridos. Generalmente vale la pena enfatizar que existen en el momento actual una separación pronóstica en la que se sugiere que la mayoría de los pacientes con esteatosis grasas se mantienen con esta sola alteración y solamente un porcentaje muy bajo evoluciona a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) la cual a su vez, otra porción más baja, evolucionaría hacia cirrosis y una porción aún más baja que probablemente sea cercana a no más de 1-3% termine en cáncer hepático (Figura 1). En pacientes con esteatohepatitis se ha intentado el uso de sensibilizadores a la insulina y se ha explorado el sistema endocanobinoide como el uso del drimonavant para tratar de detener la problemática, aunque en estudios experimentales en animales de laboratorio éstos han sido exitosos y en la actualidad las glitasonas son las que parecen prometer más en el tratamiento de la esteatosis y de la esteatohepatitis.

Principalmente lo más importante en estos pacientes sería contener la epidemia de obesidad y sobrepeso, ya que de esta manera se evitaría la

Fig. 1
Historia Natural de la Obesidad y la Esteatosis Hepática
(modificado de N Méndez *et al.* Liver International 2007;423.



resistencia a la insulina y todas las comorbilidades dentro de las cuales está la presencia de hígado graso en el área digestiva y la presencia de litiasis vesicular.

Bibliografía

- Mendez-Sanchez N, Arrese M, Zamora-Valdes D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 2007;423-433.
- Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, King-Martinez AC, Sanchez H, Uribe M. Plasma leptin and the cholesterol saturation of bile are correlated in obese women after weight loss. *Human Nutrition and Metabolism Research Communication*, 2002.
- Stefan N, Kantartzis K, Häring H. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocrine reviews*, 2008.
- Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Dore CJ, Goldin RD, Bell JD, Taylor-Robinson SD. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut* 2005;54:122-127.
- Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, Aguayo P, Sanchez JM, Tanimoto MA, Elizondo J, Uribe M. Fish oil (n-3) polyunsaturated fatty acids beneficially affect biliary cholesterol nucleation time in obese women losing weight. *Human Nutrition and Metabolism Research Communication*, 2001.
- Lizardi J, Chavez Tapia N, Perez Bautista O, Ramos MH, Uribe M. Association among c-reactive protein, fatty liver disease, and cardiovascular risk. *Dig Dis Sci* 2006.
- Mendez-Sanchez N, Chavez Tapia N, Villa A, Sanchez-Lara K, Zamora-Valdes D, Ramos MH, Uribe M. Adiponectin as protective factor in hepatic steatosis. *World J Gastroenterol* 2005;11(12):1737-1741.
- Mendez-Sanchez N, Chavez Tapia N, Medina-Santillan R, Villa A, Sanchez-Lara K, Ponciano-Rodriguez G, Ramos MH, Uribe M. Efficacy of adipokines and indices of metabolic syndrome as predictors of severe obesity-related hepatic steatosis. *Dig Dis Sci* 2006;51:1716-22.
- Chavez Tapia N, Barrientos T, Tellez F, Sanchez F, Montaña MA, Uribe M. Insulin sensitizers in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: systematic review. *World J Gastroenterol* 2006;12(48):7826-31.
- Roldan E, Favila R, Martinez-Lopez M, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2008;7(3):212-20.
- Tellez FI, Sanchez F, Garcia M, Chavez Tapia N, Franco AM, Lopez G, Cerda E, Uribe M. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;14(30):4771-5.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent, Mirshahi F *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
- Zamora-Valdes D, Chavez Tapia N, Mendez-Sanchez N. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Med Sur* 2004;11:149-59.
- Luding J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-38.

Esteatohepatitis no alcohólica

Dra. Linda Elsa Muñoz Espinosa.

Unidad de Hígado, Depto. de Medicina Interna, Hospital Universitario "Dr. José E. González", UANL. Monterrey, NL.

Contexto

En 1980 se acuñó el término de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) por Ludwing. Esta entidad constituye probablemente la tercera causa de enfermedad hepática, después de la hepatopatía alcohólica y la hepatopatía por virus C, por la estrecha relación que tiene con la obesidad y la alta prevalencia de ésta, se ha llegado a considerar como la causa más frecuente de hepatopatía o alteración de las pruebas de función hepática en la sociedad americana.

