Esteatohepatitis no alcohólica

Moy del Barrio G, Juarranz Sanz M, Soriano Llora T

Centro de Salud Canal de Panamá. Madrid.

El término de *esteatohepatitis no alcohólica* (EHNA) fue acuñado por Ludwig et al[1] para designar un síndrome clínicopatológico que cursa con lesiones hepáticas similares a las de la hepatitis alcohólica, pero que aparece en individuos con un consumo de alcohol inferior a 40 g/semana[2] ó 20 g/día[3,4], según autores.

En principio se incluyó bajo el término de EHNA todo el espectro de lesiones hepáticas progresivas que podían observarse en la hepatitis alcohólica: esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis hepática[3]. Sin embargo, el término de estetaohepatitis implica inflamación, la cual no siempre está presente, ya que la esteatosis es más frecuente que la hepatitis, por lo que en los últimos años se ha propuesto una nueva denominación: *enfermedad grasa del hígado no alcohólica* (EGHNA) que, según algunos autores, resulta más apropiada[5]. No obstante, dado que el término de EHNA es el más comúnmente aceptado, será el que se utilice a lo largo de esta revisión.

No se conoce con certeza la verdadera incidencia y prevalencia de la EHNA, ya que para su diagnóstico resulta imprescindible el estudio histológico y éste no siempre se realiza por tratarse de individuos asintomáticos, con ligera elevación de las transaminasas, no consumidores de alcohol y con marcadores serológicos negativos[6]. Con esto se estima que la prevalencia aproximada en la población general es del 20-25%[3], En las series clásicas se habla de una mayor frecuencia en mujeres con una relación varón/mujer de 1/3 y una edad media de 50 años; sin embargo series más recientes indican una relación 1/1 entre sexos y afectación de individuos más jóvenes[7].

La EHNA está considerada como la causa más prevalente de hepatopatía en nuestro medio y la segunda causa de consulta hepática (después de la hepatitis C)[3]. Este hecho, junto con la posible progresión de la enfermedad a cirrosis hepática, justifican a nuestro entender la realización de una revisión sobre esta entidad.

ETIOLOGÍA

La EHNA se ha asociado a múltiples factores etiológicos. Se entiende que representa el componente hepático de un síndrome metabólico caracterizado por obesidad, hiperinsulinemia, resistencia periférica a la insulina, diabetes, hiperlipemia e hipertensión arterial.

La obesidad es quizás el principal factor etiológico de la EHNA[3,8,9], sobre todo la de disposición central o troncular[5]. Este hecho resulta de suma importancia si consideramos la gran prevalencia de obesos en nuestro medio (15%[10]), de los que hasta un 60-80% tienen EHNA[11]. Sin embargo, no es una condición obligada, ya que la enfermedad puede aparecer en individuos con peso corporal normal [12]. Monzón y cols, en un estudio prospectivo sobre pacientes con obesidad mórbida, comprobaron que el 40% de los mismos presentaba formas avanzadas de EHNA, lo que demuestra el carácter progresivo de la enfermedad, con un 25% de incidencia de cirrosis y un 10-15% de incidencia de mortalidad; además se cree que es la causa hepática más frecuente de cirrosis criptogénica (de causa desconocida)[13].

La diabetes tipo 2 es la segunda causa en orden de frecuencia asociada a la EHNA. Se detecta en un 34-75% de los pacientes, en muchos casos asociada a obesidad[3,6].

La resistencia periférica a la insulina, presente tanto en la diabetes tipo II como en la obesidad, y

la consiguiente hiperinsulinemia, así como la alta concentración de ácidos grasos, parecen desempeñar un papel importante en el proceso de estrés oxidativo intrahepático, reconocido como uno de los factores patogénicos más importantes de la EHNA (teoría del doble impacto que veremos a continuación)[9]. Esta hipótesis se ha visto reforzada por los estudios de otros autores[14], que demuestran que los pacientes con EHNA tienen una marcada resistencia a la insulina, incluso aquéllos con peso corporal normal.

La hiperlipemia (ya sea hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o ambas) constituye la tercera causa. Se observa en un porcentaje variable (20-81%) de los pacientes[1,15].

