

Obesidad y esteatohepatitis no alcohólica: su interrelación y estudio

Alfonso Soto González¹, Ana Prada Vigil², Manuel Delgado Blanco³,
Manuela Buño Soto⁴, Diego Bellido Guerrero⁵

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña

²Centro de Salud de Cambre. La Coruña

³Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña

⁴Medicina Primaria. Área de La Coruña

⁵Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol (La Coruña)

Correspondencia:

Dr. Alfonso Soto Gonzalez

Servicio de Endocrinología y Nutrición

Complejo Hospitalario Universitario

15006 A Coruña

Correo electrónico: asotog10@yahoo.es

La esteatohepatitis no alcohólica es una entidad caracterizada por cambios histológicos en el hígado debido al depósito de grasa, no asociado al consumo de alcohol. En su evolución es una patología que puede progresar a cirrosis, por lo que es necesario establecer una terapéutica adecuada. Hasta el momento, los mayores beneficios se han obtenido a través del tratamiento de las enfermedades asociadas como son el sobrepeso, la dislipemia, la diabetes y la hipertensión, sin haberse podido establecer un tratamiento farmacológico eficaz. Los medicamentos más utilizados y que resultaron par-

cialmente efectivas son los hipoglucemiantes orales, entre ellos las tiazolidindionas.

Palabras clave: Enfermedad hepática grasa no alcohólica. Esteatohepatitis no alcohólica. Cirrosis. Estrés oxidativo. Citocinas.

Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: interrelationships and study

The nonalcoholic steatohepatitis is a liver disease characterized by histological changes as hepatic fat, not associated with the consumption of alcohol. Since it is an illness

that can progress to cirrhosis, it is necessary to establish an appropriate treatment. Until now, the more efficient therapeutic has been reached through the treatment of associate diseases, as obesity, dislipemia, diabetes and hypertension, although an adequate pharmacological treatment has not been found. The most useful medicaments, partially effective, have been insulin-sensitizing agent as thiazolidinediones.

Key words: Nonalcoholic fatty liver disease. Nonalcoholic steatohepatitis. Cirrhosis. Oxidative stress. Cytokines.

INTRODUCCIÓN

La primera definición de esteatohepatitis no alcohólica fue realizada por Ludwig en 1980⁽¹⁾. Éste era un proceso caracterizado por cambios histológicos hepáticos superponibles a los de la hepatitis alcohólica, pero que se observaban en individuos que no consumían alcohol.

En la actualidad, se prefiere el concepto designado por la expresión “enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica”. Este proceso abarca desde la esteatosis hepática simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica y las formas terminales de enfermedad hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular⁽²⁾.

La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica no debe ser considerada como un proceso benigno, ya que puede progresar a formas terminales de enfermedad hepática. Por este motivo, ha de admitirse como un problema de salud pública.

EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera incidencia y prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica es desconocida. Son varios los factores que contribuyen a tal desconocimiento: su evolución silente, la ausencia de un método de cribado aceptado y la necesidad de procedimientos invasivos para establecer un diagnóstico certero.

Los estudios epidemiológicos se han efectuado en subpoblaciones seleccionadas de pacientes (obesos, diabéticos, cirugía bariátrica) o bien en la población general. Lo más habitual es utilizar técnicas de diagnóstico por imagen, más en concreto la ecografía. Este tipo de exploración resulta útil en el estudio de la esteatosis, pero es muy limitado para definir la esteatohepatitis. Otros estudios se basan en los hallazgos de necropsias de individuos ingresados en instituciones sanitarias o víctimas de accidentes. En otros casos, se estudian las alteraciones de las enzimas hepáticas. Algunos son efectuados en poblaciones

étnicas con patrones alimentarios particulares. En definitiva, son estudios poco homogéneos y no exentos de sesgos.

En términos generales se estima que la prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica es del 16 al 24% y de la esteatohepatitis no alcohólica del 2 al 3% de la población adulta⁽³⁻⁷⁾. Estas cifras pueden ser mayores si se tiene en cuenta el incremento de obesidad y de diabetes de tipo 2 a nivel mundial.

En nuestro país no hay unas cifras definidas. La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)⁽⁸⁾ estima que la prevalencia de obesidad (IMC > 30) es del 14,5% y del sobrepeso (IMC: 25-29,9), del 39%. El 10% de la población española padecería diabetes de tipo 2⁽⁹⁾. De estos dos estudios se puede deducir que la prevalencia de enfermedad por depósito de grasa no alcohólica en nuestro país estaría dentro del rango de la población mundial.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica ocurre tanto en niños como en adultos^(10,11,12). Los niños son generalmente diagnosticados alrededor de los 12 años de edad, mientras que los adultos, típicamente, entre los 40 y 50 años de edad⁽¹³⁾.

Aunque datos previos hacían referencia a una mayor prevalencia en mujeres^(14,15), otros más recientes sugieren una predominancia en varones^(16,17). Sin embargo, parece ser que las mujeres tienen mayor riesgo de progresión a estadios avanzados de la enfermedad⁽¹⁸⁾.

