

Tratamiento del hígado graso no alcohólico: ¿Qué sabemos?

Juan Pablo Arab V.¹, Carolina Ramírez C.¹, Ignacio Gran Sch.¹,
Arnoldo Riquelme P.¹ y Marco Arrese J.¹

¹Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 13 de julio de 2010
Aceptado: 19 de julio de 2010

Correspondencia a:
Dr. Marco Arrese J.
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta #367
833-0024
Santiago, Chile.
Fono/Fax: 56-2-6397780
E-mail: marrese@med.puc.cl

Treatment of non-alcoholic fatty liver disease: What do we know?

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is now recognized as one of the most common liver diseases worldwide and is emerging as a frequent cause of liver-related mortality thus representing a significant health burden around the world. NAFLD is a clinical-pathological disease that has become more relevant in the recent years, resulting in a vast corpus of scientific information. Major clinical issues in management of patients with NAFLD are recognition of subjects at risk of progression towards chronic liver disease including cirrhosis as well as medical treatment of the condition with both pharmacological and non-pharmacological strategies. This article reviews currently available evidence about NAFLD management.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, treatment.

Introducción

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una entidad nosológica cuya trascendencia clínica ha sido recientemente reconocida¹. Lo anterior ha motivado un explosivo crecimiento de la información disponible sobre su epidemiología, patogenia, clínica, historia natural y tratamiento²⁻⁴. Dado que una proporción significativa de los pacientes con HGNA se encuentra en riesgo de desarrollar cirrosis, una valoración adecuada de la posibilidad de progresión y la instauración de medidas terapéuticas dirigidas a modular el daño hepático son temas críticos en el manejo clínico de estos pacientes⁵⁻⁶. El presente artículo revisa de manera general los conceptos actuales sobre el manejo del HGNA.

HGNA: Generalidades, epidemiología e historia natural

El HGNA es una entidad clínico-patológica que se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis $\geq 5\%$ de los hepatocitos), similar a lo observado en sujetos que consumen alcohol crónicamente, en ausencia de consumo significativo (menos 20-30 g de alcohol al día), infección viral hepática o drogas. La prevalencia del HGNA varía entre 5,7% y 30% de la población general, siendo actualmente la enfermedad hepática más común en países occidentales⁷⁻⁸. En Chile, un estudio con ultrasonografía

abdominal reportó una prevalencia de 22% de la población estudiada⁹. Histológicamente el HGNA presenta diversos grados de esteatosis, inflamación y fibrosis, determinando un espectro de lesiones que incluye desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cuya importancia radica en su potencial progresión a cirrosis hepática. La EHNA es considerada la forma más agresiva de la enfermedad, estimándose su prevalencia entre 5 y 6% de la población general, de los cuales entre 3 y 20% desarrollarán cirrosis y sus complicaciones en un período de 10 o más años¹⁰⁻¹¹. Un porcentaje aun desconocido desarrollará un carcinoma hepatocelular (CHC)¹². La EHNA se define por la presencia de elementos histológicos de inflamación o fibrosis en la biopsia hepática, predominantemente de las regiones centrolobulillares del acino hepático¹³. Estos cambios histológicos hepáticos son similares a los observados en sujetos con consumo crónico de alcohol¹⁴⁻¹⁵.

La compleja progresión del HGNA hacia la cirrosis aun no se comprende completamente. La cirrosis que ocurre en ausencia de etiología identificable, habiéndose descartado causa viral, alcohólica, autoinmune o secundaria a drogas, se conoce como "criptogénica". Un porcentaje de éstas corresponde a cirrosis secundarias a EHNA, que a su vez se relaciona con distintas enfermedades metabólicas^{11,16}.

Múltiples factores de riesgos han sido asociados a la presencia de HGNA. La obesidad, especialmente el fenotipo de obesidad central, la *diabetes mellitus*

tipo 2 (DM2) y los componentes del síndrome metabólico (SMET), en particular la insulino-resistencia (IR), están fuertemente asociados al HGNA, tanto en población occidental como en no-occidental^{14,17-19}. Actualmente el HGNA se considera la manifestación hepática del SMET. Por otra parte, se ha visto una significativa agregación familiar del HGNA, explicable por factores genéticos y ambientales (estilo de vida sedentario)²⁰.

