**Artigo de revisão**

**MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DA ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA**

**Título resumido:**

**FISIOPATOLOGIA DA ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA**

Arthur Wagner Pimentel de Sousa1, Maria Salete Trigueiro de Araújo2, Mônica Souza de Miranda Henriques3

1. Estudante do curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, Campus I – João Pessoa – PB, Brasil;
2. Professor Adjunto de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba - FCMPB, Campus I – João Pessoa – PB, Brasil;
3. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal da Paraíba - UFPB, Campus I – João Pessoa – PB, Brasil;

Endereço de Correspondência: Rua Rita Sabino de Andrade, 354, Bessa, João Pessoa, PB, CEP: 58036-610. Telefone: (83) 3216 7247.

Endereço eletrônico: **mrsmonicca@gmail.com**

**Palavras chave: Doença hepática gordurosa não alcoólica, mediadores inflamatórios, estresse oxidativo**

**Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, inflammatory mediators, oxidative stress.**

# Resumo

**Mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da esteatohepatite não alcoólica**

# Introdução: A doença hepática gordurosa não alcoólica tem sido considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica; podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular, estando associada a maior risco cardiometabólico. Desta forma, torna-se necessário ampliar o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na sua gênese e progressão. Objetivo: Retratar as principais vias e citocinas inflamatórias envolvidas, descrevendo o estado atual das pesquisas nesta área. Método: Realizou-se uma revisão sistemática com busca ativa nas bases de dados Medline, Embase, Lilacs e Pubmed, através dos descritores: “esteatohepatite não alcoólica”, “fisiopatologia”, “citocinas” e “mecanismos moleculares”. Resultados: Foram encontrados 178 artigos relacionados ao tema, dos quais 55 foram selecionados, por se tratarem de artigos originais, pesquisas clínicas e experimentais e revisões sistemáticas. Discussão: A progressão da esteatose hepática pode ocorrer a partir da maior absorção e síntese de ácidos graxos, da lipogênese “de novo”, redução da hidrólise de triglicerídeos e da beta-oxidação mitocondrial de ácidos graxos, concorrendo para maior produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio, com liberação de inúmeros mediadores inflamatórios. Conclusões: As citocinas mais amplamente descritas e estudadas na patogênese da esteatohepatite não alcóolica são a adiponcetina, leptina, TNF-α, Il-6, visfatina, fundamentais para o desenvolvimento de novas modalidades diagnósticas e estratégias terapêuticas.

**Palavras chave: Doença hepática gordurosa não alcoólica, mediadores inflamatórios, estresse oxidativo.**

**Pathophysiological mechanisms involved in the development of nonalcoholic steatohepatitis**

**Abstract**

**Introduction:** Nonalcoholic fatty liver disease has been considered the hepatic manifestation of syndrome metabolic, may progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma and is associated with increased cardiometabolic risk. Thus, it becomes necessary to understand the underlying mechanisms involved in it`s genesis and progression. **Objective:** Review the main pathways and inflammatory cytokines involved, describing the current state of clinical and experimental research in this area. **Method:** We conducted a systematic review with active search of Medline, Embase, Lilacs and Pubmed data basis, using descriptors related to "nonalcoholic steatohepatitis", "pathophysiology", "cytokines" and "molecular mechanisms". **Results:** A total of178 articles were found, but only 55 were selected, including, original articles, clinical and experimental research and systematic reviews. **Discussion:** The progression of hepatic steatosis may occur from increased absorption and fatty acid synthesis, lipogenesis " de novo" and reduced hydrolysis of triglycerides and mitochondrial beta-oxidation of fatty acids, contributing to increased production of free radicals and reactive oxygen species, involving numerous inflammatory mediators. **Conclusions:** The most widely studied and described cytokines were adiponcetina, leptin, TNF-α, IL-6, visfatin. This knowledge has become fundamental for the development of new diagnostic procedures and therapeutic strategies.

**Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, inflammatory mediators, oxidative stress.**

**Introdução**

A importância clínica da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) tem crescido nos últimos anos, principalmente em consequência da epidemia de obesidade, sedentarismo e dieta hipercalórica adotada por pessoas de países ocidentais, refletindo o aumento de doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas. A prevalência de DHGNA varia de 2,8% a 88 %, dependendo da população estudada e dos métodos de investigação. Os principais fatores de risco associados à síndrome metabólica são obesidade abdominal, resistência à insulina, diabetes e dislipidemia. Curiosamente, DHGNA também pode ser descrita em pacientes não obesos e não diabéticos3-4.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma importante complicação da obesidade sendo reconhecida como a manifestação hepática da síndrome metabólica. O processo ocorre em crianças e adultos e é caracterizada pela presença de quantidades aumentadas de gordura no fígado (esteatose). Com a inflamação, morte celular e fibrose, o processo pode resultar em estágio final da doença hepática, ou ser um precursor para o carcinoma hepatocelular. O excesso de gordura hepática é agora reconhecido como um marcador independente para o aumento do risco cardiovascular1.

A DHGNA é uma doença espectral e está subdividida em dois grupos principais, de acordo com seus aspectos clínico-morfológicos básicos: esteatose hepática ou simplesmente fígado gorduroso e a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). O primeiro estado caracteriza-se pelo acúmulo lipídico nos hepatócitos. Essa gordura heterotópica desencadeia graus variáveis de fenômenos necroinflamatórios, o que corresponde à esteato-hepatite, condição associada à doença progressiva2.

Vários fatores estão provavelmente envolvidos nos mecanismos patogênicos, que juntos, criam uma rede de interações que participam tanto no desenvolvimento quanto na progressão da doença6.

**Objetivos**

Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os mecanismos fisiopatológicos da DHGNA.

Descrevendo as principais vias inflamatórias e citocinas envolvidas no processo evolutivo da esteatose hepática e esteato hepatite não alcoólica.

**Método**

Foi realizada uma busca ativa nas principais bases de dados (Medline, Embase, Lilacs, Pubmed), utilizando-se como descritores as palavras, esteatohepatite não alcoolica, fisiopatologia, citocinas e mecanismos moleculares.

**Resultados**

Foram encontrados 178 artigos relacionados ao tema, dos quais 55 artigos originais foram selecionados para a revisão, envolvendo estudos clínicos e experimentais, bem como artigos de revisão e revisão sistemática de maior relevância científica para o tema.