El grupo de edad con mayor proporción de afectados es el de los 40-49 años. En este grupo de edad no parecen existir diferencias significativas entre los sexos femenino y masculino. Con respecto al origen étnico, según estudios llevados a cabo en los Estados Unidos, es más frecuente entre hispanos, nativos americanos y asiáticos que entre los caucásicos y afro-americanos⁽¹⁹⁾.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica tiene etiología multifactorial (Tabla 1). De todos ellos, el factor más constante es la resistencia a la insulina y, debido a que está muy relacionada con las entidades del síndrome metabólico, se ha sugerido que esta entidad es, en realidad, la manifestación hepática de tal síndrome⁽²⁰⁾. El mayor o menor grado de resistencia a la insulina estará en correlación con el grado más o menos avanzado de la enfermedad hepática grasa no alcohólica^(21,22).

La patogenia de esta enfermedad sólo se conoce parcialmente. Los mecanismos aún están en fase de investigación, cuando no de hipótesis. Nadie duda del papel primordial que juegan los factores ambientales, como la vida sedentaria, la alimentación hipercalórica y pobre en antioxidantes y ácidos grasos omega 3. Pero es muy probable que existan otros factores individuales que, en un contexto genético adecuado, incidan en la gravedad y, por tanto, la historia natural de esta enfermedad.

Tabla 1. **ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA**

PRIMARIA

Síndrome metabólico

Obesidad
Diabetes de tipo 2
Hipertrigliceridemia
Hipertensión arterial

SECUNDARIA

1. Trastornos metabólicos adquiridos:

- Pérdida de peso intensa
- Ayuno/dieta
- Procedimientos quirúrgicos
 - Derivación intestinal
 - Resección extensa de intestino delgado
 - Gastroplastia
- Nutrición parenteral

2. Trastornos metabólicos congénitos/hereditarios:

- Lipodistrofia/atrofia
- Glucogenosis
- Tirosinemia
- Abeta/hipobeta-lipoproteinemia
- Homocistinuria
- Enfermedad de Weber-Christian

3. Fármacos:

- Aminosalicilatos
- Diltiazem
- Glucocorticoides
- Tamoxifeno
- Amiodarona
- Espironolactona
- Metotrexato
- Terapia antirretroviral
- Cloroquina
- Estrógenos
- Sulfasalazina

4. Tóxicos:

- Fosforados
- Petroquímicos
- Toxina de *B. cereus*

5. Miscelánea:

- Diverticulosis intestinal con sobrecrecimiento bacteriano
- Enfermedad celíaca
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndrome del aceite tóxico

Existen diferentes factores con capacidad lesiva: resistencia a la insulina, alteraciones del metabolismo de los lípidos, producción excesiva de radicales libres y de especies reactivas del oxígeno, depleción del ATP mitocondrial, activación de las células estrelladas y producción anómala de citocinas. Todos ellos, de una forma sinérgica, ocasionan un depósito hepático de grasa, hepatonecrosis y fibrosis en un intento regenerador⁽²³⁻²⁵⁾.

La teoría de Day y James⁽²⁶⁾ del *doble impacto* fue propuesta en 1998. En ella, la resistencia periférica a la insuli-

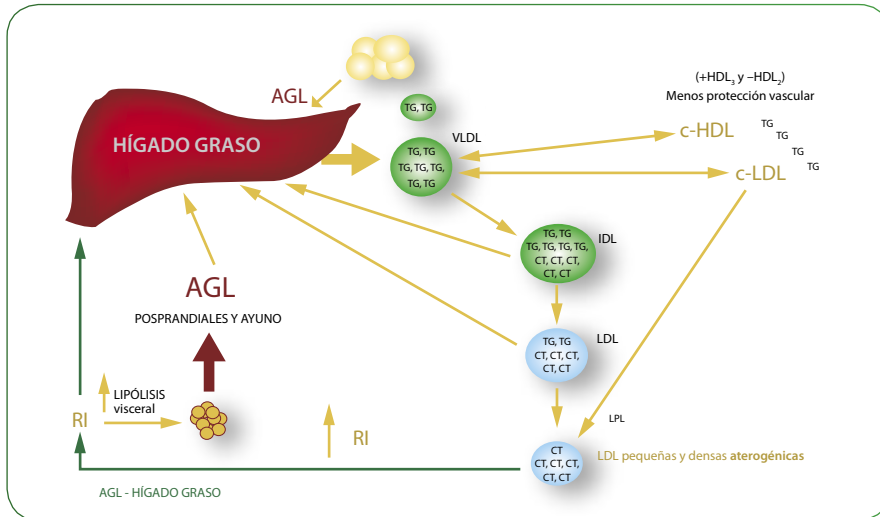


Figura 1. Teoría del doble impacto: en el primer impacto, la resistencia a la acción de la insulina provocará el acúmulo de ácidos grasos libres y, con ello, la esteatosis simple. AGL: ácidos grasos libres; c-HDL: colesterol ligado a proteínas HDL; c-LDL: colesterol ligado a proteínas LDL; CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de densidad alta; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de densidad baja; LPL: lipoproteína lipasa; RI: resistencia a la acción de la insulina; TG: triglicéridos; VLDL (N): niveles normales en plasma de lipoproteínas de densidad muy baja; VLDL (R): receptores de lipoproteínas de baja densidad.

perpetuación de las células estrelladas hepáticas. Una eventual carcinogénesis sería el *cuarto impacto*, que explicaría la asociación entre carcinoma hepatocelular y cirrosis hepática de origen graso⁽²⁸⁻³⁰⁾.

HISTOLOGÍA Y EVOLUCIÓN

La historia natural de la enfermedad hepática grasa no alcohólica es aún poco conocida. La mayoría de los estudios son retrospectivos, el tiempo de seguimiento es escaso, o adolecen de criterios homogéneos para definir los diferentes estadios de la enfermedad.

