

Aspectos relevantes de la enfermedad por hígado graso no alcohólico

Relevant aspects of nonalcoholic fatty liver disease

Isabel C. Hernández-Osorio¹, Marco Antonio Luján-Ramos²

Resumen

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una condición que incluye desde la esteatosis hepática simple y la esteatohepatitis, hasta la cirrosis hepática y eventualmente el carcinoma hepatocelular. La diabetes tipo 2 y la obesidad son los principales factores asociados a la EHGNA. Su prevalencia en la población general se ha descrito entre el 20% y el 30%. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de mortalidad y presentan mayor incidencia que la población general de complicaciones hepáticas y cardiovasculares. La asociación de diferentes factores promueve la acumulación de ácidos grasos en el parénquima hepático, generando un estado de estrés, con formación de radicales de oxígeno y liberación de citoquinas inflamatorias que determinan la progresión de la enfermedad. Aunque existen diferentes pruebas no invasivas para el diagnóstico y estadificación de esta entidad, la biopsia hepática es la única prueba que permite identificar de manera fiable la presencia de inflamación, además del grado de fibrosis. El tratamiento actual de la EHGNA se basa en los cambios de estilo de vida del paciente, que han demostrado ser efectivos, incluso para revertir la fibrosis. Desafortunadamente, la adherencia a las medidas generales es muy pobre, de ahí la necesidad de contar con estrategias farmacológicas. Hasta el momento, no contamos con medicamentos aprobados por las agencias regulatorias para esta entidad, y los únicos fármacos recomendados por las sociedades internacionales son la pioglitazona y la vitamina E, que no están exentas de efectos adversos. Actualmente se encuentran bajo investigación diferentes medicamentos que buscan reducir la actividad inflamatoria sin aumento de la fibrosis, o mejoría de la fibrosis sin deterioro de la esteatohepatitis.

Palabras clave: enfermedad del hígado graso no alcohólico, hígado graso, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular.

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a condition that ranges from simple hepatic steatosis and steatohepatitis, to liver cirrhosis and eventually hepatocellular carcinoma. Type 2 diabetes and obesity are the main factors associated with NAFLD. The prevalence in the general population has been described between 20% and 30%. These patients are at increased risk of mortality and have a

¹ Estudiante de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Médico, Especialista en Medicina Interna y Hepatología Clínica, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Clínica de la Costa. Barranquilla, Colombia. E-mail: lujanmarco@gmail.com.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Hepatología 2021;2:310-324. <https://doi.org/10.52784/27112330.137>.

Recibido el 26 de febrero de 2021; aceptado el 5 de mayo de 2021. Editora Médica Colombiana S.A., 2021®.

higher incidence than the general population of liver and cardiovascular complications. The association of different factors promotes the accumulation of fatty acids in the liver parenchyma, generating a state of stress, with the formation of oxygen radicals and the release of inflammatory cytokines that determine the progression of the disease. Although there are different non-invasive tests for the diagnosis and staging of this condition, liver biopsy is the only test that reliably identifies the presence of inflammation, in addition to the degree of fibrosis. The current treatment of NAFLD is based on changes in the patient's lifestyle, which have been shown to be effective, including in reversing fibrosis. Unfortunately, adherence to general measures is very poor, hence the need for pharmacological strategies. So far, we do not have drugs approved by the regulatory agencies for this disease, and the only drugs recommended by international societies are pioglitazone and vitamin E, which are not exempt from adverse effects. Currently, different drugs are under investigation that seek to reduce inflammatory activity without increasing fibrosis, or improvement of fibrosis without deterioration of steatohepatitis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, fatty liver, liver cirrhosis, carcinoma, hepatocellular.

Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una entidad clínico-histopatológica con características histológicas similares a la lesión hepática inducida por el alcohol, pero que ocurre en pacientes con poca o ninguna historia de consumo del mismo, definido por consensos internacionales como menor de 20 g/día en mujeres, y de 30 g/día en hombres [1]. La EHGNA incluye hallazgos histológicos que van desde la acumulación de grasa en los hepatocitos, sin inflamación o fibrosis concomitante (esteatosis hepática simple), hasta la esteatosis hepática con un componente necroinflamatorio. Esta última condición, conocida como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), puede progresar a cirrosis hasta en un 20% de los pacientes [1].

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la obesidad son los principales factores asociados a la EHGNA, que está considerada como la expresión hepática del síndrome metabólico, por lo que su prevalencia aumenta en paralelo con el de dicha entidad. En la actualidad, se estima que la EHGNA es

la principal causa de hepatopatía crónica en Estados Unidos y se cree que muchas de las cirrosis criptogénicas se asocian a esta enfermedad [2,3].

Se ha descrito que los pacientes con EHGNA y fibrosis avanzada (F3-F4) presentan un riesgo aumentado de casi 7 veces para el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC), en comparación con controles [4], con un riesgo incluso superior en pacientes con DM2 y obesidad. Al momento del diagnóstico, los pacientes con CHC relacionado con EHGNA son de mayor edad y presentan mayor prevalencia de comorbilidades extrahepáticas, comparados con los que presentan CHC relacionado con el consumo de alcohol o por virus; sin embargo, tienen una menor prevalencia de cirrosis (2/3 de los casos) [5].