**Discussão**

Os mecanismos fisiopatogênicos da DHGNA continuam sob investigação, todavia o acúmulo de triglicérides no interior dos hepatócitos, resultado da resistência insulínica, é considerado o primeiro passo no modelo patogênico. O estresse oxidativo, resultante da oxidação mitocondrial dos ácidos graxos, e a expressão de citocinas inflamatórias têm sido apontados como fatores causais secundários, que levam à agressão hepática, à fibrose e à inflamação5-6.

O acúmulo intra-hepático de ácidos graxos está intimamente relacionado com a resistência à insulina, e aumenta a susceptibilidade dos hepatócitos a agressões (estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, a superprodução e a liberação de citocinas pró-inflamatórias secundárias, bem como a ativação mediada por endotoxinas da resposta imune inata). O aumento da suscetibilidade a esses fatores também podem explicar a progressão da DHGNA para EHNA6.

A resistência insulínica desempenha papel central na patogênese da DHGNA. É definida como uma resposta inadequada aos efeitos fisiológicos da insulina circulante nos tecidos-alvos específicos, músculo esquelético, fígado e tecido adiposo. As citocinas inflamatórias ativam várias quinases como a serina quinase IKKβ, mTOR/S6 quinase e proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), como também proteínas supressoras de sinalização de citocinas (SOCs) que interferem na via de sinalização e ação da insulina nos adipócitos e hepatócitos7.

Alterações moleculares na sinalização da insulina, finalmente, resultam no acúmulo de triglicerídeos hepáticos. No músculo esquelético, a resistência insulínica periférica afeta, principalmente, grande parte da captação de glicose total8.

No tecido adiposo, essa resistência diminui a ação lipogênica da insulina, com consequente liberação de ácidos graxos não esterificados; ou seja, a resistência insulínica aumenta a lipólise dos triglicerídeos e inibe a esterificação de ácidos graxos livres no tecido adiposo. O resultado é o aumento dos níveis séricos de ácidos graxos livres, que são absorvidos pelo fígado9. Elevadas concentrações plasmáticas de glicose e de ácidos graxos resultam no aumento da captação hepática dos lipídeos. Esse aumento da oferta de ácidos graxos no fígado compromete a β-oxidação mitocondrial, por estresse no sistema enzimático. Como resultado, tais substâncias acumulam-se no hepatócito, determinando o surgimento da esteatose hepática10. Adicionalmente, a resistência insulínica também inibe o metabolismo alternativo dos ácidos graxos livres (AGLs), através da oxidação. A exportação hepática de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) pode ser inibida com a diminuição da síntese da apolipoproteína B (Apo B) e menor conjugação desta com os triglicerídeos, pela proteína de transferência microssomal de triglicéride (MTP)11.

Em resumo, o acúmulo de gorduras no tecido hepático desenvolve-se a partir do aumento da oferta de ácido graxos livres, da redução da oxidação, do aumento da lipogênese hepática e da redução da exportação hepática dos triglicerídeos via VLDL, resultantes da resistência periférica à insulina e da hiperinsulinemia (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma com a proposta para o desenvolvimento da DHGNA.

**O papel do tecido adiposo e das citocinas**

As citocinas são moléculas solúveis que estão envolvidas na comunicação intracelular e são produzidas por uma grande variedade de células no corpo, incluindo as células hepáticas. Compreendem subfamílias diversas, incluindo interferon, interleucinas, fatores de necrose tumoral (TNF), fator transformador de crescimento (TGF), fatores estimulantes de colônia, e quimiocinas12. As citocinas podem mediar vários processos biológicos fundamentais, incluindo o crescimento corporal, adiposidade, lactação, a hematopoiese, bem como a inflamação e imunidade. Estão implicadas em várias patologias, tais como artrite, aterosclerose, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, a psoríase, assim como na DHGNA13.

Sob condições fisiológicas, a geração hepática de citocinas constitutivas está ausente ou mínima no fígado. No entanto, estímulos patológicos, tais como acúmulo de lipídios induz as células hepáticas a produzirem essas moléculas inflamatórias. As citocinas podem desempenhar um papel ativo no desenvolvimento e progressão da DHGNA através da estimulação da inflamação hepática, da necrose celular, apoptose, e indução de fibrose (Quadro 1). No entanto, elas também são essenciais para a regeneração hepática13.

O tecido adiposo total dos mamíferos é composto de dois tipos funcionais distintos: o tecido adiposo branco e o marrom. O primeiro é o sítio de estoque de energia e liberação de hormônios e citocinas, que modulam o metabolismo corporal e a resistência insulínica. Seu acúmulo está associado à obesidade. Por outro lado, o tecido adiposo marrom, rico em mitocôndrias, é importante para o gasto energético na forma de termogênese, visto que pode modular a suscetibilidade para o ganho de peso corporal. Fisiologicamente, concentra-se mais em crianças, mas pode ser encontrado também no tecido adiposo de adultos14-15.

Acredita-se que o tecido adiposo visceral desempenha um papel crucial na patogênese da esteatose hepática, uma vez que participa na produção de mais adipocitocinas, tais como Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α), resistina, e adiponectina, que estão envolvidas na indução de resistência à insulina e graus variáveis de inflamação, sendo assim, diversas abordagens terapêuticas, como perda de peso e o uso de sensibilizadores de insulina são usados visando diminuir a liberação de citocinas derivadas do tecido adiposo, reduzindo assim, o aporte de ácidos graxos livres para o fígado16.

A leptina é um peptídeo hormonal derivado dos adipócitos e relacionada com a ingestão alimentar e o gasto de energia, controlando o peso corpóreo e a saciedade, através de mecanismo de *feedback* negativo hipotalâmico17-19.

 Seus níveis séricos estão elevados na obesidade20, como um resultado do que tem sido caracterizado como a resistência à leptina, fenômeno que pode já estar presente em crianças obesas21.

A adiponectina é a citocina mais abundante, sintetizada exclusivamente pelo tecido adiposo 20,22. Age estimulando a secreção de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10), por exemplo, que bloqueia a ativação do fator nuclear kaapa β (NFkβ) e inibe a liberação do TNF-α e interleucina-623. No fígado, atua através da MAPK, do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma-alfa (PPAR-α) e pela inibição da sinalização dos *Toll-like receptors* 4 (TLR-4). Há evidências de que a adiponectina diminui a resistência insulínica hepática e sistêmica, atenua a necroinflamação e a fibrose hepática e é considerada um elemento indicativo de gravidade para a DHGNA24-26.