El grado de lesión histológica en el momento del diagnóstico parece ser el factor primordial a la hora de establecer un pronóstico. Un estudio⁽²⁴⁾ que revisó los hallazgos de 673 biopsias, al momento del diagnóstico, concluyó que el 66% de los pacientes ya presentaban algún grado

na o *primer impacto* ocasiona el depósito de grasa en el hígado, constituyendo el estadio inicial o esteatosis simple (Figura 1). El estrés oxidativo, *segundo impacto*, superaría los mecanismos de defensa celular. Se iniciarían vías que favorecen la apoptosis celular y los mecanismos proinflamatorios, produciéndose esteatohepatitis. En esta segunda fase, tanto la peroxidación lipídica como el daño hepático y la fibrosis pueden estar influidos por diversos factores, como la inducción del citocromo P450 2E1 (CYP 2E1), la endotoxina, el hierro, la disfunción de las células de Kupffer y cambios mitocondriales y de la homeostasis del ATP⁽¹¹⁾ (Figura 2).

En otra teoría, Diehl⁽²⁷⁾ establece un tercer impacto o fibrogénesis gracias a la activación y

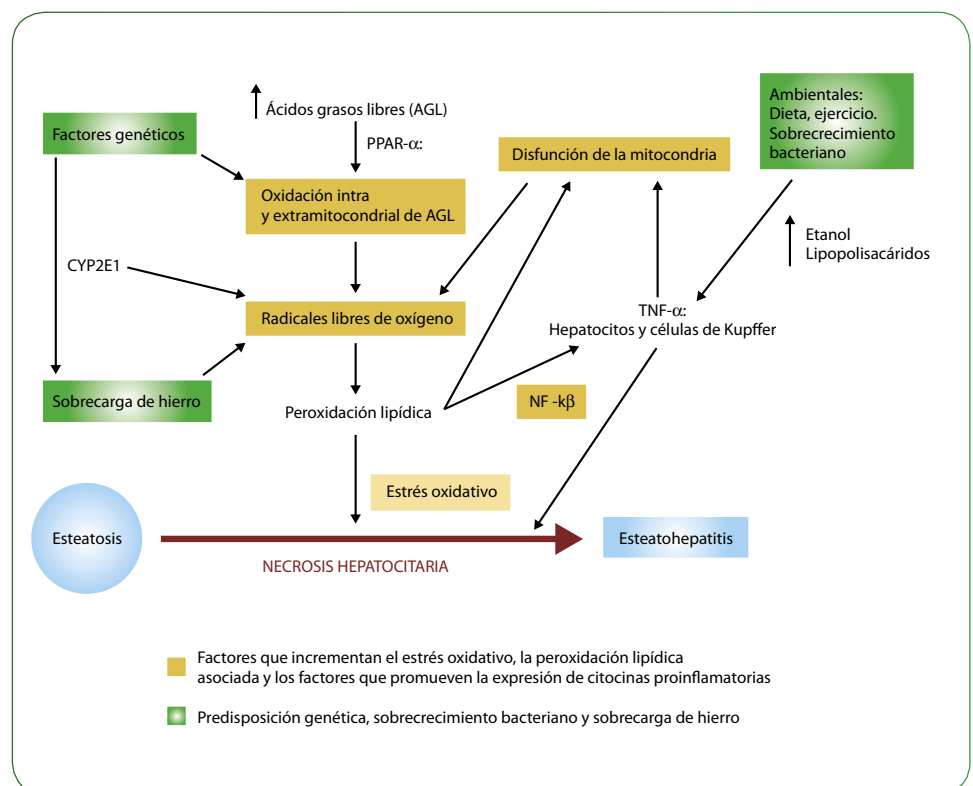


Figura 2. Teoría del doble impacto: segundo impacto responsable de la necrosis hepatocitaria.

de fibrosis, un 25% presentaban fibrosis avanzada y un 14% tenían cirrosis.

En el seguimiento de 420 pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica⁽³¹⁾, durante una media de 7,6 años, se observó que la mortalidad global fue superior a la esperada para el resto de la población. La mortalidad por causas hepáticas fue la tercera causa, tras las neoplasias malignas no hepáticas y la cardiopatía isquémica. En la población general supuso la decimotercera causa. La mortalidad de causa hepática fue del 0%, 8% y 33% en los sujetos con esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis, respectivamente. La edad, la presencia de diabetes de tipo 2 y de cirrosis fueron los factores con mayor relevancia estadística para mortalidad en el análisis multivariante.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Como en muchos otros tipos de enfermedad hepática crónica, la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico, tal y como se observó en estudios transversales. Cuando se presentan los síntomas, éstos suelen ser inespecíficos. La astenia es el más frecuente y no guarda relación con la gravedad del proceso. Suelen presentarse molestias en el hipocondrio derecho, sin un patrón característico. Una pequeña proporción de pacientes experimentan síntomas que indican una enfermedad hepática más severa, y pueden presentar prurito, anorexia y náuseas.

No hay signos patognomónicos de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. La obesidad es el hallazgo más común en la exploración física, hasta en el 70% de los casos. Se ha propuesto que el perímetro de la circunferencia abdominal o el índice cintura-cadera, los cuales reflejan obesidad central, sean los que más se relacionen con la enfermedad hepática grasa no alcohólica, incluso con un peso normal. El signo más frecuente de la enfermedad hepática es la hepatomegalia, dato referido hasta en un 50% de los pacientes en diferentes estudios^(4,6,7,32). Las arañas vasculares, el eritema palmar, la esplenomegalia o la distensión abdominal sólo se observan en situaciones muy evolucionadas.