Lo anterior se traduce en una vigilancia sistemática menor y en diagnóstico más tardío del CHC, muchas veces no susceptible de tratamiento, y con mayor probabilidad de fallecer por el cáncer [6]. Asimismo, se encuentra elevada la mortalidad relacionada con cualquier tipo de cáncer en los pacientes con EHGNA, lo cual ocurre en 1%

a 2% de los casos, posiblemente asociada a las alteraciones metabólicas [7]. Se realiza esta revisión con el objetivo principal de analizar los aspectos más relevantes de la EHGNA, tales como su epidemiología, etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

Epidemiología

La EHGNA se observa en todo el mundo y es el trastorno hepático más común en los países industrializados occidentales, donde los principales factores de riesgo son la obesidad central, la DM2, la dislipidemia y el síndrome metabólico [8]. La prevalencia en la población general es de 20% a 30% en los países occidentales, y del 15% en los asiáticos. La EHGNA se ha observado en sujetos de todas las edades, incluyendo niños, donde la prevalencia (10% a 15%) es menor que en los adultos. La mayoría de los pacientes son diagnosticados con EHGNA alrededor de los 40 o 50 años de edad [9]. Los estudios varían con respecto a la distribución por sexo, algunos sugieren que es más común en mujeres [10] y otros que es más común en hombres [11].

Parece haber diferencias étnicas en la prevalencia de EHGNA [11]. Un estudio del contenido de triglicéridos hepáticos en 2.287 sujetos de una muestra poblacional multiétnica de Estados Unidos, encontró una mayor prevalencia de esteatosis hepática en hispanos (45%), en comparación con blancos (33%) o negros (24%). La mayor prevalencia en hispanos se explicó por una mayor prevalencia de obesidad y resistencia a la insulina, en tanto que la menor prevalencia en negros no se pudo explicar por las diferencias étnicas en el índice de masa corporal, consumo de alcohol ni sensibilidad a la insulina [12].

Los pacientes con EHGNA (particularmente aquellos con EHNA), a menudo tienen uno

o más componentes del síndrome metabólico: obesidad, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, resistencia a la insulina o diabetes mellitus. La variabilidad en las manifestaciones, progresión y curso de la enfermedad entre individuos de diferentes razas, así como la incidencia observada en algunas familias, ha despertado el interés por el estudio de mutaciones que pudieran determinar una predisposición genética. Se desconocen por ahora los genes responsables, pero se han propuesto numerosos candidatos: a) genes relacionados con obesidad abdominal y DM2; b) genes supresores de la salida de las VLDL (del inglés, *Very Low-Density Lipoprotein*) de los hepatocitos; c) mutaciones y polimorfismos de genes asociados al estrés oxidativo, o del gen de la enzima protectora superóxido dismutasa; y, d) genes responsables de la respuesta inflamatoria y de la fibrogénesis [13].

Etiología y patogenia

Las múltiples situaciones clínicas que se han vinculado con la EHGNA se pueden reunir en los grupos etiológicos descritos en la **tabla 1**, aunque predomina la relación, hasta en un 80%, entre esta hepatopatía y el síndrome metabólico. Los hallazgos histológicos de esteatosis hepática son principalmente intrínsecos en la población obesa y en los pacientes con DM2 [14]. Estas dos condiciones se han asociado con resistencia periférica a la insulina e intolerancia a la glucosa. La dislipemia, en especial la hipertrigliceridemia, también se vincula con esteatosis. Sin embargo, a pesar de que el sobrepeso y la obesidad están presentes en la mayoría de los pacientes, la EHGNA también puede ocurrir en sujetos con peso normal y representar en estos un factor de riesgo cardiovascular independiente [15].

El mecanismo patogénico de la EHGNA por resistencia a la insulina se explica como la teoría de “los dos golpes” [16, 17]. En el “primer golpe” se presenta la disminución



Tabla 1. Clasificación de las causas asociadas con la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA).

Enfermedades genéticas y metabólicas
Obesidad
Diabetes mellitus
Hiperlipemia
Enfermedad de Wilson
Lipodistrofia
Enfermedad de Weber Christian
Hemocromatosis
Enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol
Fármacos
Corticoides
Estrógenos
AINE
Antagonistas de calcio
Amiodarona
Tamoxifeno
Tetraciclinas
Cloroquina
Antirretrovirales
Perhexilina
Condiciones extrahepáticas
Insuficiencia cardiaca
Enfermedad inflamatoria intestinal
Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano
Hipotiroidismo
Síndrome de ovario poliquístico
Embarazo
Enfermedades neoplásicas
Condiciones nutricionales
Bypass yeyuno-ileal
Nutrición parenteral total
Ayuno prolongado
Malnutrición proteica
Dieta rica en carbohidratos
Infecciones
Hepatitis B y C
Infección por VIH

en la capacidad celular de responder a la acción de la insulina, que produce una hiperinsulinemia compensatoria, la cual actúa sobre la lipasa sensible a hormonas (LSH) en el tejido adiposo, favoreciendo la lipólisis con la consecuente liberación de ácidos grasos libres (AGL) al hígado. Consecuentemente, en el sistema musculoesquelético, se disminuye la absorción de glucosa, mientras que en el hepatocito se aumenta la gluconeogénesis, disminuye la glucogénesis, se aumenta la captación de los AGL, se altera el transporte de triglicéridos como VLDL y se inhibe su β -oxidación [16]. Estas alteraciones en el metabolismo de las grasas son la base de la aparición de esteatosis hepática (figura 1). Este “primer golpe” resulta de la interacción entre diversos factores, como la resistencia hepática a la leptina o la reducción de niveles de adiponectina, por lo que sería más correcto hablar de “múltiples impactos”, con predominio de uno u otro en cada paciente.