Se ha implicado a otras causas mucho menos frecuentes en el desarrollo de la EHNA, que quedan reflejadas en la ***tabla 1***.

Un hecho a tener en cuenta es que en un mismo paciente pueden concurrir varios de los factores etiológicos y, por el contrario, podemos encontrar pacientes en los que no sea posible establecer una relación causal con ninguno de los factores predisponentes conocidos. Así, algunos estudios prospectivos comunican resultados de hasta el 42-46% de casos de EHNA sin relación causal[12,16], mientras que en otros se habla de que hasta un 97% de los pacientes con signos histológicos de EHNA y elevación de transaminasas presentaban obesidad, diabetes o dislipemia[17], lo que sugiere que, si se les realizara un riguroso examen clínico, la mayoría presentaría alguno de los factores etiológicos mencionados.

Tabla 1. **EVIDENCIAS ETIOLÓGICAS Y CONDICIONES ASOCIADAS A LA EHNA[6]**

NUTRICIONALES/METABÓLICAS
- Obesidad
- Diabetes tipo II
- Hiperlipemia
- Pérdida de peso rápida
- Ayuno prolongado / desnutrición
- Nutrición parenteral total
- Infusión de glucosa en fases terminales
- Déficit de colina

GASTROINTESTINALES
- Derivación yeyunoileal/yeyunocólica
- Gastroplastia por obesidad mórbida
- Derivación biliopancreática
- Síndrome del intestino corto
- Diverticulosis del intestino delgado

FÁRMACOS
- Amiodarona
- Glucorticoides / estrógenos sintéticos
- Tamoxifeno / cloroquina
- Bloqueantes de los canales del calcio (nifedipino,diltiazem)
- Ácido acetilsalicílico / ácido valproico
- Naproxeno / ibuprofeno / ketoprofeno
- Metotrexato / tetraciclinas
- Espironolactona / oxalacina
- Antivíricos (zidovudina, zalcitabina, didanosina)

MISCELÁNEA
- Abetalipoproteinemia / hipobetalipoproteinemia
- Galactosemia / tirosinemia
- Enfermedad de Weber-Christian
- Enfermedad de Wilson / síndrome de Reye
- Exposición a tóxicos industriales
- Síndrome del aceite tóxico
- Hígado graso del embarazo

IDIOPÁTICAS

ETIOPATOGENIA

El concepto de EHNA engloba tres tipos de lesiones potencialmente sucesivas: esteatosis no alcohólica, EHNA y cirrosis esteatohepática. El sustrato patológico inicial es la esteatosis hepática.

La cuestión que se plantea es por qué existen formas de esteatosis que nunca progresan a EHNA y otras que, sin embargo, evolucionan a EHNA con fibrosis y potencialmente a cirrosis hepática.

En este sentido hemos de decir que la patogenia de la EHNA no está claramente establecida. Existen varías teorías, entre ellas la más aceptada actualmente es la llamada *teoría del doble impacto*, según

la cual el primer impacto está constituido por la esteatosis hepática en la que se produce un cierto grado de peroxidación lipídica[2,18], que no es suficiente para desarrollar una EHNA; para ello requiere de un segundo impacto, que consiste en una fuente adicional de estrés oxidativo y citocinas proinflamatorias, que pueden inducir una peroxidación lipídica en grado suficiente para vencer los mecanismos de defensa celulares y provocar lesión en los hepatocitos, con inflamación y fibrosis, lo que permite la evolución de la esteatosis hepática simple (de curso habitualmente benigno) a esteatohepatitis[2,6].

Además de la teoría del doble impacto, diversos estudios basados en la experimentación animal han permitido lanzar otras teorías como:

- El posible papel de la producción endógena de alcohol en el desarrollo de la EHNA asociada a la obesidad.
- El aumento de los depósitos de hierro intrahepático en relación con estadios fibróticos avanzados.
- La existencia de polimorfismo genético o la presencia de una base metabólica en la esteatohepatitis en relación con el déficit de síntesis hepática de SAM (S-adenosilmetionina)[13].