La mayoría, hasta el 90%, de los enfermos con enfermedad hepática grasa no alcohólica, presentan un aumento del nivel sérico de transaminasas. La cuantía de la elevación suele ser 2-3 veces el nivel de referencia⁽³³⁾. La intensidad de la elevación no guarda ninguna relación con el estadio o fase histológica de la enfermedad^(34,35). Incluso algunos pacientes pueden tener unos niveles normales o sólo elevaciones intermitentes de transaminasas. Ésta puede ser la única alteración bioquímica

ca y no es extraño observar incrementos de la gamma-glutamiltanspeptidasa y de la fosfatasa alcalina.

El 60-70% de los enfermos presentan cifras alteradas de la glucemia^(4,7). El estudio de la resistencia a la insulina se utiliza en ensayos clínicos para valorar la respuesta a diferentes opciones terapéuticas. En la práctica clínica el método más aconsejable es el modelo HOMA (Homeostasis Model Assessment)⁽³⁶⁻³⁸⁾.

La hipertrigliceridemia está presente en una proporción variable. Es más propia de la edad pediátrica^(10,12).

No hay nada definido sobre la elevación de los índices de hierro sérico y hepático, existiendo multitud de conclusiones contradictorias. La hiperferritinemia podría entenderse como una consecuencia inespecífica de la necroinflamación y como un reactante de fase aguda^(18,39).

DIAGNÓSTICO

La presencia de grasa en el hígado puede ser identificada por métodos de imagen. La ecografía muestra un aumento difuso de la ecogenicidad hepática. Es una técnica fácil, asequible, reproducible y no invasiva. De todas las técnicas de imagen, es la que tiene una mejor relación coste/beneficio. Además, permite excluir a aquellos enfermos con signos de hepatopatía crónica avanzada o de hipertensión portal. No obstante, no es capaz de precisar el grado de infiltración grasa⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. La tomografía computarizada y la resonancia magnética tienen una mayor especificidad diagnóstica; no obstante, su alto coste y su acceso limitado las convierten en procedimientos reservados para aquellos casos dudosos⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

El diagnóstico de enfermedad hepática grasa no alcohólica se establece mediante estudio histológico. La biopsia hepática percutánea, obtenida bajo control ecográfico, permite conocer el grado de inflamación y el estadio de fibrosis; es, por tanto, el "patrón oro". Sin embargo, su utilización resulta controvertida. Su mayor limitación es el error de muestra. También ha de tenerse en cuenta que esta enfermedad es, en la mayoría de los casos, asintomática y que una gran parte de los pacientes tienen formas leves. La indicación de una biopsia hepática ha de basarse en dos premisas fundamentales: excluir otras causas de hepatopatía y determinar el grado de fibrosis para establecer un pronóstico⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾.

En un intento por evitar métodos invasivos se ha investigado la utilidad de diferentes marcadores biológicos. La cuantificación sérica de la proteína C-reactiva⁽⁵¹⁾, adiponectina⁽⁵²⁾, citoqueratina 18 (CK-18)⁽⁵³⁾ y ácido hialurónico⁽⁵⁴⁾ han resultado útiles, pero su validación aún no ha sido resuelta.

La elastografía de transición es una técnica diagnóstica no invasiva que utiliza vibración de baja frecuencia y ultrasonidos para determinar la elasticidad hepática. El FibroScan mide la propagación y velocidad de la onda elástica expresada en kilopascuales (kPa). Esta velocidad se relaciona con el grado de fibrosis del hígado. Su utilidad ha sido bien demostrada en el estudio de la hepatopatía por virus C⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Recientes estudios han puesto de manifiesto su posible utilidad en el diagnóstico no invasivo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾.

Con el fin de mejorar la aproximación diagnóstica de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, se han diseñado varios índices que agrupan pruebas de laboratorio. Destacan por su sensibilidad y especificidad el FibroTest-FibroSURE⁽⁵⁸⁾, el Nashtest⁽⁶²⁾ y el propuesto por el grupo de la Clínica Mayo⁽⁶³⁾. Sin embargo, ninguno de ellos ha sido validado con carácter prospectivo y se desconoce su utilidad para valorar la progresión de la enfermedad.

En la **Tabla 2** se define el patrón de paciente con enfermedad hepática grasa no alcohólica con mayor riesgo de evolucionar a estadios avanzados de fibrosis hepática.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son enlentecer la progresión de la enfermedad hepática grasa no alcohólica a formas más severas y prevenir las enfermedades y la mortalidad relacionada con el hígado. No existe un tratamiento específico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. La mayoría de las estrategias terapéuticas son empíricas y van orientadas a controlar los factores de riesgo y las entidades clínicas asociadas. Algunos de los fármacos utilizados tienen la misión de evitar, retrasar o enlentecer algunos fenómenos conocidos, responsables de la progresión de esta enfermedad. En la **Tabla 3** se detallan las posibilidades terapéuticas.