El “segundo golpe” es consecuencia del estrés oxidativo en los hepatocitos, que se compensa al principio por los mecanismos antioxidantes celulares; sin embargo, la sobrecarga hepática de AGL genera radicales libres de oxígeno (RLO) en la cadena mitocondrial, que actúan sobre los ácidos grasos de las membranas celulares causando peroxidación lipídica. Los RLO inducen la síntesis de citoquinas proinflamatorias por las células de Kupffer y los hepatocitos, tales como: a) factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que activa la vía de las caspasas y conduce a la apoptosis de los hepatocitos; b) factor de crecimiento transformante β -1 (TGF- β 1), que activa la síntesis de colágeno por las células estrelladas; c) ligandos Fas que ocasionan “muertes fratricidas” en los hepatocitos adyacentes; y, d) interleuquina 8 (IL-8), potente quimiotáctico de neutrófilos. Los productos finales de la peroxidación lipídica, el 4-hidroxinonenal (HNE) y el malondialdehído (MDA), también están implicados en la génesis de

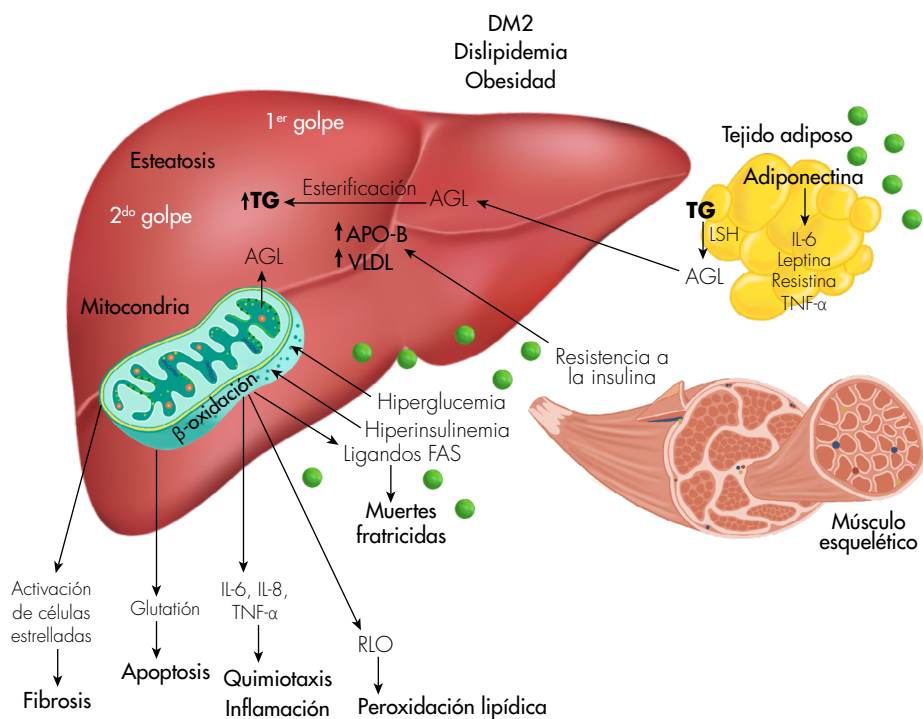


Figura 1. Fisiopatología de la EHGNA. DM2: diabetes mellitus tipo 2; AGL: ácidos grasos libres; RLO: radicales libres de oxígeno; TG: triglicéridos; LSH: lipasa sensible a hormona.

lesiones hepáticas por toxicidad directa, pueden intervenir en la formación de cuerpos de Mallory e incrementan la síntesis de colágeno por las células estrelladas; además, el HNE tiene actividad quimiotáctica de neutrófilos [18,19]. Esta segunda fase explicaría la evolución hacia fenómenos necroinflamatorios, fibrosis y cirrosis hepática (**figura 1**). En diferentes estudios [20,21], se exponen otros factores implicados en la patogenia de la EHGNA:

Resistencia a la insulina

La base genética de la resistencia a la insulina asociada con EHGNA sigue sin estar clara; sin embargo, un informe encontró una asociación con ciertos polimorfismos en el gen que codifica la apolipoproteína

C3 [22]. La resistencia a la acción de la insulina produce cambios importantes en el metabolismo de los lípidos, que incluyen una lipólisis periférica mejorada, una mayor síntesis de triglicéridos y una mayor absorción hepática de ácidos grasos [23]. Cada uno de estos factores puede contribuir a la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos [24], lo que a su vez resulta en un cambio preferencial de carbohidratos a β-oxidación de AGL (**figura 1**) [24,25].

Antioxidantes

La peroxidación lipídica y las especies de RLO pueden agotar las enzimas antioxidantes como el glutati6n, la vitamina E, el betacaroteno y la vitamina C, lo que hace que el hígado sea susceptible a lesiones

oxidativas [26,27]. Los niveles séricos de xantina oxidasa, un generador de especies reactivas de oxígeno, son más altos en pacientes con EHGNA en comparación con los controles, mientras que los niveles de múltiples enzimas antioxidantes son más bajos [28]. Por otra parte, se ha demostrado un efecto protector mediante la inducción de hemo oxigenasa-1, una enzima de defensa antioxidante, que interrumpe la progresión de la esteatohepatitis al inducir una vía antioxidante y suprimir las citoquinas proinflamatorias [29].

Hierro

El aumento de hierro hepático también puede tener un papel en el desarrollo de EHGNA. Se desconoce el mecanismo específico por el cual el hierro hepático puede contribuir a la necroinflamación, pero puede estar relacionado con la generación de especies de RLO que ocurre en el proceso de reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+} [30].

Leptina

La leptina puede contribuir al desarrollo de fibrosis en la EHGNA, mediante la inducción de la desfosforilación del sustrato receptor de insulina 1, lo que hace que los hepatocitos sean más resistentes a la insulina [31].