CLÍNICA

Todos los trabajos revisados coinciden en afirmar que la EHNA es una enfermedad que cursa en la mayoría de los casos de forma asintomática y puede progresar incluso a cirrosis sin manifestaciones clínicas[6].

La enfermedad se descubre habitualmente de forma fortuita al detectar en exámenes casuales una hepatomegalia o una alteración de la bioquímica hepática [3,4,5,19,20].

Un 40% de los pacientes refiere síntomas inespecíficos, como astenia, malestar general o molestias en el hipocondrio derecho[1]. Sólo 1-5% de los pacientes presenta manifestaciones clínicas de hepatopatía grave (esplenomegalia, ictericia, ascitis, arañas vasculares, circulación colateral, encefalopatía...) y en todos ellos la lesión ya ha evolucionado a cirrosis.

La exploración física con frecuencia es normal; no encontramos signos patognomónicos y la hepatomegalia (12-75%) es el único signo presente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EHNA se fundamenta básicamente en tres criterios[6,21]:

- Biopsia hepática con lesiones histológicas típicas de EHNA.
- Exclusión de consumo excesivo de alcohol.
- Exclusión de otras causas de hepatopatía crónica (virales, metabólicas, autoinmunes y tóxicas).

DATOS DE LABORATORIO

El dato más constante con que nos encontramos es una elevación de las transaminasas que suele ser inferior a 4 veces el valor normal y sin que exista correlación con el grado de lesión histológica[3,6].

El cociente AST/ALT es inferior a 1 (al contrario que en la hepatopatía alcohólica). Si este cociente es superior a 1 sugiere la existencia de fibrosis avanzada[3,4].

Un 50% de los pacientes presentan elevaciones de la GGT y de la fosfatasa alcalina, mientras que las concentraciones de bilirrubina y albúmina o el tiempo de protrombina no se alteran en ausencia de cirrosis[1,6].

Con frecuencia encontramos también hiperglucemia y/o hipertrigliceridemia asociadas.

No es infrecuente el aumento de la sideremia y/o ferritina sérica y hasta un 15% de los pacientes presentan aumento de la saturación de transferrina[4,19], aunque sin evidencias histológicas de hemocromatosis. Algunos trabajos hablan del aumento de la progresión a fibrosis ante sobrecarga hepática de hierro[22].

ESTUDIOS DE IMAGEN

La ecografía abdominal constituye la técnica de elección, con una sensibilidad en torno al 87% y una especificidad aproximada del 85%[3]; es además la

que presenta una mejor relación coste-beneficio. Mediante esta técnica la esteatosis se presenta como un aumento difuso de la ecogenicidad, con ecos finos y brillantes, escasos vasos intrahepáticos y atenuación posterior del sonido.

La TAC permite hacer una valoración semicuantitativa de la grasa intrahepática[6]; supera a la ecografía en la valoración de pacientes obesos y cuando existe abundante gas intestinal. No obstante, debido a sus desventajas (elevado coste y exposición a radiación) no es una técnica de uso habitual en atención primaria.

La RMN no aporta ventajas diagnósticas, si bien puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de esteatosis focales, pues diferencia áreas de infiltración grasa y lesiones tumorales[5].

BIOPSIA HEPÁTICA

Es el único método que permite un diagnóstico exacto de la EHNA. Aporta además información clave para establecer el pronóstico evolutivo y, por tanto, para definir las medidas terapéuticas adecuadas[2,23].

Existe cierta controversia sobre la indicación de la biopsia hepática. Los argumentos en contra se basan en una serie de hechos[3,6]:

- Alto índice de frecuencia de la enfermedad, lo que haría imposible la realización de la biopsia a todos los pacientes.
- En muchos pacientes la enfermedad no tiene un carácter progresivo, por lo que la biopsia no estaría justificada.
- No determinar un tratamiento específico (ya que aún no se dispone de él).
- Alto coste.
- Posibles riesgos (minimizados actualmente por el empleo de la ecografía como guía de la biopsia hepática)[1].

Por el contrario, la biopsia hepática esta indicada en los pacientes con sospecha de EHNA y presencia de factores de riesgo asociados con la progresión hacia formas más avanzadas de la enfermedad (que trataremos en el apartado siguiente).