Respecto de la trascendencia clínica del HGNA, es interesante destacar que estudios recientes indican que éste determina un exceso de mortalidad global respecto a la población general, con sobrerrepresentación de las causas hepáticas^{11,21-22} y que su presencia ha sido reconocida como un factor de riesgo cardiovascular independiente²³.

Manejo clínico del HGNA

El manejo clínico óptimo del HGNA debe incluir una adecuada evaluación etiológica de la enfermedad hepática y la identificación de los sujetos en riesgo de progresión hacia estadios más avanzados de enfermedad hepática. Además, la implementación de medidas terapéuticas tanto farmacológicas como no farmacológicas debería ser asumida por un equipo multidisciplinario de profesionales que trabajen coordinadamente. Debe tenerse en cuenta que si bien evitar la progresión de la enfermedad hepática es un objetivo relevante, la modificación agresiva y el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular son de importancia cardinal en esta población de pacientes. El manejo de la obesidad es de alta relevancia y la cirugía bariátrica puede ser una alternativa en pacientes seleccionados.

La identificación de individuos en riesgo de progresión puede realizarse efectivamente mediante el estudio histológico del hígado. La evaluación de la presencia de inflamación y fibrosis en una biopsia hepática (BH), revisada por un patólogo con experiencia, es clave para definir la presencia de EHNA. Ello es relevante dado que, en estudios con biopsias seriadas, el subgrupo de pacientes con esta condición es el que se encuentra en riesgo de progresión^{22,24}. Sin embargo, la BH es un procedimiento invasivo no aceptado fácilmente por pacientes y médicos. Por ello, la valoración de algunos elementos clínicos puede ser orientadora al momento de decidir si efectuar o no una biopsia o sospechar la presencia de un daño hepático establecido. Los factores predictores de la presencia de fibrosis en la BH más consistentemente reconocidos son los siguientes: edad > 50 años, obesidad (IMC > 50 kg/m²) y presencia de DM o intolerancia a la glucosa. En consecuencia, la presencia de estos factores debe orientar al clínico sobre la posibilidad de EHNA y/o fibrosis y motivar la consideración de efectuar una

BH. Sobre la base de los predictores de fibrosis en la BH se han desarrollado algunos índices que pueden calcularse con facilidad, tales como el *NAFLD fibrosis score*²⁵. Por otra parte, la utilización de biomarcadores para identificar sujetos de riesgo es también un campo en desarrollo. Por ejemplo, el empleo de marcadores séricos de apoptosis como la presencia de fragmentos de citoqueratina 18 es un área de rápido y reciente desarrollo, que permite identificar sujetos con EHNA con valores adecuados de sensibilidad y especificidad²⁶. Finalmente, el empleo de herramientas no invasivas de evaluación de la fibrosis hepática tales como la elastometría hepática, ya sea utilizando técnicas de ultrasonido o la resonancia magnética, son áreas de intenso desarrollo en el campo del HGNA^{27,28}.

1. Medidas generales no farmacológicas: cambio de estilo de vida

La principal medida que se ha propuesto está relacionada a cambios en el estilo de vida, es decir, baja de peso y cambios dietéticos asociados a un aumento de la actividad física. Esto se plantea porque el mecanismo central del HGNA estaría vinculado con la insulino-resistencia (IR). Se obtienen mejores resultados cuando se asocia a una terapia cognitivo-conductual y debe plantearse como terapia de primera línea siempre que la severidad del HGNA o EHNA lo permita²⁹⁻³¹.