Adiponectina

La adiponectina es una hormona secretada exclusivamente por el tejido adiposo que produce efectos beneficiosos sobre el metabolismo de los lípidos, mejorando la β -oxidación de ácidos grasos en el músculo [32]. También tiene efectos antiinflamatorios directos, suprimiendo la producción de $TNF-\alpha$ en el hígado [32]. En un informe, los niveles bajos de adiponectina en suero se correlacionaron con la presencia de EHGNA, fibrosis hepática y la gravedad del síndrome metabólico [33].

Sobrecrecimiento bacteriano

El sobrecrecimiento bacteriano y una mayor translocación bacteriana a la circulación sistémica y portal, así como el aumento de los niveles séricos de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos y endotoxinas, y la activación de la señalización proinflamatoria ($TNF-\alpha$ e $IL-6$), se han observado en diferentes hepatopatías crónicas incluyendo la EHGNA [34].

Diagnóstico

El diagnóstico de la EHGNA se establece mediante diferentes parámetros como la historia clínica, el examen físico, exámenes de laboratorio, pruebas de imágenes, marcadores no invasivos de fibrosis y hallazgos histológicos. La exclusión de un consumo excesivo de alcohol es un criterio diagnóstico básico, por lo que se debe buscar de forma rigurosa a través de un interrogatorio exhaustivo y cuidadoso al paciente y, a menudo, a través de los familiares y amigos. No se podrá establecer el diagnóstico de la EHGNA si el paciente refiere una ingestión alcohólica >20 g/día de alcohol en las mujeres, y >30 g/día en los hombres [35,36].

Exploración clínica

La mayoría de los pacientes (60% a 100%) con EHGNA son asintomáticos. En el 20% al 40% de los casos, los pacientes refieren síntomas inespecíficos como astenia, fatiga, malestar y molestias en el cuadrante superior derecho del abdomen. Solo entre el 5% al 10% de los pacientes presentan manifestaciones de hepatopatía grave (ictericia, ascitis, encefalopatía), los cuales son indicadores de que la condición ha evolucionado a cirrosis hepática. La hepatomegalia (55% a 85%) suele ser el único signo en la exploración física. En algunos casos (5% a 20%) con cirrosis hepática establecida, se detectan esplenomegalia

y algunos estigmas cutáneos de hepatopatía crónica (arañas vasculares, eritema palmar, circulación colateral, etc.) [1,37].

Laboratorio

El dato más constante en los exámenes del laboratorio es un aumento de las aminotransferasas, habitualmente <5 veces el límite superior normal, siendo el aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) el dato analítico de mayor sensibilidad diagnóstica de EHGNA; sin embargo, es importante resaltar que puede existir esteatohepatitis sin aumento de estas enzimas. En poco más de la mitad de los casos existe también una pequeña elevación de la gamma glutamil transferasa (GGT) y de la fosfatasa alcalina (FA). Los parámetros de función hepática, como tiempo de protrombina/INR, albúmina y bilirrubina, solo se alteran en la fase de cirrosis hepática avanzada [1]. Adicionalmente, se deben realizar todos los estudios necesarios (determinaciones bioquímicas e inmunoserológicas) para excluir otras etiologías como las víricas, autoinmunes, metabólicas o tóxicas.

Pruebas de imágenes

En la EHGNA, el depósito de grasa en el hígado puede observarse por ultrasonografía, tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM). Cuanto mayor es el depósito de grasa, más fácil es su detección, pero estas técnicas no permiten discriminar si coexiste inflamación o fibrosis. La ecografía abdominal constituye la técnica de imagen de primera elección; la esteatosis es observada como un patrón hepático brillante consistente en un aumento difuso de la ecogenicidad, con ecos finos y brillantes, vasos intrahepáticos escasos y atenuación posterior del sonido. La sensibilidad global es del 60%, pero aumenta hasta 90% cuando la esteatosis afecta a más del 25% de los hepatocitos. La espe-

cificidad es del 60%, pues otras hepatopatías crónicas también pueden incrementar la ecogenicidad hepática; su exactitud diagnóstica es de 85%. En la EHGNA en fase de cirrosis, puede observarse contorno hepático irregular o nodular, y signos de hipertensión portal [38].

La TAC es aplicable para evaluar el engrosamiento del tejido adiposo subcutáneo abdominal y para medir la grasa del hígado. Detecta la esplenomegalia secundaria a hipertensión portal, sugiriendo fibrosis avanzada por EHGNA. La TAC permite clasificar la esteatosis hepática mediante el cálculo de la relación de atenuación del hígado y del bazo; sus limitaciones son la dificultad para identificar las fases intermedias de fibrosis y su aplicación en programas de seguimiento debido a la radiación [38]. Las imágenes por RM muestran cambios en el parénquima hepático, de distribución heterogénea de la grasa, con un grado de sensibilidad mucho mayor a la ecografía. Tiene la ventaja de ser un estudio seguro, sin riesgo de radiación, a diferencia de la tomografía, pero tiene como desventaja su mayor costo y menor disponibilidad [38].