La modificación del estilo de vida es el primer eslabón en el tratamiento del sobrepeso. El objetivo es reducir entre un 5 y 10% el peso corporal en 6-12 meses y a un ritmo de 0,5-1 kg por semana. A este fin se instaurará una dieta con una reducción de 500-1.000 kcal/día y se recomendará la realización diaria de actividad física moderada. La evidencia científica ha demostrado que las dietas ricas en grasa saturada y colesterol y pobres en grasa mono y poliinsaturada se correlacionan con baja sensibilidad a la insulina, con altos niveles de triglicéridos, y con otros aspectos del síndrome metabólico. La asociación dieta y ejercicio físico disminuye de forma significativa los niveles de transaminasas, reduce la presión arterial, mejora la tolerancia a la glucosa y brinda un adecuado perfil lipídico⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾.

Tabla 2. FACTORES DE RIESGO DE PROGRESIÓN A FIBROSIS

- Edad superior a 45 años
- Sexo femenino
- Índice de masa corporal > 30
- Cociente AST/ALT > 1
- Comorbilidad:
 - Hipertensión arterial
 - Hipertrigliceridemia
- Historia familiar de esteatohepatitis no alcohólica o de cirrosis criptogénica

Tabla 3. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA EHDGNA

1. Medidas generales:

- Prohibir la ingesta de bebidas alcohólicas
- Evitar consumo de fármacos hepatotóxicos
- Evitar la exposición a tóxicos ambientales

2. Tratamiento de las enfermedades asociadas:

- 2.1. Tratamiento de la obesidad:
 - Medidas dietéticas
 - Ejercicio físico
 - Fármacos:
 - Orlistat
 - Fentermina
 - Rimonabant
 - Sibutramina
 - Tratamiento quirúrgico
- 2.2. Tratamiento de la diabetes
- 2.3. Tratamiento de la dislipemia

3. Terapia específica

- 3.1. Incrementar la sensibilidad a la insulina:
 - Biguanidas:
 - Metformina
 - Tiazolidindionas:
 - Pioglitazona
 - Rosiglitazona
- 3.2. Hepatoprotectores y antioxidantes:
 - Ácido ursodesoxicólico
 - Inhibidores del TNF- α
 - Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
 - Vitamina C y E
 - Betaína
 - N-acetilcisteína

4. Trasplante ortotópico de hígado

El uso de fármacos en la obesidad está indicado cuando el índice de masa corporal es de 30 o más por exceso, o de 27 o menos por defecto, con comorbilidad asociada. El orlistat es un inhibidor covalente irreversible de la lipasa intestinal. La administración de 60-120 mg antes de cada comida ha demostrado su utilidad para disminuir el peso corporal, normalizar el nivel de transaminasas y mejorar la actividad inflamatoria y la fibrosis^(68,69). La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina que aumenta la sensación de saciedad. En un metaanálisis⁽⁷⁰⁾ se concluye que tanto el orlistat como la sibutramina ocasionan una reducción similar de peso, normalización de transaminasas y mejora de la esteatosis. No obstante, se desconocen sus efectos a largo plazo. La fentermina es un inhibidor de la recaptación adrenérgica que disminuye la ingesta y aumenta el gasto energético basal. Su uso está contraindicado en pacientes con patología cardiovascular ya que ocasiona taquicardia e hipertensión arterial⁽⁷¹⁾. El rimonabant es un inhibidor selectivo del receptor 1 de los cannabinoides que ha demostrado su utilidad en la enfermedad hepática grasa no alcohólica^(72,73); no obstante, recientemente la Agencia Europea del Medicamento ha recomendado que se suspenda el proceso de autorización del producto, al considerar que los riesgos superan a sus beneficios.

El tratamiento quirúrgico de la obesidad, la cirugía bariátrica, tiene como finalidad mejorar la calidad de vida del paciente mediante la reducción del exceso de peso. Las técnicas pueden dividirse en **simples** (se limita el volumen gástrico sin derivación intestinal asociada) o **complejas** (a la anterior se une la realización de una derivación intestinal). En las primeras se pierde peso por limitar la cantidad de ingesta, en las segundas se suma el efecto de la malabsorción. Han de reservarse para pacientes con un IMC > 40 o ≥ 35 con comorbilidad y fracaso del tratamiento farmacológico, en edades comprendidas entre los 18 y 65 años y en sujetos sin trastornos endocrinos, psiquiátricos o con drogodependencias⁽⁷⁴⁾. Diferentes estudios han demostrado su utilidad en la pérdida de peso y en el control de las patologías asociadas a la obesidad⁽⁷⁵⁾. A nivel hepático se ha constatado una mejoría de la esteatosis, de la actividad inflamatoria y del estadio de la fibrosis, después de diferentes procedimientos de cirugía bariátrica⁽⁷⁶⁻⁸⁰⁾.

El uso de agentes hipolipemiantes en la enfermedad hepática grasa no alcohólica es controvertido y aún no está bien definido. Se han utilizado fibratos⁽⁸¹⁾, gemfibrozilo⁽⁸²⁾, atorvastatina^(83,84) y pravastatina⁽⁸⁵⁾ con resultados dispares. El mayor factor limitante para el uso de las estatinas es su potencial toxicidad hepática. Los resultados obtenidos en 22 pacientes⁽⁸⁴⁾ y las recientes conclusiones de un estudio⁽⁸⁶⁾, donde se observa una clara mejoría de la histología hepática tras una media de

seguimiento de 10-16 años, convierten a las estatinas en fármacos útiles en la enfermedad hepática por depósito de grasa.