PRONÓSTICO

Es un asunto controvertido. Se sabe que la esteatosis hepática simple es una enfermedad de curso habitualmente benigno, pero también sabemos que la EHNA es una entidad potencialmente progresiva que puede evolucionar hacia formas más avanzadas de fibrosis e incluso cirrosis, y es una causa importante en el desarrollo de cirrosis criptogénica y, por tanto, de necesidad de transplante hepático[24].

Existe una serie de factores que favorecen la progresión de la enfermedad[2,3,25]:

- Edad superior a 45 años.
- Cociente AST/ALT superior a 1.
- ALT por encima de 2 veces los valores normales.
- Obesidad.
- Diabetes tipo II y/o dislipemia.

Además de éstos existe otra serie de factores predictivos de significado incierto, como coexistencia de infección por el virus de la hepatitis C (en particular el genotipo 3a[26,27]), siderosis hepática, gen mutado de la hemocromatosis y niveles muy altos de ALT y GGT[28,29].

Sobre la relación entre la EHNA y la hepatitis C crónica se han realizado diversos estudios. Adinolfi señala que la esteatosis hepática en sus niveles más desarrollados desempeña un papel importante en la progresión de la hepatitis C crónica, por lo que los pacientes con un alto grado de esteatosis y hepatitis C crónica podrían ser un grupo con riesgo de progresión más rápido a cirrosis[27,30,31].

Otros estudios sugieren el papel de la esteatosis hepática como factor de riesgo en el desarrollo del carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis C crónica[32], si bien serán necesarios estudios a más largo plazo para su confirmación.

TRATAMIENTO

En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento farmacológico específico para la EHNA. Lo más razonable es el abordaje de los factores etiológicos asociados.

ACTUACIÓN SOBRE LOS FACTORES ETIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA EHNA

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Se trata de lograr una reducción de peso lenta y progresiva (0,5-1,5 Kg por semana) mediante una dieta hipocalórica con baja proporción de grasas saturadas y carbohidratos, así como suplementos de proteínas, vitaminas y minerales, todo ello unido a la realización de ejercicio físico programado.

La pérdida de peso ha de ser gradual, ya que de lo contrario la lesión hepática empeora por la aparición de lipólisis y sobrecarga hepática de ácidos grasos; incluso se puede observar un aumento de la fibrosis si la pérdida de peso es excesivamente rápida[4].

La disminución gradual de peso mejora la hipertransaminemia, el patrón ecográfico y las lesiones de esteatosis en casi todos los pacientes, pero sólo en la mitad de ellos consigue una mejoría de los procesos de inflamación y fibrosis[9].

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

Mediante dieta y antidiabéticos orales o insulina.

TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPEMIA

En un principio se intentará mediante la realización de una dieta hipocalórica y pérdida de peso; si con ello no es suficiente pueden utilizarse fármacos hipolipemiantes. Se han empleado fibratos, probucol, atorvastatina y gemfibrozilo[33]; tan sólo este último a dosis de 600 mg/día ha demostrado mejorar las alteraciones analíticas y la esteatosis hepática[3].

TRATAMIENTO DE LA EHNA ASOCIADA A FÁRMACOS

La medida inicial consiste en suspender la administración del fármaco. Se ha observado que el bezofibrato mejora la esteatosis y previene la progresión a fibrosis en EHNA inducida por tamoxifeno[34].

TRATAMIENTO DE LA EHNA ASOCIADA A NUTRICIÓN PARENTERAL

Se llevará a cabo mediante la reducción del aporte de glucosa (que estimula la secreción de insulina, favorece la síntesis de ácidos grasos e inhibe su oxidación) y sustitución por lípidos[35]. Además, se deberían dar suplementos de colina, ya que en la nutrición parenteral parece existir un déficit de esta sustancia que puede favorecer el desarrollo de EHNA[2].

También se ha observado que la polimixina B oral parece mejorar la EHNA asociada a nutrición parenteral, al reducir la exposición del hígado a las endotoxinas de la flora intestinal y disminuir los valores de citocinas proinflamatorias circulantes, como el TNF[2,6].