Marcadores no invasivos de fibrosis

Existen numerosos marcadores séricos que han demostrado una exactitud diagnóstica aceptable, establecida por un área bajo la curva de características operativas del receptor (ROC) >0,8 [39]. Dentro de estos, se encuentra la NFS (*NAFLD Fibrosis Score*) y el índice FIB-4, que han sido validados de forma externa en poblaciones de diferentes regiones, con resultados uniformes. Son de fácil acceso, necesitando datos básicos del paciente (edad, IMC, historia de diabetes) y de laboratorios (AST, ALT, recuento de plaquetas, albúmina sérica). En conjunto con otras alternativas como la ELF (fibrosis hepática intensificada) y el Fibrotest®, predicen la mortalidad glo-



bal, cardiovascular y de enfermedad hepática. Dichas pruebas tienen su principal utilidad en diferenciar fibrosis avanzada ($\geq F3$) frente a la no avanzada, con mayor valor predictivo negativo para descartarla, comparado con el valor predictivo positivo [40,41]. Dado lo anterior, estas pruebas se recomiendan principalmente para estratificación inicial, con el objetivo de descartar enfermedad grave.

De las técnicas de imagen, se resalta la elastografía transitoria con buenos resultados para detectar la presencia de cirrosis (F4). Sus resultados son poco fiables en presencia de un IMC elevado [42]. Datos existentes en la actualidad, sugieren que la combinación de la elastografía con marcadores séricos, proporciona mejores resultados que su uso por separado, con la opción de evitar la realización de un cierto número de biopsias hepáticas diagnósticas [43].

Biopsia hepática y hallazgos histológicos

La biopsia hepática es el mejor método para la evaluación de la EHGNA y es esencial para el diagnóstico de EHNA. Clasifica a los pacientes según la intensidad de la esteatosis, grado de inflamación y estadio de fibrosis, además, pronostica su evolución hacia cirrosis [44]. El diagnóstico histológico se hace a través del sistema de clasificación de Brunt, clasificando la actividad inflamatoria en grados de 0 a 3, y la fibrosis en estadios de 0 a 4 (tabla 2) [45]. Se considera un inconveniente de la biopsia hepática el que sea un método invasivo, sujeto a complicaciones y a errores inter e intra observador, incluyendo el error de muestreo [46]. Sin embargo, hoy en día se sigue utilizando en muchos centros, ya que, a pesar de los avances tecnológicos, no existe otro método que establezca una completa correlación entre la clínica, los datos de laboratorio y los hallazgos histológicos.

Tratamiento

Por ahora no hay un tratamiento estandarizado para la EHGNA, y tampoco existe consenso sobre cuál es el más adecuado para cada paciente. Sin embargo, la variedad de pautas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, no son mutuamente excluyentes. En primer lugar, debe evitarse el consumo de alcohol, así como los tratamientos con fármacos potencialmente hepatotóxicos.

Tratamiento no farmacológico

Las modificaciones en el estilo de vida mediante dieta y ejercicio establecen las principales bases terapéuticas. La pérdida de peso, a través de la restricción calórica, puede por sí misma mejorar las cifras de aminotransferasas, la resistencia a la insulina y en algunos casos, los datos histo-

Tabla 2. Clasificación de Brunt.

Grado de esteatosis macrovesicular
0=<5%
1=5% a 33%
2=33% a 66%
3=>66%
Actividad necroinflamatoria
0=ausencia de inflamación
1=inflamación portal leve
2=inflamación portal o intraacinar leve a moderada
3=inflamación lobular y portal mayor al grado 2
Estadio de fibrosis hepática
0=ausencia de fibrosis
1=fibrosis perisinusoidal/pericelular leve
2=fibrosis perisinusoidal/pericelular con fibrosis periportal
3=fibrosis perisinusoidal/pericelular, fibrosis portal y puentes fibrosos
4=cirrosis

lógicos (esteatosis e inflamación lobulillar, sobre todo en los pacientes con fibrosis mínima). El objetivo supone una pérdida de peso entre un 5% a 10%, durante 6 a 12 meses, ya que una pérdida más rápida o una dieta más estricta moviliza los ácidos grasos del hígado y puede provocar un aumento de la inflamación portal [47].

La práctica de ejercicio de intensidad moderada, como caminar 30 a 45 min/día a un ritmo continuo, mejora la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa [48], reduce la secreción de VLDL, apolipoproteína B y previene la esteatosis, probablemente como resultado de la estimulación de la oxidación de lípidos y la inhibición de su síntesis en el hígado a través de la activación de la vía AMPK [49]. Estos beneficios del ejercicio son independientes de la pérdida de peso, pero al combinar la pérdida de peso, mantenida por la dieta hipocalórica, con el aumento de la actividad física, se reducen significativamente las enzimas hepáticas en pacientes obesos con EHGNA [49].

La cirugía bariátrica es una de las opciones más eficaces para lograr a largo plazo la pérdida de peso en pacientes con obesidad grave. Está indicada en pacientes con IMC >40 kg/m², o IMC >35 kg/m² con comorbilidad asociada. Inicialmente, se describieron casos de esteatosis hepática grave producida por la rápida pérdida de peso, en especial con el *bypass* yeyuno-ileal; sin embargo, actualmente el *bypass* gástrico-proximal ha paliado este problema. La cirugía bariátrica en pacientes con EHGNA ha mostrado los efectos benéficos de la pérdida de peso sobre la histología hepática y la alteración enzimática del hígado [48,49].

Tratamiento farmacológico

Existen actualmente muchos fármacos en desarrollo para la EHGNA. La estrategia terapéutica en el futuro próximo deberá tomar

en cuenta múltiples factores como el grado/estadio de la enfermedad (actualmente el estándar para determinarlo sigue siendo la biopsia hepática), las comorbilidades de cada paciente, principalmente en relación con el síndrome metabólico, condiciones emergentes asociadas a la EHGNA, y factores genéticos. Además, será necesario tomar en cuenta factores no clínicos como el precio de los nuevos medicamentos y el acceso que se tenga a los mismos.