Drogas que aumentam os níveis de adiponectina podem ser consideradas alvos terapêuticos para DHGNA. A identificação de moléculas envolvidas nas vias de sinalização da adiponectina e o papel potencial da resistência dos seus receptores na EHNA têm sido pouco investigados e podem ser promissores no tratamento da doença22,26.

A resistina é uma citocina secretada pelo tecido adiposo e pelos macrófagos, que provavelmente age como antagonista da insulina, contribuindo com o desenvolvimento da intolerância à glicose em obesos. Evidências sugerem ação pró-inflamatória dessa citocina, estimulando TNF-α e Interleucina-12 (IL-12) nos macrófagos, através do NFκβ20. Em humanos, seus níveis estão elevados e podem servir para discriminar esteatose de esteatohepatite27.

O TNF-α é produzido por linfócitos B, T (*Natural Killer*), macrófagos e fibroblastos e desempenha papel central na evolução da DHGNA para EHNA28. Essa denominação remete à sua propriedade biológica de induzir necrose hemorrágica em certos tumores. Sintetizada sob a forma inativa, ela se torna tóxica no tecido, induzindo necrose e angiogênese. Em baixas concentrações, o TNF-α estimula o crescimento celular. Por outro lado, em concentrações elevadas, inibe o desenvolvimento celular induzido por outras citocinas, cujos níveis elevados estão associados à obesidade e à resistência insulínica em modelos animais e humanos20. Essa citocina apresenta efeito lipogênico e fibrogênico, mediado por mecanismo parácrino que envolve a ativação das células de Kupffer com secreção de mediadores solúveis, que estimulam a transformação da célula de Ito em miofibroblasto, que por sua vez, passa a sintetizar componentes da matriz extracelular, podendo ser usado no diagnóstico da DHGNA/EHNA29.

O estresse oxidativo é um dos responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias, dentre as quais se destacam: TNF-α, fator transformador de crescimento alfa e beta (TGF-α e TGF-β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), NFκB e adiponectina. Essas citocinas são produzidas por linfócitos e células de Kupffer, através de mecanismos mediados por radicais livres e podem agir alterando a permeabilidade da membrana mitocondrial e inibindo a cadeia respiratória28.

O polimorfismo genético tem sido descrito em pacientes com DHGNA e na EHNA. Ratos geneticamente deficientes para o receptor TNF-α mostraram-se resistentes ao desenvolvimento da EHNA20.

Embora a inibição do TNF-α em modelos animais de DHGNA tenha encorajando perspectivas terapêuticas em humanos, o papel desta citocina permanece alvo de investigação29. Em pacientes, os níveis de TNF-α mostraram-se mais elevados em obesos do que nos indivíduos magros, e foram correlacionados com a resistência à insulina. Além disso, uma correlação positiva foi demonstrada entre o grau de fibrose hepática e níveis circulantes de TNF-α em pacientes com EHNA40.

Também conhecido por monóxido de nitrogênio e monóxido de azoto, o óxido nítrico (NO) é um gás solúvel, altamente lipofílico, sintetizado pelas células endoteliais, macrófagos e alguns neurônios cerebrais41. O NO é produto enzimático formado a partir da L-arginina, sob a ação catalítica da enzima sintase do óxido nítrico (SNO), que gera concentrações equimolares de L-citrulina e NO, conforme esquema abaixo:

L-arginina L-citrulina + NO

NO sintase

É uma importante molécula de sinalização intracelular e extracelular, que atua induzindo a guanilato-ciclase e produzindo o monofosfato cíclico de guanosina (GMP), que tem, entre outros efeitos, o relaxamento do músculo liso, o que provoca, como ações biológicas, a vasodilatação e a broncodilatação41.

O óxido nítrico é capaz de potencializar a citotoxicidade causada pelo estresse oxidativo, através da reação entre o ânion superóxido e a formação da nitrotirosina, cujo acúmulo intra-hepático está associado à severidade da esteato-hepatite, o que sugere, fortemente, que a agressão oxidativa está implicada na patogênese dessa doença. Estudos em camundongos obesos têm demonstrado que, na esteatose grave, a lesão hepática é mediada pelo TNF-α e Interferon-γ (IFN-γ). Isso demonstra que citocinas inflamatórias estão diretamente envolvidas na regulação positiva mediada pela óxido nítrico-sintase induzida (iNOS). A expressão de receptores para iNOS, por método de imunoistoquímica, mostrou-se fortemente positiva em hepatócitos de camundongos e ratos submetidos à dieta hiperlipídica41.

Na vasculatura hepática, a resistência insulínica pode ser detectada mais precocemente do que a inflamação ou qualquer outro sinal na DHGNA. A administração de uma dieta hiperlipídica induz resistência insulínica no endotélio dos sinusóides hepáticos, que é mediada, pelo menos em parte, através da regulação positiva de iNOS42.

Evidências atuais têm destacado o papel do óxido nítrico como alvo terapêutico, por sua participação no controle do metabolismo glicêmico e lipêmico, além das já conhecidas ações sobre a transmissão neuronal, o relaxamento vascular, a modulação imunológica e a citotoxicidade. O bloqueio da SNO reduziu a adiposidade e melhorou a resistência insulínica, em modelo de obesidade experimental em ratos, alimentados com dieta lipídica44.

Dentre as isoformas de NO sintase, a indutível tem sido associada a respostas de uma série de estímulos inflamatórios, como aqueles produzidos por citocinas pró-inflamatórias e endotoxinas bacterianas. A iNOS modula a secreção de grandes quantidades de NO, podendo contribuir para o desenvolvimento da obesidade relacionada à intolerância à glicose41,43. Um papel-chave para iNOS, na patogênese da obesidade ligada à resistência à insulina, tem sido apoiada por observações de que a interrupção do alvo de iNOS protege contra a resistência à insulina do músculo e melhora a ação sistêmica da insulina em ratos obesos45. O bloqueio da iNOS, em camundongos, também protegeu contra os efeitos adversos associados ao alto teor de gordura, em estados de resistência à insulina46 e em modelo de obesidade geneticamente determinada47. Além disso, essa enzima foi induzida no músculo esquelético e tecido adiposo de pacientes diabéticos tipo 248-49, cuja expressão se correlacionou com a ocorrência de resistência à insulina49 e à obesidade48.