Se reconocen una serie de condiciones asociadas que favorecen la aparición de ENHA por mecanismos no del todo aclarados, entre ellos están la diabetes (35-75%), el sexo femenino (65-83%), la dislipidemia (20-81%), obesidad (70-85%) y de igual manera se han identificado otros factores de riesgo como la desnutrición proteico-calórica, bypass yeyunoileal, la nutrición parenteral total y el uso de algunos medicamentos. La coincidencia de más de un factor de riesgo parece tener un efecto acumulativo aumentando la gravedad de la ENHA, hecho específicamente frecuente en el caso de obesidad y diabetes. En pacientes del norte de México con EHNA confirmado por biopsia se ha encontrado obesidad en 58%, sobrepeso (IMC de 25 a 30 kg/m²) en 24%, IMC normal en 18%, hipercolesterolemia en 48%, hipertrigliceridemia en 63%, dislipidemia mixta en 42% y presencia de diabetes mellitus tipo 2 en 26%. Estudios recientes sugieren que la esteatohepatitis no alcohólica es mucho más frecuente de lo que originalmente se sospechó y que muchos de los individuos afectados no tienen los factores de riesgo típicamente asociados.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes cursan de forma subclínica, en ocasiones pueden llegar a evolucionar

hasta cirrosis en ausencia de manifestaciones clínicas. La enfermedad hepática puede ser encontrada también de manera incidental durante la realización de exámenes de laboratorio de rutina o durante el seguimiento de enfermedades como hipertensión, diabetes u obesidad; también al encontrar esteatosis cuando se realiza un ultrasonido por sospecha de colecistolitiasis. Cuando los pacientes tienen síntomas, generalmente son inespecíficos; la astenia es probablemente el síntoma más frecuentemente reportado, pero no se ha encontrado que correlacione con la severidad de la lesión histológica. Otro síntoma común es molestia en el cuadrante superior derecho del abdomen, el cual generalmente es vago y difícil de describir con precisión por los pacientes. Esta sintomatología antecede al diagnóstico de ENHA en aproximadamente 30% de los pacientes. Una pequeña proporción de los pacientes experimentan síntomas indicativos de una hepatopatía más seria y desarrollan prurito, anorexia y náusea.

A la exploración física no existen hallazgos patognomónicos de EHNA. La obesidad es la anomalía más común a la exploración física, la cual está presente en 30 a 100% de algunas series reportadas. El hallazgo más común de hepatopatía es la hepatomegalia, ya que ha sido reportada hasta en 50%. Un pequeño porcentaje de pacientes tienen estigmas de hepatopatía crónica.

Hallazgos de laboratorio

El hallazgo de laboratorio que con mayor frecuencia se reporta en los pacientes con ENHA es la elevación de las transaminasas (50-90%). Usualmente, la elevación de la AST y/o ALT es mínima o moderada; el grado de elevación es entre 1 y 4 veces el límite superior del valor normal; sin embargo, los niveles de ALT suelen ser más altos que

los de la AST; el índice AST/ALT es menor de 1, nunca mayor de 2. La elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina no es habitual en esta enfermedad y cuando se presenta, suele elevarse hasta dos veces sobre el límite superior normal. La presencia de hiperbilirrubinemia, tiempo de protrombina prolongado e hipoalbuminemia es infrecuente en la esteatohepatitis no alcohólica. El perfil de lípidos en estos pacientes muestra hipertrigliceridemia en 20 al 80%, pero también puede observarse hipercolesterolemia únicamente. La intolerancia a carbohidratos o hiperglucemia se presenta en el 30-50% de los casos. Puede haber niveles séricos elevados de hierro, ferritina y/o saturación disminuida de transferrina en pacientes con ENHA. En 10 al 25% de los casos se pueden encontrar anticuerpos antinucleares positivos a títulos bajos.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de EHNA se han propuesto 3 criterios:

1. Cambios histopatológicos de esteatohepatitis
2. Ausencia de exposición a alcohol: este dato se obtiene interrogando al paciente y a los familiares y se puede corroborar mediante marcadores bioquímicos útiles como son el nivel de GGT, índice AST/ALT y volumen corpuscular medio de los hematíes.
3. Ausencia de evidencia de otra causa de enfermedad hepática crónica, ya sea viral, autoinmune, metabólica o endócrina.

La esteatohepatitis no alcohólica siempre debe ser considerada entre las posibilidades diagnósticas en pacientes con elevación de transaminasas de manera crónica en quienes no se ha encontrado causa identificable de hepatopatía crónica, principalmente en presencia de factores de riesgo como obesidad, diabetes tipo 2 e hiperlipidemia. El aumento de la ALT es uno de los datos de mayor sensibilidad diagnóstica. Excluir hepatitis de origen viral es un prerrequisito para el diagnóstico de EHNA.