La baja de peso debe ser gradual (0,5 kg/semana), ya que cambios bruscos se asocian a un mayor daño hepático. El peso objetivo debe apuntar a la pérdida de al menos un 10% del peso corporal basal^{32,33}. La dieta de los sujetos con HGNA debe ser hipocalórica, educando sobre alimentación baja en carbohidratos y grasas saturadas, evitando los alimentos enriquecidos con fructosa y privilegiando frutas y verduras. Dietas bajas en carbohidratos se han asociado a mayor reducción del contenido de triglicéridos hepáticos y de transaminasas séricas^{34,35}. Por el contrario, dietas ricas en grasas saturadas y colesterol, y deficientes en grasas poli-insaturadas, fibras y antioxidantes (vitaminas C y E) se han asociado al desarrollo de EHNA³⁶.

El ejercicio físico puede mejorar la resistencia a la insulina y modificar el contenido de grasa hepática³⁷. La actividad física debe ser cuantificada y aconsejada a todos los pacientes con HGNA. Se debe recomendar un ejercicio físico moderado a intenso (trotar o caminar) de duración mínima de 30 minutos, entre 3 a 5 veces a la semana, teniendo precaución con individuos que tengan un riesgo cardiovascular elevado⁶. La actividad física produce mejoría a nivel cardiovascular, de insulino-resistencia y de enzimas hepáticas independiente de la pérdida de peso³⁸.

2. Medicamentos insulino-sensibilizadores

El empleo de drogas insulinosensibilizadora constituye una aproximación farmacológica razonable al

Artículo de Revisión

tratamiento del HGNA dado el rol crítico de la resistencia a la insulina en el desarrollo y progresión de esta condición. La metformina y las tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona) han sido asociadas con normalización de las transaminasas en 50% de los casos, disminución de la esteatosis (evaluado por ecografía y resonancia magnética espectroscópica), una mejoría parcial de la necrosis e inflamación y, menos evidentemente, de la fibrosis a un año de seguimiento^{39,40}. Sin embargo, se ha visto también una regresión en las pruebas de función hepática a los valores pretratamiento y en la biopsia hepática al suspender la terapia^{39,41}. Adicionalmente, se han reportado efectos adversos cardiovasculares en los usuarios de tiazolidinedionas⁴². Por lo tanto, su uso debe estar reservado a pacientes que no responden a terapia de modificación de estilo de vida estándar.

Un estudio multicéntrico publicado recientemente (estudio PIVENS)⁴³ compara pioglitazona con vitamina E en 247 pacientes con diagnóstico histológico de HGNA que fueron seguidos por 96 semanas mediante biopsia post-tratamiento. En los resultados se observa una mejoría de 40% en los hallazgos histológicos, principalmente esteatosis, inflamación lobular y daño hepatocelular en ambos grupos *versus* placebo; sin embargo, el grupo de pioglitazona no alcanza valor estadísticamente significativo ($p = 0,04$). A pesar de lo anterior, se observa mejoría de la esteatohepatitis en el grupo pioglitazona en 47% ($p < 0,001$). En ambos grupos se aprecia una disminución de transaminasas, que revierten a su valor inicial al discontinuar el tratamiento.

En relación a metformina, una revisión *Cochrane* destaca una normalización de transaminasas en comparación con dieta (OR 2,83, 95% CI 1,27-6,31) y mejoría ecográfica (OR 5,25, 95% CI 1,09-25,21)⁴⁴. Sin embargo, el número de estudios incluidos es escaso debido a la presencia de problemas metodológicos en gran parte de ellos. No existen estudios controlados con suficiente poder estadístico y con evaluación seriada de la histología que demuestren la utilidad de la metformina en pacientes con HGNA. Actualmente, está en curso un estudio multicéntrico realizado por el *Non-alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Research Group*, que compara metformina y vitamina E en 173 pacientes pediátricos con HGNA seguidos por 96 semanas y con biopsia post-tratamiento (TONIC)⁴⁵.

3. Medicamentos hipolipemiantes

Los medicamentos hipolipemiantes tales como estatinas, fibratos y omega-3 se plantean como posible tratamiento para el HGNA, dada su estrecha relación con el síndrome metabólico. No existen grandes estudios multicéntricos al respecto, en pequeños estudios randomizados se observa una mejoría parcial

en las transaminasas, sin embargo, no son resultados consistentes en todos los estudios^{5,39,46,47}. Es pertinente señalar, no obstante, que el uso de estatinas se considera seguro en el escenario clínico de HGNA y que su empleo con objetivos hipolipemiantes no debe estar restringido en esta población de pacientes a la luz de sus potenciales beneficios cardiovasculares⁴⁸.