A fetuína é uma glicoproteína produzida pelo fígado e secretada no plasma. Age fisiologicamente, como inibidor da deposição ectópica de cálcio. A fetuína-A tem a capacidade de se ligar e inibir o receptor e a via de sinalização da insulina no músculo esquelético e nos hepatócitos50. Em humanos, níveis séricos elevados dessa glicoproteína foram associados à obesidade, à resistência insulínica, à diabetes e DHGNA. A fetuína-A e a adiponectina agem em conjunto para regular a resistência insulínica, e seus níveis séricos estão inversamente correlacionados. Estudo em cultura de adipócitos mostrou que essa glicoproteína inibe a codificação do ácido ribonucleico (RNAm) da adiponectina51.

A resistina é uma citocina secretada pelo tecido adiposo e pelos macrófagos, que provavelmente está relacionada à resistência insulínica em obesos. Evidências sugerem ação pró-inflamatória dessa citocina, estimulando TNF-α e Interleucina-12 (IL-12) nos macráfagos, através do NFκB17,20.

Outra adipocitocina, ricamente encontrada no tecido adiposo visceral, a visfatina apresenta propriedades imunomoduladoras, promove a maturação das células B e a ativação de leucócitos, síntese e adesão de moléculas, além da produção de citocinas pró-inflamatórias. É uma molécula insulino-mimética, que reduz os níveis de glicose e regula o balanço energético52.

Estudo recente revelou significativa redução nos níveis de visfatina no tecido adiposo de pacientes com DHGNA, colocando em evidência a participação de mais essa adipocitocina no cenário patogênico da doença53-54.

A apelina é uma adipocitocina cuja concentração plasmática está aumentada na obesidade, e se relaciona com a resistência insulínica e hiperinsulinemia. No sistema cardiovascular, induz relaxamento endotelial mediado pelo óxido nítrico, reduzindo a pressão arterial, associada a uma atividade inotrópica positiva55.

Quadro 1: Papel de diferentes citocinas na DHGNA

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Citocina | Atividade biológica em modelos experimentais | Atividade biológica em humanos |
| Leptina | Pró-inflamatóriaAtivação célula estrelada | Não se eleva na DHGNA,sem correlação com histologia; |
| Adiponectina | Antiinflamatória | Mais baixa na DHGNA do que em controles;relação inversa com fibrose; |
| Resistina | Pró-inflamatória | Elevada na EHNA,possivelmente associada à fibrose; |
| TNF-α | Pró-inflamatória | Elevada na EHNA,correlaciona-se com a fibrose |
| IL-6 | Incerta | Estudos em andamento |
| Visfatina | Incerta | Estudos em andamento |

Fonte: Adaptado de Tsochatzis et al., 2009.

**Papel da microbiota intestinal**

A transição da DHGNA para EHNA é regida, em parte, por fatores sistêmicos, produtos de origem bacteriana, ligantes TLR e produtos metabólicos que chegam ao fígado através da veia porta. A DHGNA está associada com aumento da permeabilidade do epitélio intestinal às bactérias e seus componentes, podendo ser detectados na veia porta e na circulação sistêmica32.

Na obesidade a comunicação afinada entre o epitélio intestinal e a microbiota intestinal torna-se desequilibrada, consequência dos desequilíbrios na composição da microbiana intestinal.

A microbiota intestinal comunica-se com as células epiteliais através de moléculas de superfície (TLR4, CD14, TLR5) e também por moléculas intracelulares (TLR9, NLRP3/6−ASC−caspase 1 inflammasome) através de receptores/ligantes específicos30.

Citocinas têm papel central na fisiopatologia da DHGNA/EHNA. O tecido adiposo acumula grande quantidade de células inflamatórias, especialmente macrófagos e produz citocinas pro-inflamatórias como TNF-α e IL-631. Inversamente, a produção de mediadores anti-inflamatórios, tais como a adiponectina encontra-se reduzida. TNF-α e IL-6 derivados do tecido adiposo promovem resistência insulínica, importante característica da EHNA30.

Evidências recentes sugerem que a microbiota e ou seus produtos não apenas afetam o fígado através de veia porta, mas também órgãos periféricos como tecido adiposo, levando a chamada infecção metabólica, importante fator da DHGNA/EHNA32.

**Desenvolvimento da EHNA**

A patogênese da DHGNA é multifatorial, e o desenvolvimento de EHNA representa um processo complexo que não está completamente compreendido. Tem sido sugerido que seu desenvolvimento ocorre em múltiplas etapas paralelas33.

Em 1989, Day e James propuseram a “teoria dos golpes” para explicar as alterações fisiopatogênicas frequentemente observadas na EHNA .

O primeiro golpe estaria representado pelo acúmulo de gordura nos hepatócitos, resultado da resistência insulínica e do aumento do aporte de ácidos graxos no fígado5. Em modelos experimentais, hepatócitos expostos aos ácidos graxos saturados respondem com a liberação e a ativação de células do sistema imunológico, indicando que o primeiro golpe, realmente, representa o passo inicial para o desencadeamento do processo inflamatório que se instala subsequentemente. A oxidação de gorduras no hepátócito e a produção de espécies reativas de oxigênio (estresse oxidativo), representam um passo importante na progressão da esteatose hepática para esteato-hepatite35.

Assim, comprova-se que a célula hepática desempenha papel chave na orquestração das respostas teciduais aos sinais de agressão na EHNA34.

Quatro mecanismos potenciais explicam essencialmente o fenômeno do estresse oxidativo na DHGNA. O primeiro deles é a produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células de Kupffer, resultado do estresse oxidativo na mitocôndria, o que acarreta necrose e apoptose dos hepatócitos. O segundo mecanismo proposto para o estresse oxidativo desenvolve-se a partir da própria hiperinsulinemia36.

Acredita-se que a chave para a insulina causar estresse oxidativo reside em sua capacidade de regular positivamente a proteína lipogênica – proteína de ligação ao elemento regulatório de esterol (SREBP), como seus efeitos pró-fibrogênicos diretos, através da estimulação do fator de crescimento do tecido conjuntivo. O terceiro mecanismo proposto tem como base a sobrecarga de ferro, a qual gera espécies reativas de oxigênio e peroxidação lipídica37.

O ferro é conhecido por causar danos mitocondriais e, em cerca de 30% dos pacientes portadores de esteatose hepática, níveis elevados de ferritina têm sido observados. O último mecanismo proposto envolve a peroxidação lipídica dos ácidos graxos livres, fenômeno responsável pela produção de peróxido de hidrogênio, superóxido e peróxidos lipídicos, que alimentam o estresse oxidativo38.