El ultrasonido, la tomografía computada y la imagen por resonancia magnética (IRM) son estudios de gabinete no invasivos muy útiles para identificar y estimar cuantitativamente la esteatosis hepática; la ecografía y el TAC tienen una sensibilidad de 83 y 54% y una especificidad de

98, 89-93%, respectivamente. La IRM parece correlacionar mejor con el grado de esteatosis en las biopsias; sin embargo, ninguno de ellos ha sido suficientemente sensible para identificar inflamación hepática. Los estudios de imagen disponibles son útiles en el diagnóstico de esteatosis hepática difusa, pero ninguno de ellos puede distinguir entre esteatosis y esteatohepatitis, así como tampoco pueden establecer el grado de severidad de la enfermedad, lo cual implica que la biopsia hepática continúa siendo el mejor método diagnóstico para confirmar la sospecha clínica y el único método para diagnosticar esteatohepatitis.

Tratamiento

El tratamiento debe de incluir: la disminución de peso, hacer ejercicio y bajar la resistencia a la insulina, ya que no existe algún medicamento que logre controlar por sí solo este padecimiento.

Ácido ursodesoxicólico (AUDC)

Se ha ensayado en el tratamiento de la esteatosis basado en su acción citoprotectora y antiinflamatoria, sin embargo, en estudios controlados no ha mostrado una mejoría definitiva.

SAME (S-adenosil-L-metionina)

Esta molécula interviene en muchas reacciones celulares en el hígado, sobre todo en la transmetilación y transulfuración, así como en la síntesis proteica y en la homeostasis lipídica. Parece que SAME tiene un efecto antiesteatótico y sobre todo antioxidante. Diferentes investigaciones en animales y humanos han demostrado que la SAME es capaz de disminuir los depósitos de intrahépatocitos de lípidos. Este fármaco suele ser bien tolerado por los pacientes, con muy pocos efectos adversos.

Colina

Los suplementos de colina se han utilizado como tratamiento de los pacientes que presentan un cuadro de esteatosis asociada a nutrición parenteral en los que parece existir déficit de colina.

Vitamina E (alfatocoferol)

Una de las características de importancia de los tocoferoles es que son agentes de oxidorreducción que bajo algunas circunstancias actúan como antioxidantes, y esto al parecer es la base de casi todos los efectos de la vitamina E si no es que todos.

Al actuar como un antioxidante esta vitamina evita la oxidación de constituyentes celulares esenciales y evita la formación de productos tóxicos de oxidación como los productos de peroxidación formados a partir de ácidos grasos insaturados detectados en su ausencia.

Derivados del ácido fibrico

Esta disponible vía oral, la dosis habitual es de 2g/día en dosis divididas, el compuesto en la actualidad casi no se utiliza, pero aun puede ser eficaz con sujetos con disbetalipoproteinemia que no muestran respuesta al gemfibrozil.

Gemfibrozil (Lopid)

Es un análogo químico del clofibrato.

Éste es el fármaco más adecuado para tratar a los sujetos con hiperlipemia y para personas con hipertrigliceridemia moderada a grave que tienen riesgo de pancreatitis.

Puede tener importancia en sujetos con hiperlipemia familiar combinada, en quienes predomi-

na las cifras altas de lipoproteínas de muy baja densidad.

Esta disponible vía oral; la dosis habitual es de 600 mg dos veces al día, tomados 30 minutos antes de las comidas matutina y vespertina.

Silimarina (Legalon)

Aumenta la capacidad de síntesis proteica a través de un aumento en la formación de ARN polimerasa; mejora los parámetros funcionales en las lesiones toxicometabólicas.

Bibliografía

1. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43(Suppl 1):S99-S112.
2. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:421-7.
3. Reid J, Lawrence JM, Taylor CJ *et al.* Pioglitazone improves the adipokine profile of overweight patients with type 2 diabetes independent of glycaemic control. *Obesity reviews* 2006;7(Suppl 2):124.
4. Wilfred N, Day C. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. *Journal of Hepatology* 2008;48:S104-S112.
5. Yoneda M, Endo H, Nozaki Y, Tomimoto A. Life Style-Related Diseases of the Digestive System: Gene Expression in Nonalcoholic Steatohepatitis Patients and Treatment Strategies. *J Pharmacol Sci* 2007;151-156.