La asociación entre la esteatosis hepática y la resistencia a la insulina es incuestionable, por lo que los fármacos que mejoran la resistencia a la insulina podrían resultar útiles en el control de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. La metformina, una biguanida que actúa a nivel mitocondrial, reduce la producción hepática de glucosa, disminuye la hiperinsulinemia y mejora la resistencia a la insulina. Existen diferentes estudios con metformina sola⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾ o asociada a vitamina E⁽⁹⁰⁾, donde hay una mejoría de la resistencia a la insulina y de los niveles séricos de transaminasas. Sin embargo, se carece de información sobre sus efectos en la histología hepática. Se hacen necesarios más estudios para recomendar su uso.

Las tiazolidinedionas aumentan la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético, tejido adiposo e hígado, al actuar como agonistas selectivos de los PPAR- γ . Su efecto beneficioso se basa en el incremento de la lipogénesis en el tejido graso y la modificación de los niveles circulantes de ácidos grasos libres y de adipocinas. De esta forma, se aprecia mejoría de los parámetros metabólicos, aunque suele acompañarse de una leve elevación de peso; por este motivo, se asocia metformina. La troglitazona tuvo que ser retirada por su hepatotoxicidad. La pioglitazona incrementó los niveles de adiponectina, que se asoció con disminución de la actividad histológica en 18 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica⁽⁹¹⁾. En otro estudio⁽⁹²⁾, la pioglitazona se administró a enfermos no diabéticos con esteatohepatitis no alcohólica, a una dosis de 30 mg/día durante 48 semanas. La histología (grado de esteatosis, cuantificación de hialina de Mallory y grado necroinflamatorio) mejoró de forma significativa en el 66% de los sujetos. Resultados similares se han observado al administrarla en dosis de 45 mg/día durante 6 meses⁽⁹³⁾ o en asociación con vitamina E⁽⁹⁴⁾. La troglitazona⁽⁹⁵⁾ ha sido estudiada sin observar mejoría histológica. También se ha demostrado la utilidad de la rosiglitazona para disminuir los niveles séricos de transaminasas y mejorar los parámetros histológicos⁽⁹⁶⁾.

La hepatotoxicidad es la limitación fundamental para el uso de estos fármacos. La inducción de insuficiencia cardiaca subclínica es otro efecto colateral a tener en cuenta. Además, al conllevar un incremento del peso corporal, su uso debe ser restringido a la espera de estudios controlados que aporten suficiente información para indicar su uso generalizado en la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Aunque valorado como citoprotector hepático en la enfermedad hepática grasa no alcohólica⁽⁹⁷⁾, el ácido ursodeoxicólico no mostró ningún efecto beneficioso frente a placebo y, por tanto, su indicación no está justificada.

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa como la pentoxifilina han sido evaluados en dos estudios^(98,99), con resultados beneficiosos en la histología, sobre todo en mujeres; no obstante, se observaron importantes efectos secundarios gastrointestinales que obligaron a suspender el tratamiento.

La vitamina C y la vitamina E tienen un efecto protector frente al daño celular producido por los radicales libres. Otras acciones beneficiosas son inhibir la expresión intrahepática del TNF-beta, la activación de las células estrelladas hepáticas y la producción leucocitaria de citocinas. Varios estudios, tanto en niños como en adultos⁽¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁾, han demostrado su efecto beneficioso. No obstante, un metaanálisis⁽¹⁰²⁾ desaconseja el tratamiento a largo plazo con dosis superiores a las 400 UI/día de vitamina E, fuera de estrictos estudios controlados, al observar un incremento de la mortalidad global entre sus consumidores.

La S-adenosilmetionina se sintetiza en el hígado y participa en reacciones de transmetilación y transulfuración, en la síntesis proteica y homeostasis lipídica. Su uso clínico ha resultado beneficioso en la esteatosis alcohólica. Su asociación con la dilinoleoilfosfatidilcolina o con otros estimuladores de la producción de glutatión abre nuevas expectativas terapéuticas.

La betaína es un metabolito de la colina que tiene la propiedad de incrementar los niveles de S-adenosilmetionina. Posee, por tanto, un efecto citoprotector. En un estudio piloto⁽¹⁰³⁾ se demostró su beneficio al mejorar la lesión histológica de los enfermos con esteatohepatitis no alcohólica. El estudio con mayor número de pacientes, comparado con placebo, carece de resultados histológicos⁽¹⁰⁴⁾. La recomendación de su uso es incierta.

La administración de 1, 2 g/día de N-acetilcisteína indujo mejoría de los niveles de transaminasas⁽¹⁰⁵⁾. Estos datos no fueron corroborados en un estudio posterior⁽¹⁰⁶⁾.

Se han estudiado otras sustancias como la melatonina⁽¹⁰⁷⁾, por su capacidad para inducir la síntesis de antioxidantes naturales, o el losartán, un antagonista de los receptores de la angiotensina II con capacidad para inhibir la proliferación de las células estrelladas hepáticas. Su utilidad en la esteatohepatitis no alcohólica ha sido valorada en un pequeño grupo de pacientes con buenos resultados⁽¹⁰⁸⁾. La administración oral de ácido fólico no se ha demostrado útil en la enfermedad hepática grasa no alcohólica⁽¹⁰⁹⁾.

La depleción de hierro sérico mediante flebotomías se ha considerado una posibilidad terapéutica; no obstante, no hay evidencias de su efecto positivo sobre la inflamación y la fibrosis.