Condições endógenas e exógenas concorrem para o acúmulo intra-hepatocitário de ácidos graxos, os quais sofrem peroxidação mitocondrial. O papel do estresse oxidativo na patogênese da EHNA consiste em alterar a relação entre a produção e a metabolização de ácidos graxos na mitocôndria. Há um desvio do metabolismo da ß-oxidação para a peroxidação lipídica, que levam à formação de espécies reativas de oxigênio (EROs)36. Nesse caso, por sua proximidade, o DNA mitocondrial (DNA-mt) é o mais atingido pela formação desses radicais livres, o que contribui para explicar o risco elevado para desenvolvimento de carcinoma hepatocelular39.

**Conclusões**

#  As citocinas mais amplamente descritas e estudadas na patogênese da esteatohepatite não alcóolica são a adiponcetina, leptina, TNF-α, Il-6, visfatina. O conhecimento desses mediadores inflamatórios é de fundamental importância para o desenvolvimento de novas modalidades diagnósticas e estratégias terapêuticas. A patogênese da DHGA é multivariada, entretanto, estudos atuais têm destacado o papel da microbiota intestinal da patogênese da esteatohepatite não alcóolica. Polimorfismos genéticos têm sido descritos como fatores determinantes para o desenvolvimento da doença.

**Referências**

1. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol.2010;13:195–203. doi: 10.1038/nrgastro.2010.21.
2. Brunt, E. M. Histopathology of non-alcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis, v. 13, n. 4, p. 533-544, Nov. 2009.
3. [Lazo M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lazo%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23703888), [Hernaez R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hernaez%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23703888), [Eberhardt MS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Eberhardt%20MS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23703888), [Bonekamp S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bonekamp%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23703888), [Kamel I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kamel%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23703888), [Guallar E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Guallar%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23703888), [Koteish A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Koteish%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23703888), [Brancati FL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Brancati%20FL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23703888), [Clark JM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Clark%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23703888).Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. [Am J Epidemiol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703888) 2013 Jul 1;178(1):38-45. doi: 10.1093/aje/kws448. Epub 2013 May 23.
4. [Cotrim HP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cotrim%20HP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Parise ER](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Parise%20ER%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Oliveira CP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Oliveira%20CP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Leite N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Leite%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Martinelli A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Martinelli%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Galizzi J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Galizzi%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Silva Rde C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Silva%20Rde%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Mattos A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mattos%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Pereira L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pereira%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Amorim W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Amorim%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Ivantes C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ivantes%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Souza F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Souza%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Costa M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Costa%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Maia L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Maia%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007), [Pessoa M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pessoa%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007),[Oliveira F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Oliveira%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21301007). Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. [Ann Hepatol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nonalcoholic+fatty+liver+disease+in+Brazil.+Clinical+and+histological+profile.) 2011 Jan-Mar;10(1):33-7
5. [Day CP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Day%20CP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9547102), [James OF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=James%20OF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9547102). Steatohepatitis:  tale of two "hits"? [Gastroenterology.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Steatohepatitis%3A+a+tale+of+two+hits) 1998 Apr;114(4):842-5
6. Day CP. Genetic and environmental susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease.Dig Dis. 2010;13:255–260. doi: 10.1159/000282098

# [Tanti JF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tanti%20JF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23316186), [Ceppo F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ceppo%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23316186), [Jager J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jager%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23316186), [Berthou F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Berthou%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23316186). Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. [Front Endocrinol (Lausanne).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23316186) 2013 Jan 8;3:181. doi: 10.3389/fendo.2012.00181. eCollection 2012

# [Leavens KF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Leavens%20KF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21599535), [Birnbaum MJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Birnbaum%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21599535). Insulin signaling to hepatic lipid metabolism in health and disease. [Crit Rev Biochem Mol Biol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599535) 2011 Jun;46(3):200-15. doi: 10.3109/10409238.2011.562481. Epub 2011 Apr 5.

1. [Liu Q](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Liu%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20426802), [Bengmark S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bengmark%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20426802), [Qu S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Qu%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20426802). The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). [Lipids Health Dis.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+role+of+hepatic+fat+accumulation+in+pathogenesis+of+non-alcoholic+fatty+liver+disease++and+LIU) 2010 Apr 28;9:42. doi: 10.1186/1476-511X-9-42.

# [Tessari P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tessari%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19359149), [Coracina A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Coracina%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19359149), [Cosma A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cosma%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19359149), [Tiengo A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tiengo%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19359149).Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. [Nutr Metab Cardiovasc Dis.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359149) 2009 May;19(4):291-302. doi: 10.1016/j.numecd.2008.12.015. Epub 2009 Apr 8.

1. [Higuchi N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Higuchi%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22977624), [Kato M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kato%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22977624), [Tanaka M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tanaka%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22977624), [Miyazaki M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Miyazaki%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22977624), [Takao S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Takao%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22977624), [Kohjima M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kohjima%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22977624), [Kotoh K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kotoh%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22977624)[Enjoji M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Enjoji%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22977624), [Nakamuta M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Nakamuta%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22977624), [Takayanagi R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Takayanagi%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22977624).Effects of insulin resistance and hepatic lipid accumulation on hepatic mRNA expression levels of apoB, MTP and L-FABP in non-alcoholic fatty liver disease. [Exp Ther Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22977624) 2011 Nov;2(6):1077-1081. Epub 2011 Aug 9.
2. [Tilg H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tilg%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20460908).The role of cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. [Dig Dis.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20460908) 2010;28(1):179-85. doi: 10.1159/000282083. Epub 2010 May 7.

# [Marra F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Marra%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19585655), [Bertolani C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bertolani%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19585655). Adipokines in liver diseases.[Hepatology.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585655) 2009 Sep;50(3):957-69. doi: 10.1002/hep.23046.

# [Cypess AM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cypess%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19357406), [Lehman S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lehman%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19357406), [Williams G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Williams%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19357406), [Tal I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tal%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19357406), [Rodman D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Rodman%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19357406), [Goldfine AB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Goldfine%20AB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19357406), [Kuo FC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kuo%20FC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19357406), [Palmer EL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Palmer%20EL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19357406), [Tseng YH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tseng%20YH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19357406), [Doria A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Doria%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19357406), [Kolodny GM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kolodny%20GM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19357406), [Kahn CR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kahn%20CR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19357406). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. [N Engl J Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357406) 2009 Apr 9;360(15):1509-17. doi: 10.1056/NEJMoa0810780.