Los tratamientos hasta ahora recomendados por la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD, por sus siglas en inglés) en los pacientes con EHGNA, son vitamina E y pioglitazona [36], pero no están exentos de efectos adversos. También se incluyen algunos fármacos prometedores en estudios de fase II y de fase III en curso.

Pioglitazona

Al ser un medicamento antidiabético, agonista del receptor gamma, activado por el factor proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma, por sus siglas en inglés), mejora la sensibilidad a la insulina del tejido adiposo, promoviendo el depósito de ácidos grasos libres en este y no de forma ectópica (por ejemplo, en hígado, páncreas, etc.), además, incrementa la secreción de adiponectina por el tejido adiposo, favoreciendo la β -oxidación de AGL hepáticos. Este receptor también se encuentra en las células de Kupffer, donde ejerce un efecto antifibrótico y antiinflamatorio [50]. Múltiples ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado de forma consistente una mejoría bioquímica e histológica con la administración de pioglitazona en dosis de 30 a 45 mg/día, comparado con el placebo [51]. En el estudio PIVENS, este medicamento no mejoró de forma significativa la EHGNA (34% versus 19% para placebo), pero se presentó una reducción en las concentraciones de aminotransferasas, al igual que la esteatosis e inflamación



lobular [52]. Desafortunadamente, el uso de pioglitazona se asocia a un incremento de peso corporal, por lo tanto, no la hace una estrategia atractiva en pacientes con síndrome metabólico. Además, la pioglitazona se ha asociado a disminución de la densidad ósea y a un aumento del riesgo de fractura de cadera [53].

Vitamina E

Es un antioxidante enfocado en mejorar el estrés oxidativo presente en la EHGNA. Se recomienda en pacientes con diagnóstico de EHGNA por biopsia, sin diabetes mellitus ni cirrosis [36]. En el estudio PIVENS, la vitamina E a dosis de 800 UI/día por 96 semanas, mejoró de forma significativa la EHNA comparada con placebo (49% versus 19%), al igual que redujo la esteatosis y la inflamación lobular, sin efectos significativos en la fibrosis (41% versus 31%) [52]. En otros estudios se ha encontrado que la vitamina E tiene eficacia para mejorar la esteatosis y la balonización, pero no tiene efectos significativos en la inflamación ni en la fibrosis [54]. Los efectos adversos a los que se ha asociado este compuesto en estudios observacionales, incluyen incremento en la mortalidad general, cáncer de próstata y enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágico [55,56].

Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)

Son tratamientos aprobados para diabetes y obesidad, pero se han investigado en EHGNA dado que además de promover la pérdida de peso, son capaces de aumentar la β -oxidación a nivel hepático, reducir el apetito (efecto sobre los niveles de leptina y retraso en el vaciamiento gástrico), aumentar la secreción de insulina estimulada por glucosa y disminuir la de glucagón [57,58]. En el estudio LEAN (fase II), 9 (39%) de 23 pacientes que recibieron liraglutida (1,8 mg/día por 48 semanas) tuvieron resolu-

ción de la EHNA, comparados con 2/22 (9%) de los que recibieron placebo (riesgo relativo 4,3; 1,0 a 17,7) [59]. Adicionalmente, el tratamiento con liraglutida se asoció con una pérdida de peso significativa. Los efectos adversos fueron predominantemente de tipo gastrointestinal (81% versus 65% en el grupo de intervención y placebo, respectivamente). En otro estudio de fase II con semaglutida, luego de 72 semanas de manejo con dosis de 0,4 mg/día (dosis mayor), 33/56 (59%) pacientes con fibrosis F2-F3, lograron el desenlace primario de resolución de la EHNA sin empeoramiento de la fibrosis, comparados con 10/58 (17%) de pacientes en el grupo control. Hubo mejoría de fibrosis en un estadio 1, sin diferencia entre el placebo (33%) y el grupo con 0,4 mg de semaglutida (43%) [60]. Dichos hallazgos son prometedores, por lo que se esperan más resultados en próximos estudios de fase III.

Ácido obeticólico

Es un agonista del receptor farnesoid X (FXR, por sus siglas en inglés), el cual regula una amplia variedad de genes involucrados en el control de ácidos biliares, lípidos y glucosa. Su activación disminuye la expresión de enzimas encargadas de la lipogénesis de novo [61]. Un estudio de fase IIB (FLINT) de ácido obeticólico 25 mg/día versus placebo por 72 semanas, fue terminado de forma temprana luego de un análisis interino a la semana 24, debido a su eficacia histológica, en donde 46 (45%) de 102 pacientes en el grupo de ácido obeticólico presentaron mejoría histológica, con mejoría de inflamación sin empeoramiento de la fibrosis, comparados con 21/99 en el grupo de placebo (riesgo relativo 1,9; 1,3 a 2,8) [62]. Actualmente se está evaluando en un ensayo de fase III (REGENERATE), en dosis de 10 y 25 mg/día versus placebo en pacientes con EHNA y fibrosis. El análisis interino a los 18 meses del estudio, en 931 pacientes con fibrosis F2-F3, reveló

que se logró mejoría de la fibrosis en 12% del grupo placebo, 18% en el grupo de 10 mg, y 23% en el grupo de 25 mg. El desenlace de resolución de la EHNA no se logró en toda la población por intención a tratar (8%, 11% y 12%, respectivamente), sin embargo, un análisis post hoc mostró que aproximadamente el doble de los pacientes con dosis del medicamento de 25 mg, lograron la resolución de la EHNA comparados con el placebo, tanto en el análisis por intención a tratar (23% versus 12%, riesgo relativo 1,9) como por protocolo (29% versus 16%, riesgo relativo 2,2) [63]. Se esperan los resultados completos de este estudio para octubre de 2022. Los principales eventos adversos relacionados con este medicamento son el prurito leve a moderado, dependiente de la dosis, y aumento del colesterol de baja densidad (LDL) que responde al manejo con estatinas [62,63], siendo este último de principal atención dado el riesgo cardiovascular inherente que presentan muchos pacientes con EHGNA.