TRATAMIENTO DE LA EHNA ASOCIADA A CIRUGÍA INTESTINAL DERIVATIVA CON SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

En este caso se ha visto que el tratamiento antibiótico es capaz de prevenir o revertir la esteatosis e incluso la inflamación y fibrosis. El metronidazol es el fármaco más utilizado[2,3].

TRANSPLANTE HEPÁTICO

Está indicado en casos en que la EHNA ha evolucionado a cirrosis con hipertensión portal e insuficiencia hepática. Se ha constatado la recidiva de la enfermedad en el hígado transplantado. Suele ser una contraindicación para el transplante la utilización de un hígado con elevada esteatosis por la alta incidencia de rechazo agudo[2].

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

Se ha observado que con el control de los factores etiológicos no se consigue evitar la progresión de la enfermedad en todos los casos; asimismo quedarían sin tratamiento los casos de EHNA sin factores etiológicos asociados conocidos. Por este motivo se están realizando numerosos estudios encaminados a conseguir un tratamiento farmacológico eficaz, aunque los resultados son aún muy preliminares.

A continuación exponemos sucintamente alguno de estos fármacos:

ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

A dosis de 10-15 mg/ Kg/ día, ha sido el más ampliamente ensayado. Se ha visto que produce mejoría de la bioquímica (disminuyendo las enzimas hepáticas) e incluso de la esteatosis, pero no de la inflamación ni de la fibrosis intrahepática[2].

FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES.

Se han utilizado fármacos que mejoran la sensibilidad de la insulina, como la rosiglitazona y la pioglitazona, que parece mejorar la bioquímica y los rasgos histológicos[36]; no obstante, su seguridad y ventajas requieren estudios a más largo plazo. Otros fármacos hipoglucemiantes, como la metformina, han demostrado una mejoría clara de la esteatosis; su mecanismo de acción, al mejorar la sensibilidad periférica de la insulina, parece apoyar el papel de la resistencia periférica a la insulina en la patogénesis de la EHNA[37,38].

FÁRMACOS ANTIOXIDANTES.

Se están desarrollando numeroso estudios piloto con fármacos antioxidantes, como la betaína (aumenta los niveles de S-adenosilmetionina[39]), la N-acetilcisteína (aumenta el glutation hepatocitario[3,40]) y las vitaminas E y C (al parecer producen una mejoría significativa de la fibrosis pero sin actuación sobre la inflamación ni la degeneración hepatocitaria[41]).El tocoferol podría mejorar la EHNA posiblemente por modulación de las citocina. La S-adenosilmetionina, sintetizada en el interior del hepatocito a partir de ATP y L-metionina, al parecer disminuye los depósitos intrahepáticos de lípidos; es bien tolerada, tiene pocos efectos secundarios y produce una mejoría clínica, bioquímica, histológica y ecográfica[2].

Todos los estudios comentados son estudios piloto abiertos, por lo que los resultados preliminares han de ser tomados con cautela y habrá que esperar resultados de estudios más amplios y aleatorizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB. Non alcoholic stetaohepatitis. Mayo Clin Proc 1980;55:34-38.
2. García Monzón C. Esteatohepatitis no alcohólica. Gastroenterol Hepatol 2001;24:395-402.
3. Castellano G, Pérez Carreras M. Esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica. Panel de expertos Mayo 2003. Disponible en http/www.hepatonet.com.
4. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol 2002;34:55-62.
5. Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;3461221-1231.
6. Moreno R, Medina J, García Monzón C, García Buey L. Esteatohepatitis no alcohólica. Hepatología 2001, artículos originales Abril-Mayo.
7. Pérez Carreras M, Castellano G, Gutiérrez MA. Esteatohepatitis no alcohólica: una entidad no tan infrecuente. Rev Esp Enferm Dig 1998;90:240-241.
8. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Non alcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 1997;126136-145.
9. García Monzón C. Obesidad y esteatohepatits no alcohólica. Nutrición y Obesidad 2004;4(3):162-163.
10. Durán García S. Obesidad. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, (directores). Medicina Interna. Barcelona: Masson 1997;1:2853-2867.
11. Moreno D, Castellano G. El hígado en la obesidad. Gastroenterol Hepatol 1993;16:550-558.
12. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander Tetri BA. Non alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastrenterology 1994;107:1103-1109.
13. Mato JM. Generación de modelos animales para el estudio de la esteatohepatitis. Disponible en http//www.congresosecal /2003.org/general.htm.
14. Sanyal AJ, Campbell Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK et al. Non alcoholic steatohepatitis association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastreoenterology 2001;120:1183-1192.
15. García Monzón C, Martín Pérez E, Lolacono O. Characterization of pathogenia and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatits associated with obesity. J Hepatol 2000;33:716-724.