1. [Cypess AM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cypess%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20489634), [Kahn CR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kahn%20CR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20489634). The role and importance of brown adipose tissue in energy homeostasis. [Curr Opin Pediatr.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20489634) 2010 Aug;22(4):478-84. doi: 10.1097/MOP.0b013e32833a8d6e.

# Valentina Giorgio, Federica Prono Francesca Graziano and Valerio Nobili. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets BMC Pediatr. 2013; 13: 40. Published online 2013 March 25. doi: 10.1186/1471-2431-13-40. PMCID: PMC3620555

1. [Singh A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Singh%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19622746), [Wirtz M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Wirtz%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19622746), [Parker N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Parker%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19622746), [Hogan M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hogan%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19622746), [Strahler J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Strahler%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19622746), [Michailidis G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Michailidis%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19622746), [Schmidt S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Schmidt%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19622746), [Vidal-Puig A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Vidal-Puig%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19622746), [Diano S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Diano%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19622746), [Andrews P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Andrews%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19622746), [Brand MD](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Brand%20MD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19622746), [Friedman J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Friedman%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19622746). Leptin- mediated changes in hepatic mitochondrial metabolism, structure, and protein levels. [Proc Natl Acad Sci U S A.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Leptin-mediated+changes+in+hepatic+mitochondrial+metabolism%2C+structure%2C+and+protein+levels) 2009 Aug 4;106(31):13100-5. doi: 10.1073/pnas.0903723106. Epub 2009 Jul 21.

# [Minokoshi Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Minokoshi%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23565491), [Toda C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Toda%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23565491), [Okamoto S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Okamoto%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23565491). Regulatory role of leptin in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. [Indian J Endocrinol Metab.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23565491) 2012 Dec;16(Suppl 3):S562-8. doi: 10.4103/2230-8210.105573.

# Farooqi IS, O’Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis.Am J Clin Nutr. 2009;13:980S–984S. doi: 10.3945/ajcn.2008.26788C]

# Tsochatzis, E.A.; Papatheodoridis, G.V.; Archimandritis, A.J. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. Mediators of inflammation, 2009; 2009. 831670. [Epub 2009 Jun 3].

# Stringer DM, Sellers EA, Burr LL, Taylor CG. Altered plasma adipokines and markers of oxidative stress suggest increased risk of cardiovascular disease in First Nation youth with obesity or type 2 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2009;13:269–277. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00473.x.

1. [Buechler C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Buechler%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21734787), [Wanninger J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Wanninger%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21734787), [Neumeier M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Neumeier%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21734787). Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. [World J Gastroenterol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21734787) 2011 Jun 21;17(23):2801-11. doi: 10.3748/wjg.v17.i23.2801.

# [Moschen AR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Moschen%20AR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22876924), [Wieser V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Wieser%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22876924), [Tilg H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tilg%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22876924). Adiponectin: key player in the adipose tissue-liver crosstalk. [Curr Med Chem.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876924) 2012;19(32):5467-73.

# [Polyzos SA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Polyzos%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21040935), [Toulis KA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Toulis%20KA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21040935), [Goulis DG](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Goulis%20DG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21040935), [Zavos C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zavos%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21040935), [Kountouras J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kountouras%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21040935). Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. [Metabolism.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Serum+total+adiponectin+in+nonalcoholic+fatty+liver+disease%3A+a+systematic+review+and+meta-analysis) 2011 Mar;60(3):313-26. doi: 10.1016/j.metabol.2010.09.003. Epub 2010 Oct 30

1. [Polyzos SA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Polyzos%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20415685), [Kountouras J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kountouras%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20415685), [Zavos C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zavos%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20415685), [Tsiaousi E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tsiaousi%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20415685). The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. [Diabetes Obes Metab.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20415685) 2010 May;12(5):365-83. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01176.x.

#  [Finelli C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Finelli%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23430039), [Tarantino G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tarantino%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23430039).What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? [World J Gastroenterol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23430039) 2013 Feb 14;19(6):802-12. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.802.

# [Senates E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Senate%C5%9F%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23042372), [Colak Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Colak%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23042372), [Yeşil A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ye%C5%9Fil%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23042372), [Coşkunpinar E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Co%C5%9Fkunpinar%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23042372), [Sahin O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sahin%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23042372), [Kahraman OT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kahraman%20OT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23042372), [Erkalma Şenateş B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Erkalma%20%C5%9Eenate%C5%9F%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23042372), [Tuncer I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tuncer%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23042372).Circulating resistin is elevated in patients with non-alcoholic fatty liver disease and is associated with steatosis, portal inflammation, insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis scores. [Minerva Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23042372) 2012 Oct;103(5):369-76.

# [Hijona E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hijona%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20300479), [Hijona L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hijona%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20300479), [Arenas JI](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Arenas%20JI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20300479), [Bujanda L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bujanda%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20300479).Inflammatory mediators of hepatic steatosis. [Mediators Inflamm.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20300479) 2010;2010:837419. doi: 10.1155/2010/837419. Epub 2010 Mar 16.

# [Zahran WE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zahran%20WE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24426199)1, [Salah El-Dien KA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Salah%20El-Dien%20KA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24426199)1, [Kamel PG](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kamel%20PG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24426199)1, [El-Sawaby AS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=El-Sawaby%20AS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24426199)2.Efficacy of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-10 Analysis in the Follow-up of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression. I[ndian J Clin Biochem.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24426199) 2013 Apr;28(2):141-6. doi: 10.1007/s12291-012-0236-5. Epub 2012 Jul 14.

# [Moschen AR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Moschen%20AR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23827477), [Kaser S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kaser%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23827477), [Tilg H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tilg%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23827477). Non-alcoholic steatohepatitis: a microbiota-driven disease. [Trends Endocrinol Metab.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23827477) 2013 Jul 1. pii: S1043-2760(13)00091-X. doi: 10.1016/j.tem.2013.05.009. [Epub ahead of print]

# [Sawada K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sawada%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23834389), [Ohtake T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ohtake%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23834389), [Hasebe T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hasebe%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23834389), [Abe M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Abe%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23834389), [Tanaka H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tanaka%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23834389), [Ikuta K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ikuta%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23834389), [Suzuki Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Suzuki%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23834389), [Fujiya M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Fujiya%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23834389), [Hasebe C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hasebe%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23834389), [Kohgo Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kohgo%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23834389).Augmented hepatic Toll-like receptors by fatty acids trigger the pro-inflammatory state of non-alcoholic fatty liver disease in mice. [Hepatol Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23834389) 2013 Jul 9. doi: 10.1111/hepr.12199. [Epub ahead of print]

# [Schnabl B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Schnabl%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24440671)1, [Brenner DA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Brenner%20DA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24440671)2. Interactions Between the Intestinal Microbiome and Liver Diseases. [Gastroenterology.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440671) 2014 Jan 15. pii: S0016-5085(14)00077-8. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.020. [Epub ahead of print]

# [Takaki A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Takaki%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24132155), [Kawai D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kawai%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24132155), [Yamamoto K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yamamoto%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24132155).Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis(NASH). [Int J Mol Sci.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24132155) 2013 Oct 15;14(10):20704-28. doi: 10.3390/ijms141020704.