4. Medicamentos para reducir de peso

El uso de fármacos para reducir peso (sibutramina u orlistat) no ha demostrado beneficio en el hígado, independiente de la pérdida de peso, por lo tanto, deben ser usados idealmente en combinación con un programa dietético y físico para alcanzar la pérdida de peso adecuada^{49,50}.

El antagonista de receptores endocannabinoides, rimonabant, se planteó como tratamiento para el HGNA dado su efecto en disminución de la ingesta calórica y positivos efectos en modelos experimentales⁵¹. Sin embargo, dado sus potenciales efectos psiquiátricos adversos como ansiedad y depresión, el fármaco se discontinuó y retiró del mercado⁵².

5. Medicamentos anti-hipertensivos

El control de la presión arterial es deseable para reducir el riesgo cardiovascular. Además, los antagonistas del receptor de angiotensina (losartán) han demostrado un efecto metabólico favorable y una moderada mejoría en la histología hepática⁵³. Su uso se recomienda actualmente en pacientes con HGNA e hipertensión arterial hasta que exista más evidencia disponible⁵⁴.

6. Agentes citoprotectores y antioxidantes

La presencia de inflamación y de *stress* oxidativo ha impulsado a autores a evaluar el beneficio de drogas antioxidantes en el manejo del HGNA. La evidencia es contradictoria y, hasta ahora, no ha demostrado ventajas significativas respecto a la modificación del estilo de vida en la mejoría de los parámetros bioquímicos⁵.

El ácido ursodeoxicólico (AUDC) ha sido evaluado en estudios que han tenido resultados contradictorios. Actualmente no existe evidencia sólida que recomiende su uso^{55,56}.

Una revisión *Cochrane* evaluó la información disponible respecto del uso de antioxidantes y demostró una disminución en los niveles de aspartato aminotransferasa, sin cambios en otros marcadores séricos y sin información suficiente respecto de mejoría radiológica ni histológica⁵⁷.

La vitamina C y E, probadas principalmente en población pediátrica, no han demostrado claros efectos benéficos^{5,39}. Lo que sí ha tenido resultados positivos ha sido el uso de vitamina E asociado a AUDC⁵⁸.

Resultados recientemente publicados del estudio multicéntrico PIVENS, descrito previamente, arrojan una mejoría histológica en 43% de los pacientes respecto del 19% del grupo placebo ($p < 0,001$), principalmente respecto a esteatosis e inflamación lobular, sin aumento en fibrosis. Además, se observa una normalización de transaminasas, valores que vuelven a su nivel pre-tratamiento al discontinuar la terapia. No se describen diferencias en relación con efectos adversos para vitamina E⁴³.

Actualmente está en curso un estudio multicéntrico que compara vitamina E con metformina en población pediátrica (TONIC), donde se espera obtener más información respecto al uso de vitamina E en el HGNA⁴⁵.

7. Cirugía bariátrica

En obesos mórbidos la cirugía bariátrica ha reportado regresión de inflamación e infiltración de grasas hepáticas, por lo que podría considerarse como una opción en casos seleccionados⁵⁹. Sin embargo, una revisión reciente de *Cochrane* concluyó que faltan estudios que permitan recomendar el uso de cirugía bariátrica como terapia del EHNA⁶⁰; además, sus efectos a largo plazo no han sido estudiados.