Existen algunos tratamientos cuyo mecanismo de acción respondería a la fisiopatología de la EHGNA, pero que hasta el momento no han mostrado ser eficaces. Entre estos se encuentran:

- Metformina

Es un antidiabético oral que disminuye la resistencia a la insulina, sin embargo, no ha demostrado de forma consistente ser eficaz para mejorar las pruebas de función hepática ni los componentes histopatológicos de la EHNA (esteatosis, balonización, inflamación y fibrosis) [64]. A pesar de lo anterior, los pacientes con EHGNA y prediabetes o diabetes podrían recibir este medicamento, ya que su uso ha demostrado disminución de mortalidad general y del riesgo de hepatocarcinoma, por lo que inclusive en pacientes con hepatopatía crónica es importante considerar su uso en quien tenga indicación clínica [65].

- Ácido ursodesoxicólico

Es un ácido biliar secundario hidrofílico utilizado en el tratamiento de la colangitis biliar primaria, colestiasis y otras formas de colestiasis. Se ha investigado en EHNA dado que tiene un potencial efecto antiapoptótico y antioxidante, además de poder tener una interacción débil con el FXR. Sin embargo, el ácido ursodesoxicólico no ha mostrado beneficio en esta entidad, por lo que no se puede recomendar su uso actualmente [66,67].

- Ácidos grasos poliinsaturados

Representan una opción plausible dado que disminuyen los niveles de triglicéridos, incrementan los niveles de adiponectina, mejoran la disfunción endotelial e incrementan la sensibilidad a la insulina. Los más estudiados son el ácido docosahexaenoico y el ácido eicosapentaenoico. Con la evidencia actual no se puede sustentar su aplicación como tratamiento de EHNA, pero las guías de la AASLD proponen su consideración para el tratamiento de hipertrigliceridemia en pacientes con EHGNA [54].

Conclusiones

La EHGNA es una enfermedad de prevalencia en aumento y está acompañada en muchos casos de síndrome metabólico o alguno de sus componentes. Comprende desde la presencia de esteatosis hepática simple, hasta su evolución en esteatohepatitis, cirrosis hepática o hepatocarcinoma. En su patogenia intervienen factores como el estrés oxidativo y las citoquinas proinflamatorias. En la actualidad, existen múltiples pruebas no invasivas para su estudio, incluyendo exámenes de laboratorio, técnicas de imagen (ecografía, TAC y RM), NFS, FIB-4 y la elastografía transitoria, con aumento en su rendimiento cuando se utilizan de forma combinada. Sin embargo, la biopsia hepática sigue siendo la única forma de definir de forma fidedigna la presencia de EHGNA,



y determinar con exactitud el grado de fibrosis. El tratamiento de la EHNA se basa especialmente en los cambios del estilo de vida, con la dieta y el ejercicio físico para corregir y evitar la progresión de la enfermedad. Los tratamientos farmacológicos actuales solo están recomendados en pacientes con EHNA y presentan beneficios limitados, además de no estar libres de efectos adversos, por lo que es necesario individualizar cada caso y explicar a los pacientes los riesgos/beneficios antes de prescribirlos.

Referencias

1. **Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ.** Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70506-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70506-8).
2. **Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ.** Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-669. <https://doi.org/10.1002/hep.510290347>.
3. **Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G.** Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010;28:155-161. <https://doi.org/10.1159/000282080>.
4. **Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al.** Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015;62:1723-1730. <https://doi.org/10.1002/hep.28123>.
5. **Younes R, Bugianesi E.** Should we undertake surveillance for HCC in patients with NAFLD? *J Hepatol* 2018;68:326-334. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.006>.
6. **Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al.** The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.014>.
7. **Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecenorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al.** Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827-838. <https://doi.org/10.1002/hep.28368>.
8. **Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al.** Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:524-530. e521; quiz e560. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.020>.
9. **Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ.** Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26. <https://doi.org/10.1055/s-2001-12926>.
10. **Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ.** Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
11. **Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al.** Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124-131. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.038>.
12. **Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al.** Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-1395. <https://doi.org/10.1002/hep.20466>.
13. **Daly AK, Ballestri S, Carulli L, Loria P, Day CP.** Genetic determinants of susceptibility and severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:253-263. <https://doi.org/10.1586/egh.11.18>.
14. **Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R.** Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004;27:2057-2066. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.2057>.
15. **Targher G, Marra F, Marchesini G.** Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon?