# Csak, T. et al. Fatty acids and endotoxin activate inflammasome in hepatocytes which release danger signals to activate immune cells in steatohepatitis. Hepatology, v. 54, n. 1, p. 133-144. July 2011.

# [Sumida Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sumida%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24004441), [Niki E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Niki%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24004441), [Naito Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Naito%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24004441), [Yoshikawa T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yoshikawa%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24004441). Involvement of Free Radicals and Oxidative Stress in NAFLD/NASH. [Free Radic Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24004441) 2013 Sep 5. [Epub ahead of print]

# [Begriche K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Begriche%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23299992) , [Massart J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Massart%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23299992) , [Robin MA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Robin%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23299992) , [Bonnet F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bonnet%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23299992) , [Fromenty B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Fromenty%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23299992) . Adaptações mitocondriais e disfunções na doença hepática gordurosa não alcoólica.[Hepatology.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299992) 2.013 08 de janeiro. doi: 10.1002/hep.26226. [Epub ahead of print]

# [Serviddio G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Serviddio%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23994574), [Bellanti F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bellanti%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23994574), [Vendemiale G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Vendemiale%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23994574). Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease. [Free Radic Biol Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994574) 2013 Aug 29. pii: S0891-5849(13)00577-7. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.174. [Epub ahead of print]

# [Shifflet A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Shifflet%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19181602), [Wu GY](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Wu%20GY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19181602). Non-alcoholic steatohepatitis: an overview. [J Formos Med Assoc.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=SHIFFLET%2C+A.%3B+WU%2C+G.Y.+Non-alcoholic+Steatohepatitis%3A+An+Overview.+J+Formos+Med+Assoc.%2C+v.+108%2C+n.+1%2C+2009.) 2009 Jan;108(1):4-12. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60026-7.