BIBLIOGRAFÍA

16. Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennet MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology 1995;22:1714-1719.

17. Daniel S, Ben-Menaehem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patiens. Am J Gastroenterol 1999;94: 3010-3014.

18. Lelleron P, Fromenty B, Terris B, Degott C, Pessayre D. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. J Hepatol 1996;24:200-208.

19. Castellano G Esteatohepatitis no alcohólica. Gastroenterol Hepatol 1999;22:13-19.

20. Castellano G, Moreno D. Esteatohepatitis no alcohólica, ¿una nueva entidad?
En: Rodés J, Arroyo V, Piqué JM (eds). Controversias en Gastroenterología (volumen I). Barcelona: Doyma 1992:103-108.

21. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Non- alcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 1997;126:136-145.

22. George DK, GoldWurm S, McDonald G. Increased hepatic iron concentration in non-alcoholic steatohepatits in associated with increased fibrosis. Gastroenterology 1998;114:311-318.

23. American Gastroenterological Association Medical. Position Statement: non alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;123:1702-1704.

24. Poonawale A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. Hepatology 2000;32:689-692.

25. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 2004;8(3):521-533.

26. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Lonjon J, Zafrani ES, Pawlotsky JM et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a rol of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. Gut 2004;53(3):420-424.

27. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progresión of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates wiht specific HCV genotype and visceral obesity. Hepatology 2001;33(6):1358-1364.

28. Piñol V, Bessa X, Bruguera M. Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica: análisis comparativo. Gastroenterol Hepatol 2000;23:57-61.

29. Daniel S, Ben-McNachem T, Gopikrishan V. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. Am J Gastroenterol 1999;94:3010-3014.

30. Adinolfi LE, Utili R, Andreana A, Tripodi MF, Marracino M, Gambardella M et al. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. Dig Dis Sci 2001;46(8):1677-1683.

31. Fartoux L, Chazouilleres O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients wiht hepatitis C. Hepatology 2005;41(1):82-87.

32. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Matsumoto K, Saeki A, Yanagi K et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocelular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. Cancer 2003;97(12):3036-3043.

33. Calderón Lozano I. Esteatohepatitis y Obesidad. I Congreso Internacional de Nutriología y Obesidad. Respyn Jul 2003: Ed Esp 2-2004.

34. Saibara T, Onishi S, Ogawa Y. Bezafibrate for tamoxifen induced non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 1999;353:1802.

35. Castellano G, Pérez Carreras M. Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica. En: Berenguer J, Bruguera M, García M, Rodrigo L (eds). Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. Madrid: AEEH, Elba 2001:211-219.

36. Promrat K, Luchman G, Uwaigo GI, Freedman RJ, Soza A, Séller T et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcohol steatohepatitis. Hepatology 2004;39 (1):188-196.

37. Duseja A, Murlidharan R, Bhansali A, Sharma S, Das A, Das R et al. Assessement of insulin resístanse and effect ot metformin in non-alcoholic steatohepatitis a preliminary report. Indian J Gastroenterol 2004;23(1):12-15.

38. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatits: a pilot open label trial. Aliment Pharmacol Ther 2004;20(1):23-28.

39. Abdelmalek M, Angulo P, Jorgensen RB. Betaine for patients with non-alcoholic steatohepatitis: a promising new agent. Gastroenterology 2001;118:973A.

40. Pamuk GE, Sonsuz A. N-acetylcisteine in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol 2003;18(10):1220-1221.

41. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Sheukers S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatits. Am J Gastrentrl 2003;98(11):2485-2490.