8. Terapias experimentales

Otros fármacos ensayados han sido anti-TNF α , inhibidores de caspasas, pentoxifilina y ácido fólico. Los trabajos en su mayoría no son controlados e incluyen un número reducido de pacientes, lo que limita llegar a conclusiones válidas^{5-6,39,61}. Aún en investigación experimental se encuentra el potencial uso de adiponectina recombinante, que ha demostrado reversión de la esteatosis hepática experimental en ratones⁶ y de agonistas del receptor nuclear FXR (*farsenoid-x-receptor*); que se expresa en hígado, intestino y tejido adiposo, y su activación determina cambios positivos en la función excretora biliar y en la tolerancia a la glucosa⁶². Además, los agonistas de FXR han demostrado inhibir la lipogénesis⁶³ y estudios piloto sugieren un potencial terapéutico en el HGNA⁶². Finalmente, el empleo de agonistas de los receptores de hormonas tiroideas (“tiromiméticos”) ha demostrado utilidad en modelos experimentales y posee proyección en humanos^{64,65}.

Prevención

Actualmente no existen estudios específicos acerca de la prevención del HGNA. Sin embargo, es razonable recomendar un incremento en la actividad física y evitar las dietas ricas en fructosa, carbohidratos y ácidos grasos saturados^{36,38}.

Conclusión

El hígado graso no alcohólico es una entidad nosológica recientemente descrita, cuya importancia radica en el potencial riesgo de desarrollo de EHNA y cirrosis en un porcentaje de los pacientes. El manejo clínico óptimo de estos pacientes debe incluir: la identificación (mediante estudios no invasivos e invasivos como la BH) de sujetos en riesgo de progresar, o que ya hayan progresado, a fases avanzadas de enfermedad hepática; y la implementación de medidas no farmacológicas tales como una dieta balanceada y reducida en hidratos de carbono y ejercicio físico regular, apuntando a una baja de peso de al menos un 10% del peso basal. Actualmente no existe una terapia farmacológica universalmente aceptada para el tratamiento de esta entidad. Sin embargo, los resultados de estudios recientes evidencian promisorios avances respecto a mejoría histológica y hallazgos de laboratorio, con el empleo de pioglitazona y vitamina E. La reversión del efecto al suspender la terapia implicaría necesariamente tratamientos a largo plazo con estos fármacos. Por lo anterior, la selección de los pacientes debe realizarse adecuadamente valorando los riesgos, costos y beneficios de la intervención.

Agradecimientos: El presente manuscrito fue parcialmente apoyado por el proyecto Fondecyt #1080170 a MA.

Resumen

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es considerada en la actualidad como una de las enfermedades hepáticas más comunes a nivel mundial y emerge como una causa frecuente de mortalidad asociada a enfermedades hepáticas, así como un significativo impacto en los costos de salud alrededor del mundo. El HGNA es una entidad clínico-patológica que ha cobrado relevancia en los últimos años, dando origen a gran cantidad de información científica. Los aspectos clínicos más importantes del manejo de pacientes con HGNA son el reconocimiento de sujetos en riesgo de progresar a formas de enfermedad hepática más avanzadas, incluyendo la cirrosis así como el tratamiento médico de esta condición con medidas farmacológicas y no-farmacológicas. El presente artículo revisa la evidencia disponible acerca de los conceptos actuales sobre el manejo del hígado graso no alcohólico.

Palabras clave: Hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, tratamiento.