1. [Podrini C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Podrini%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23092327), [Borghesan M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Borghesan%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23092327), [Greco A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Greco%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23092327), [Pazienza V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pazienza%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23092327), [Mazzoccoli G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mazzoccoli%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23092327), [Vinciguerra M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Vinciguerra%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23092327). Redox homeostasis and epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). [Curr Pharm Des.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092327) 2013;19(15):2737-46.
2. [Lesmana CR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lesmana%20CR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19659788), [Hasan I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hasan%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19659788), [Budihusodo U](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Budihusodo%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19659788), [Gani RA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gani%20RA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19659788), [Krisnuhoni E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Krisnuhoni%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19659788), [Akbar N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Akbar%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19659788), [Lesmana LA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lesmana%20LA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19659788). Diagnostic value of a group of biochemical markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. [J Dig Dis.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19659788) 2009 Aug;10(3):201-6. doi: 10.1111/j.1751-2980.2009.00386.x.
3. [Ha SK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ha%20SK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21030787), [Chae C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chae%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21030787). Inducible nitric oxide distribution in the fatty liver of a mouse with high fat diet-induced obesity. [Exp Anim.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Inducible+nitric+oxide+distribution+in+the+fatty+liver+of+a+mouse+with+high+fat+diet-induced+obesity) 2010;59(5):595-604.
4. [Pasarín M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pasar%C3%ADn%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21356259), [Abraldes JG](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Abraldes%20JG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21356259), [Rodríguez-Vilarrupla A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Rodr%C3%ADguez-Vilarrupla%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21356259), [La Mura V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=La%20Mura%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21356259), [García-Pagán JC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Garc%C3%ADa-Pag%C3%A1n%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21356259), [Bosch J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bosch%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21356259).Insulin resistance and liver microcirculation in a rat model of early NAFLD. [J Hepatol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=iNOS+and+Pasar%C3%ADn+2011) 2011 Nov;55(5):1095-102. doi: 10.1016/j.jhep.2011.01.053. Epub 2011 Feb 26.
5. [Dallaire P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dallaire%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147), [Bellmann K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bellmann%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147), [Laplante M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Laplante%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147), [Gélinas S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=G%C3%A9linas%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147), [Centeno-Baez C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Centeno-Baez%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147), [Penfornis P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Penfornis%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147), [Peyot ML](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Peyot%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147), [Latour MG](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Latour%20MG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147), [Lamontagne J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lamontagne%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147), [Trujillo ME](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Trujillo%20ME%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147),[Scherer PE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Scherer%20PE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147), [Prentki M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Prentki%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147), [Deshaies Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Deshaies%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147), [Marette A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Marette%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18458147).Obese mice lacking inducible nitric oxide synthase are sensitized to the metabolic actions ofperoxisome proliferator-activated receptor-gamma agonism. [Diabetes.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Obese+mice+lacking+inducible+nitric+oxide+synthase+are+sensitized+to+the+metabolic+actions+of+peroxisome+proliferator-activated+receptor-gamma+agonism) 2008 Aug;57(8):1999-2011. doi: 10.2337/db08-0540. Epub 2008 May 5.
6. [Tsuchiya K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tsuchiya%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17584959), [Sakai H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sakai%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17584959), [Suzuki N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Suzuki%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17584959), [Iwashima F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Iwashima%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17584959), [Yoshimoto T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yoshimoto%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17584959), [Shichiri M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Shichiri%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17584959), [Hirata Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hirata%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17584959). Chronic blockade of nitric oxide synthesis reduces adiposity and improves insulin resistance in high fat-inducedobese mice. [Endocrinology.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chronic+blockade+of+nitric+oxide+synthesis+reduces+adiposity+and+improves+insulin+resistance+in+high+fat-induced+obese+mice.) 2007 Oct;148(10):4548-56. Epub 2007 Jun 21.
7. [Carvalho-Filho MA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Carvalho-Filho%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16638822), [Ueno M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ueno%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16638822), [Carvalheira JB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Carvalheira%20JB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16638822), [Velloso LA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Velloso%20LA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16638822), [Saad MJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Saad%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16638822). Targeted disruption of iNOS prevents LPS-induced S-nitrosation of IRbeta/IRS-1 and Akt and insulin resistance inmuscle of mice. [Am J Physiol Endocrinol Metab.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16638822) 2006 Sep;291(3):E476-82. Epub 2006 Apr 25.
8. [Noronha BT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Noronha%20BT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15793247), [Li JM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Li%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15793247), [Wheatcroft SB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Wheatcroft%20SB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15793247), [Shah AM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Shah%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15793247), [Kearney MT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kearney%20MT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15793247). Inducible nitric oxide synthase has divergent effects on vascular and metabolic function in obesity. [Diabetes.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Inducible+nitric+oxide+synthase+has+divergent+effects+on+vascular+and+metabolic+function+in+obesity) 2005 Apr;54(4):1082-9.
9. [Fujimoto M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Fujimoto%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15855318), [Shimizu N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Shimizu%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15855318), [Kunii K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kunii%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15855318), [Martyn JA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Martyn%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15855318), [Ueki K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ueki%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15855318), [Kaneki M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kaneki%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15855318). A role for iNOS in fasting hyperglycemia and impaired insulin signaling in the liver of obese diabetic mice. [Diabetes.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+role+for+iNOS+in+fasting+hyperglycemia+and+impaired+insulin+signaling+in+the+liver+of+obese+diabetic+mice) 2005 May;54(5):1340-8.
10. [Engeli S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Engeli%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15231849), [Janke J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Janke%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15231849), [Gorzelniak K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gorzelniak%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15231849), [Böhnke J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=B%C3%B6hnke%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15231849), [Ghose N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ghose%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15231849), [Lindschau C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lindschau%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15231849), [Luft FC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Luft%20FC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15231849), [Sharma AM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sharma%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15231849). Regulation of the nitric oxide system in human adipose tissue. [J Lipid Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231849) 2004 Sep;45(9):1640-8. Epub 2004 Jul 1.
11. [Torres SH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Torres%20SH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15171690), [De Sanctis JB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=De%20Sanctis%20JB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15171690), [de L Briceño M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=de%20L%20Brice%C3%B1o%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15171690), [Hernández N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hern%C3%A1ndez%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15171690), [Finol HJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Finol%20HJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15171690). Inflammation and nitric oxide production in skeletal muscle of type 2 diabetic patients. [J Endocrinol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Inflammation+and+nitric+oxide+production+in+skeletal+muscle+of+type+2+diabetic+patients) 2004 Jun;181(3):419-27.
12. [Memoli B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Memoli%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279), [De Bartolo L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=De%20Bartolo%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279), [Favia P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Favia%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279), [Morelli S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Morelli%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279), [Lopez LC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lopez%20LC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279), [Procino A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Procino%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279), [Barbieri G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Barbieri%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279), [Curcio E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Curcio%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279), [Giorno L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Giorno%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279), [Esposito P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Esposito%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279), [Cozzolino M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cozzolino%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279), [Brancaccio D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Brancaccio%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279), [Andreucci VE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Andreucci%20VE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279),[d'Agostino R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=d%27Agostino%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279), [Drioli E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Drioli%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17706279). Fetuin-A gene expression, synthesis and release in primary human hepatocytes cultured in a galactosylated membrane bioreactor. [Biomaterials.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706279) 2007 Nov;28(32):4836-44. Epub 2007 Aug 13.
13. Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, andAMPK. [J Am Soc Nephrol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mechanisms+linking+obesity%2C+chronic+kidney+disease%2C+and+fatty+liver+disease%3A+the+roles+of+fetuin-A%2C+adiponectin%2C+and+AMPK) 2010 Mar;21(3):406-12. doi: 10.1681/ASN.2009080820. Epub 2010 Feb 11.
14. [Kukla M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kukla%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21738955), [Mazur W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mazur%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21738955), [Bułdak RJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bu%C5%82dak%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21738955), [Zwirska-Korczala K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zwirska-Korczala%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21738955). Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines--visfatin, chemerin and vaspin--in chronichepatitis. [Mol Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Potential+role+of+leptin%2C+adiponectin+and+the+novel+adipokines-visfatin%2C+chemerin+and+vaspin-in+chronic+hepatitis.) 2011;17(11-12):1397-410. doi: 10.2119/molmed.2010.00105. Epub 2011 Jul 5.
15. [Gaddipati R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gaddipati%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20720266), [Sasikala M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sasikala%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20720266), [Padaki N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Padaki%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20720266), [Mukherjee RM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mukherjee%20RM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20720266), [Sekaran A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sekaran%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20720266), [Jayaraj-Mansard M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jayaraj-Mansard%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20720266), [Rabella P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Rabella%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20720266), [Rao-Guduru V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Rao-Guduru%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20720266), [Reddy-Duvvuru N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Reddy-Duvvuru%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20720266). Visceral adipose tissue visfatin in nonalcoholic fatty liver disease. [Ann Hepatol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20720266) 2010 Jul-Sep;9(3):266-70.
16. [Auguet T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Auguet%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23174488), [Terra X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Terra%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23174488), [Porras JA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Porras%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23174488), [Orellana-Gavaldà JM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Orellana-Gavald%C3%A0%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23174488), [Martinez S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Martinez%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23174488), [Aguilar C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Aguilar%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23174488), [Lucas A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lucas%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23174488), [Pellitero S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pellitero%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23174488), [Hernández M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hern%C3%A1ndez%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23174488), [Del Castillo D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Del%20Castillo%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23174488), [Richart C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Richart%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23174488). Plasma visfatin levels and gene expression in morbidly obese women with associated fatty liver disease. [Clin Biochem.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23174488) 2013 Feb;46(3):202-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.11.006. Epub 2012 Nov 19.
17. [Aktas B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Aktas%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20580037), [Yilmaz Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yilmaz%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20580037), [Eren F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Eren%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20580037), [Yonal O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yonal%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20580037), [Kurt R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kurt%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20580037), [Alahdab YO](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Alahdab%20YO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20580037), [Celikel CA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Celikel%20CA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20580037), [Ozdogan O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ozdogan%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20580037), [Imeryuz N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Imeryuz%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20580037), [Kalayci C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kalayci%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20580037), [Avsar E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Avsar%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20580037). Serum levels of vaspin, obestatin, and apelin-36 in patients with nonalcoholic fatty liver disease. [Metabolism.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580037) 2011 Apr;60(4):544-9. doi: 10.1016/j.metabol.2010.05.008. Epub 2010 Jun 26.