- Diabetologia 2008;51:1947-1953. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1135-4>.
16. Solís Herruzo JA, García Ruiz I, Pérez Carreras M, Muñoz Yagüe MT. Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:844-874. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082006001100006>.
 17. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-845. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70599-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70599-2).
 18. Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs* 2005;65:2445-2461. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565170-00003>.
 19. Sanz-Cameno P, Medina J, García-Buey L, García-Sánchez A, Borque MJ, Martín-Vilchez S, et al. Enhanced intrahepatic inducible nitric oxide synthase expression and nitrotyrosine accumulation in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:723-729. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00266-0](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00266-0).
 20. García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33:716-724. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(00\)80301-3](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)80301-3).
 21. Mallat A, Lotersztajn S. Endocannabinoids and liver disease. I. Endocannabinoids and their receptors in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G9-12. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00467.2007>.
 22. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, Nelson-Williams C, Foo JN, Zhang XM, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;362:1082-1089. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907295>.
 23. Kral JG, Lundholm K, Björntorp P, Sjöström L, Scherstén T. Hepatic lipid metabolism in severe human obesity. *Metabolism* 1977;26:1025-1031. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(77\)90020-8](https://doi.org/10.1016/0026-0495(77)90020-8).
 24. 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. *Gastroenterology* 2001;120:1183-1192. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.23256>.
 25. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983;72:1737-1747. <https://doi.org/10.1172/jci111133>.
 26. Sastre J, Pallardó FV, Llopis J, Furukawa T, Viña JR, Viña J. Glutathione depletion by hyperphagia-induced obesity. *Life Sci* 1989;45:183-187. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(89\)90293-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(89)90293-2).
 27. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000;136:727-733.
 28. Baskol G, Baskol M, Kocer D. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Biochem* 2007;40:776-780. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.02.006>.
 29. Yu J, Chu ES, Wang R, Wang S, Wu CW, Wong VW, et al. Heme oxygenase-1 protects against steatohepatitis in both cultured hepatocytes and mice. *Gastroenterology* 2010;138:694-704. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.058>.
 30. Viganò M, Vergani A, Trombini P, Paleari F, Perno A. Insulin resistance influence iron metabolism and hepatic steatosis in type II diabetes. *Gastroenterology* 2000;118:986-987. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(00\)70193-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)70193-4).
 31. Asilmaz E, Cohen P, Miyazaki M, Dobrzyn P, Ueki K, Fayzikhodjaeva G, et al. Site and mechanism of leptin action in a rodent form of congenital lipodystrophy. *J Clin Invest* 2004;113:414-424. <https://doi.org/10.1172/JCI19511>.
 32. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112:91-100. <https://doi.org/10.1172/jci17797>.
 33. Savvidou S, Hytiroglou P, Orfanou-Koumerkidou H, Panderis A, Frantzoulis P, Goulis J. Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:765-772. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31819e9048>.



34. **Ilan Y.** Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:2609-2618. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i21.2609>.
35. **European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO).** EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
36. **Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al.** The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>.
37. **Sheth SG, Gordon FD, Chopra S.** Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-145. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-2-199701150-00008>.
38. **Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C.** Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2010;16:4784-4791. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i38.4784>.
39. **European Association for Study of Liver, Asocia-cion Latinoamericana para el Estudio del Hígado.** EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>.
40. **Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al.** Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-460. <https://doi.org/10.1002/hep.21984>.
41. **McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP, Burt AD.** Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:652-658. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835d72cf>.
42. **Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al.** Diagnosis of fibrosis and cirrho-sis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-462. <https://doi.org/10.1002/hep.23312>.
43. **Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al.** The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015;35:1566-1573. <https://doi.org/10.1111/liv.12584>.
44. **Romero FP.** Will non-invasive testing replace liver biopsy in the diagnosis and follow-up of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)? *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:521-527. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082009000800001>.
45. **Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR.** Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-2474. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x>.
46. **Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al.** Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-1906. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.084>.
47. **Cobo-Martín M, Fernández Gil P, Crespo J.** [Treatment of fatty liver disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:229-238. <https://doi.org/10.1157/13117902>.
48. **Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden Å, Bouchard C, Carlsson B, et al.** Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2012;367:695-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112082>.
49. **Kaser S, Ebenbichler CF, Tilg H.** Pharmacological and non-pharmacological treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Pract* 2010;64:968-983. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02327.x>.
50. **Liss KH, Finck BN.** PPARs and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochimie* 2017;136:65-74. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.11.009>.
51. **Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G.** A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:79-104. <https://doi.org/10.1002/hep.23623>.

52. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>.
53. Pop LM, Lingvay I, Yuan Q, Li X, Adams-Huet B, Maalouf NM. Impact of pioglitazone on bone mineral density and bone marrow fat content. *Osteoporos Int* 2017;28:3261-3269. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4164-3>.
54. Singh S, Khera R, Allen AM, Murad MH, Loomba R. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology* 2015;62:1417-1432. <https://doi.org/10.1002/hep.27999>.
55. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2010;341:c5702. <https://doi.org/10.1136/bmj.c5702>.
56. Wyatt G. Vitamin E increases prostate cancer risk in middle-aged men relative to placebo: no significant association observed with selenium, either alone or in combination with vitamin E. *Evid Based Nurs* 2012;15:90-91. <https://doi.org/10.1136/ebnurs-2012-100551>.
57. Thondam SK, Cuthbertson DJ, Aditya BS, Macfarlane IA, Wilding JP, Daousi C. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist in the treatment for hypothalamic obesity complicated by type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:635-637. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04368.x>.
58. Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, Daousi C, Purewal T, Furlong N, et al. Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *PLoS one* 2012;7:e50117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050117>.
59. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-690. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00803-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00803-x).
60. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113-1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>.
61. Adorini L, Pruzanski M, Shapiro D. Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Discov Today* 2012;17:988-997. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.05.012>.
62. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-965. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61933-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61933-4).
63. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:2184-2196. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)33041-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)33041-7).
64. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1211-1221. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04467.x>.
65. Singh S, Singh PP, Roberts LR, Sanchez W. Chemopreventive strategies in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:45-54. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.143>.
66. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472-479. <https://doi.org/10.1002/hep.23727>.
67. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-778. <https://doi.org/10.1002/hep.20092>.