Artículo de Revisión

Referencias

- 1.- Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: S186-90.
- 2.- Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 560-78.
- 3.- Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 230-7.
- 4.- Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2007; 27: 423-33.
- 5.- Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; 49: 306-17.
- 6.- Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés D, Uribe M. Treating nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2007; 27: 1157-65.
- 7.- Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 503-22.
- 8.- Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 2-12.
- 9.- Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 2009; 29: 82-8.
- 10.- Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* 2009; 8: S4-8.
- 11.- Caldwell S, Argo C. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 162-8.
- 12.- Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51: 1820-32.
- 13.- Brunt EM. Histopathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 533-44.
- 14.- Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2005; 22: 1129-33.
- 15.- Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172: 899-905.
- 16.- Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 578-84.
- 17.- Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-10.
- 18.- Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 185-92.
- 19.- Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 299-310.
- 20.- Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1585-92.
- 21.- 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.
- 22.- Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010; 51: 373-5.
- 23.- Edens MA, Kuipers F, Stolk RP. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular disease risk markers. *Obes Rev* 2009; 10: 412-9.
- 24.- Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51: 371-9.
- 25.- 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.
- 26.- Feldstein AE, Wieckowska A, López AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50: 1072-8.
- 27.- Vizzutti F, Arena U, Nobili V, Tarquini R, Trappoliere M, Laffi G, et al. Non-invasive assessment of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009; 8: 89-94.
- 28.- Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, Nozaki Y, 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.
- 29.- Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, Marchesini G. Fatty Liver Italian Network. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach. *Hepatology* 2008; 47: 746-54.
- 30.- Neuschwander-Tetri BA. Lifestyle modification as the primary treatment of NASH. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 649-65.
- 31.- Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-9.
- 32.- Patel AA, Torres DM, Harrison SA. Effect of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 970-4.
- 33.- Rafiq N, Younossi ZM. Effects of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 427-33.
- 34.- Gasteyer C, Larsen TM, Vercruyse F, Astrup A. Effect of a dietary-induced weight loss on liver enzymes in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1141-7.
- 35.- Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C, Carter S, Mc Laughlin TL. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 1075-80.
- 36.- Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 909-16.
- 37.- Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces

- hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009; 50: 1105-12.
- 38.- St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 68-76.
- 39.- Moscatiello S, Marzocchi R, Villanova N, Bugianesi E, Marchesini G. Which treatment for nonalcoholic fatty liver disease? *Mini Rev Med Chem* 2008; 8: 767-75.
- 40.- Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 100-10.
- 41.- Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007; 46: 424-9.
- 42.- Taylor C, Hobbs FD. Type 2 diabetes, thiazolidinediones, and cardiovascular risk. *Br J Gen Pract* 2009; 59: 520-4.
- 43.- 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: 1675-85.
- 44.- Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005166.
- 45.- Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, Scheimann AO, Murray KF, Abrams SH, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. *Contemp Clin Trials* 2010; 31: 62-70.
- 46.- Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 2008; 57: 1711-8.
- 47.- Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 990-4.
- 48.- Riley P, Al Bakir M, O'Donohue J, Crook M. Prescribing statins to patients with nonalcoholic fatty liver disease: real cardiovascular benefits outweigh theoretical hepatotoxic risk. *Cardiovasc Ther* 2009; 27: 216-20.
- 49.- Neff LM, Aronne LJ. Pharmacotherapy for obesity. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 454-62.
- 50.- Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009; 49: 80-6.
- 51.- Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, Janiak P, Marini P, Ravinet-Trillou C, et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology* 2007; 46: 122-9.
- 52.- Johansson K, Neovius K, DeSantis SM, Rössner S, Neovius M. Discontinuation due to adverse events in randomized trials of orlistat, sibutramine and rimonabant: a meta-analysis. *Obes Rev* 2009; 10: 564-75.
- 53.- 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.
- 54.- Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 272-82.
- 55.- 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.
- 56.- 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: 770-8.
- 57.- Lirussi F, Azzalini L, Orando S, Orlando R, Angelico F. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24: CD004996.
- 58.- Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1537-43.
- 59.- Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1396-402.
- 60.- Chávez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutiérrez T, Méndez-Sánchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20: CD007340.
- 61.- Satapathy SK, Sakhujia 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.
- 62.- Arrese M, Karpen SJ. Nuclear receptors, inflammation, and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 473-8.
- 63.- Pellicciari R, Gioiello A, Macchiarulo A, Thomas C, Rosatelli E, Natalini B, et al. Discovery of 6alpha-ethyl-23(S)-methylcholic acid (S-EMCA, INT-777) as a potent and selective agonist for the TGR5 receptor, a novel target for obesity. *J Med Chem* 2009; 52: 7958-61.
- 64.- Cable EE, Finn PD, Stebbins JW, Hou J, Ito BR, van Poelje PD, et al. Reduction of hepatic steatosis in rats and mice after treatment with a liver-targeted thyroid hormone receptor agonist. *Hepatology* 2009; 49: 407-17.
- 65.- Arrese M. Burning hepatic fat: therapeutic potential for liver-specific thymomimetics in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 348-51.