La inhibición enzimática de las acetil-CoA carboxilasas 1 y 2 por oligonucleótidos antisentido reduce los niveles de malo-

nil-CoA, metabolito que regula la síntesis de grasa y la oxidación mitocondrial de ácidos grasos. Se ha observado una clara disminución de los lípidos hepáticos y mayor sensibilidad a la acción de la insulina⁽¹¹⁰⁾.

La administración del activador de la lipoproteína lipasa disminuye de forma significativa la peroxidación lipídica en un modelo experimental y abre la puerta a una opción de tratamiento⁽¹¹¹⁾.

Si la enfermedad hepática grasa no alcohólica evoluciona hacia una cirrosis hepática, se hace necesario efectuar los estudios oportunos para evidenciar el grado y repercusión de las complicaciones. Asimismo, se recomienda iniciar un programa de diagnóstico temprano de hepatocarcinoma.

Las indicaciones de trasplante hepático no difieren de las de otras hepatopatías. Se estima que la enfermedad hepática grasa no alcohólica puede representar hasta el 8% de las indicaciones globales de trasplante hepático⁽¹¹²⁻¹¹⁵⁾. Es muy probable que este porcentaje se incremente de forma sustancial en las próximas décadas, al correlacionarse con el progresivo aumento de la obesidad.

La evaluación para trasplante de un enfermo con enfermedad hepática grasa no alcohólica debe ser muy exhaustiva. Conviene señalar la frecuente asociación con patologías de elevado riesgo cardiovascular⁽¹¹⁴⁾. Se ha documentado la recidiva de la enfermedad primaria tras el trasplante^(116,117). A ello colaboraría la administración de corticoides e inmunosupresores, en especial de los anticalcineurínicos. No hay estudios controlados que aporten información precisa sobre la supervivencia de estos enfermos tras el trasplante.

CONCLUSIONES

Los avances de los últimos años han permitido conocer mejor los mecanismos patogénicos de esta enfermedad. Su prevalencia es motivo de preocupación y puede ser considerada un auténtico problema de salud, en especial por la comorbilidad asociada. Los métodos de diagnóstico no invasivos dan una información relativa, siendo aún la biopsia hepática la técnica que permite establecer un diagnóstico de certeza.

En la actualidad, en tanto no se disponga de suficientes evidencias, se deben reservar los fármacos para estudios controlados o en casos muy seleccionados. La modificación del estilo de vida, una dieta adecuada y la práctica diaria de una actividad física moderada constituyen el pilar básico del tratamiento. Cuando esto falle, se sopesará el uso de fármacos o la cirugía. Si la enfermedad progresa a la cirrosis, se han de diagnosticar sus complicaciones y, en su caso, se indicará el trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
2. Farrell GC, George J, Hall P, McCullough AJ (eds). *Fatty liver disease: NASH and related disorders*. Malden, MA: Blackwell Publishing, 2005: 1-319.
3. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a 'normal' population: examination of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 593-9.
4. Bellentani S, Saccoccio G, Masatti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-7.
5. Del Gaudio A, Boschi L, DelGaudio GA, Mastrangel L, Munars D. Liver damage in obese persons. *Obes Surg* 2001; 11: 254-7.
6. 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: 1387-95.
7. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005; 22: 1141-5.
8. Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J; Grupo Colaborativo para el Estudio de la Obesidad en España. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin* 2003; 120: 608-12.
9. Castell C, Tresseras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Prac* 1999; 43: 33-40.
10. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and Turing follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1428-32.
11. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2002-9.
12. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RT. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000; 173: 476-9.
13. Harrison SA, Diehl AM. Fat and the liver: a molecular overview. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13: 3-16.
14. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 39 patients. *Hum Pathol* 1989; 20: 594-8.
15. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
16. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-23.
17. Harrison SA, Hayashi P. Clinical factors associated with fibrosis in 102 patients with nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Hepatology* 2002; 36: 412.
18. Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, McDonald D, Kench J, Liddle C, et al. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology* 2002; 36: 142-9.
19. 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: 1387-95.
20. Crespo J. Síndrome metabólico, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis criptogénica. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97 (Supl. II): 1-3.
21. Marceau P, Iron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513-7.
22. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-5.
23. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
24. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 16: 1221-31.
25. Wanless IR, Shiota K. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 99-106.
26. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
27. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 303-6.
28. Shimada M, Hashimoto E, Tani M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 154-60.

29. Davila J, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005; 54: 533-9.
30. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology* 2005; 42: 5-13.
31. 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: 113-21.
32. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53: 413-9.
33. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Kahn SE, Lee SP. Contribution of metabolic factors to alanine aminotransferase activity in persons with other causes of liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 627-35.
34. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-13.
35. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Maeshiro T, Miyagi S, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 255-9.
36. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35: 367-72.
37. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-23.
38. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Maccioni D, et al. Non-alcoholic fatty liver syndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1115-7.
39. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni CA, Boparai N, O'Neill R, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999; 30: 847-50.
40. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cok MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; 43: 26-31.
41. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.
42. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14: 635-7.
43. Ataseven H, Yildirim MH, Yalniz M, Bahcecioglu IH, Celebi S, Ozercan IH. The value of ultrasonography and computerized tomograph in estimating the histopathological severity of nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 221-5.
44. Mitchell DG. Focal manifestations of diffuse liver disease at MR imaging. *Radiology* 1992; 185: 1-11.
45. Szczepaniak LS, Nurnberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E462-8.
46. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
47. 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: 1898-906.
48. Mendler MH, Kanel G, Govindarajan S. Proposal for a histological scoring and grading system for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 294-304.
49. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 539-43.
50. Friedman LS. Controversies in liver biopsy: who, where, when, how, why? *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 30-6.
51. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Maeshiro T, Miyagi S, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 255-9.
52. Musso G, Gambino R, Biroli G, Carello M, Fagà E, Pacini E, et al. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2438-46.
53. Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, López AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006; 44: 27-33.
54. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 779-86.

55. Mendoza J, Gómez-Domínguez E, Moreno-Otero R. Elastografía de transición (Fibroscan), un nuevo método no invasivo en la valoración de la fibrosis hepática. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 220-1.
56. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon Sylvain, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Med & Biol* 2003; 29: 1705-13.
57. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Se Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2005; 128: 343-50.
58. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, et al. LIDO study group, CYTOL study group. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 6.
59. Rockey DC. Noninvasive assessment of liver fibrosis and portal hipertension with transient elastography. *Gastroenterology* 2008; 34: 8-14.
60. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40: 371-8.
61. Kim KM, Choi WB, Park SH, Yu E, Lee SG, Lim YS, et al. Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors. *J Gastroenterol* 2007; 42: 382-8.
62. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Messous D, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. LIDO Study Group; CYTOL study group. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcohol steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 34.
63. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-54.
64. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
65. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103-7.
66. Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1072-81.
67. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647-54.
68. Kelley DE, Kuller LH, McKolanis TM, Harper P, Mancino J, Kalhan S. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 33-40.
69. Hussein O, Grosovski M, Schlesinger S, Szvalb S, Assy N. Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2512-9.
70. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterbum D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 532-46.
71. Kaplan LM. Pharmacological therapies for obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 91-1004.
72. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S; for the RIO Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1-receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: a 1-year experience from the RIO-Europe Study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
73. Banasch M, Goetze O, Schmidt WE, Meier JJ. Rimonabant as a novel therapeutic option for nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Inter* 2007; 27: 1152-5.
74. Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvadó J, Pujol J, et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes* 2004; 4: 223-49.
75. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-37.
76. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647-54.
77. Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Simard S, Marceau P. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004; 135: 48-58.
78. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinskas AM, Barinas-Mitchell E, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 2005; 242: 610-7.

79. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, Patterson B, Grant L, Feirt N, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1564-72.
80. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery 2006; 101: 368-73.
81. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-7.
82. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
83. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713-8.
84. Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Montea-gudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. Pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, nonalcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1643-7.
85. Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004; 174: 193-6.
86. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007; 47: 135-41.
87. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-4.
88. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537-44.
89. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-8.
90. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-90.
91. Lutchman G, Promrat K, Kleiner D, Heller T, Ghany MG, Yanovski JA, et al. Changes in serum adipokine levels during pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis: relationship to histological improvement. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1048-52.
92. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-96.
93. Belfort, R, Harrison, SA, Brown, K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-307.
94. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1107-15.
95. Caldwell SH, Hesenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 519-25.
96. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Sponseller CA, Hampton K, Bacon BR. Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 434-40.
97. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison E, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-8.
98. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2365-8.
99. Satapathy SK, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, Sarin SK. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 634-8.
100. Lavine JE. Vitamin E treatment of non-alcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 134-8.
101. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485-90.
102. Miller III ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37-46.
103. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711-7.

104. Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 722-7.
105. Gulbahar O, Karasu ZA, Ersoz G, Akarca US, Musoglu A. Treatment of nonalcoholic esteatohepatitis with N-acetylcysteine (abstract). *Gastroenterology* 2000; 118: 1444.
106. Oliveira CP, Furuya CK, Souza FJ, Mello ES, Fernández EZ, Vezozzo DC, et al. N-acetylcysteine (NAC) not improves inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Gastroenterology*; 128 (Suppl 2): A769.
107. Pan M, Song YL, Xu JM, Gan HZ. Melatonin ameliorates non-alcoholic fatty liver induced by high-fat diet in rats. *J Pineal Res* 2006; 41: 79-84.
108. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 1222-5.
109. Charatcharoenwittaya P, Levy C, Angulo P, Keach J, Jorgensen R, Lindor KD. Open-label pilot study of folic acid in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2007; 20: 220-6.
110. Savage DB, Choi CS, Samuel VT, Liu ZX, Zhang D, Wang A, et al. Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2. *J Clin Invest* 2006; 116: 817-24.
111. Cobo M, Fernández P, Crespo J. Tratamiento de la enfermedad hepática por depósito de grasa. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 229-38.
112. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 686-93.
113. Sanjeevi A, Lyden E, Sunderman B, Weseman R, Ashwathnarayan R, Mukherjee S. Outcomes of liver transplantation for cryptogenic cirrhosis: a single-center study of 71 patients. *Transplant Proc* 2003; 35: 2977-80.
114. Yu AS, Keeffe EB. NAFLD and NASH: important diseases before and after liver transplantation. *Hepatology* 2001; 34: 842-3.
115. Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001; 7: 608-14.
116. Jankowska I, Socha P, Pawlowska J, Teisseyre M, Gliwicz D, Czubkowski P, et al. Recurrence of non-alcoholic steatohepatitis after liver transplantation in a 13-yr-old boy. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 796-8.
117. Seo S, Maganti K, Khehra M, Ramsamooj R, Tsodikov A, Bowlus C, et al. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 844-7.