

# Tratamiento médico de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria

Diego Moreno Sánchez

Sección de Aparato Digestivo. Hospital General de Móstoles. Móstoles. Madrid. España.

La necesidad de un tratamiento eficaz y seguro de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria es clara y urgente, en función de su alta prevalencia y potencial evolutivo. Las estrategias terapéuticas utilizadas hoy en día son, en su mayor parte, empíricas y se basan en el control de los procesos clínicos asociados (en especial, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertrigliceridemia) y en la utilización de ciertos fármacos específicos (sensibilizantes a la acción de la insulina, citoprotectores, antioxidantes y anticitocinas) que intentan contrarrestar elementos conocidos de la patogenia. Ninguna de estas medidas específicas goza de la suficiente evidencia científica para recomendar su uso en la práctica clínica diaria. Es imprescindible que unamos nuestros esfuerzos en redes de investigación coordinadas para definir con precisión, y lo antes posible, el mejor tratamiento y el momento idóneo para su inicio.

*Palabras clave:* Hepatopatía grasa no alcohólica. Esteatohepatitis no alcohólica. Hígado graso. Síndrome metabólico. Resistencia a la insulina.

Medical management of primary nonalcoholic fatty liver disease

The need for an effective and safe medical treatment of nonalcoholic fatty liver disease is urgent due to its high prevalence and progressive character. At the moment, therapeutic strategies are largely empirical and based on the control of associated clinical conditions (especially obesity, type 2 diabetes mellitus, and hypertriglyceridemia) and the use of some specific drugs (insulin sensitizing agents, cytoprotectives, antioxidants, and anticytokines) as an attempt to counteract known elements of the pathogenesis. None of these specific measures have been found to display enough evidence to recommend their clinical use. It is indispensable to join efforts in coordinated networks to define, as soon as possible, the best treatment and the best time to start it.

*Key words:* Nonalcoholic fatty liver disease. Nonalcoholic steatohepatitis. Fatty liver. Metabolic syndrome. Insulin resistance.

La hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA) es un espectro clinicopatológico que comprende desde la esteatosis hepática simple hasta la cirrosis grasa establecida y que se desarrolla en individuos sin hábito alcohólico<sup>1-5</sup>. Aunque no es una diferenciación de aceptación unánime, conviene separar la HGNA primaria, esto es, en la que no hay factores etiológicos aparentes, de la HGNA secundaria, en la que sí es posible individualizar un factor causante<sup>6</sup>, como ciertos cuadros metabólicos congénitos y adquiridos, la cirugía bariátrica o diversos fármacos y tóxicos. Parece bien establecido<sup>7</sup> que la HGNA primaria es la manifestación hepática del llamado síndrome X o metabólico, que engloba, al menos, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial. Se trata de una hepatopatía de evidente potencial evolutivo<sup>8,9</sup>, con alta prevalencia (16-24%

de la población adulta de países desarrollados)<sup>10</sup> y de tendencia creciente<sup>5</sup> de forma paralela al incesante aumento de la obesidad<sup>11</sup>; hoy día ya se considera la enfermedad hepática más frecuente en países industrializados<sup>5,10</sup>. Por ello, la necesidad de un tratamiento eficaz es clara y urgente. El tratamiento de cualquier enfermedad requiere la consideración de su etiopatogenia, su historia natural, la eficacia y seguridad de las opciones terapéuticas y los costes. La definición actual del tratamiento de la HGNA está sustentada, al menos, en los siguientes motivos:

- La escasa expresividad clínica<sup>2</sup> y la ausencia de una metodología de cribado establecida y aceptada que conducen a su infradiagnóstico.
- La patogenia se conoce sólo parcialmente, aunque parece multifactorial<sup>12</sup>. Su origen y evolución son el resultado de diversos acontecimientos epigenéticos, en especial dietéticos y de estilo de vida, que inciden en un contexto genético adecuado para producir múltiples alteraciones metabólicas e inmunológicas<sup>13</sup>. La teoría patogénica más extendida es la del doble impacto<sup>14</sup>, en la que el primero sería una resistencia a la insulina (RI) periférica con resultado de acumulación grasa en el hígado, y el segundo un estrés oxidativo crónico que deriva en apoptosis y/o necrosis hepatocelular, inflamación y fibrosis.
- El conocimiento limitado de su historia natural<sup>6</sup> debido a la ausencia de estudios de seguimiento prospectivo, clínico e histológico, a largo plazo.
- La progresividad lesional es muy variable y no hay marcadores inequívocos que reflejen su evolución, lo que dificulta la elección del momento adecuado para iniciar el tratamiento y su grado de intensidad. Hay cierto consenso<sup>4,5</sup> en que los principales factores predictores de hepatopatía avanzada son la edad superior a 40 años y la coexistencia de obesidad y/o diabetes tipo 2; además, el estadio histológico al diagnóstico también es determinante. Así, se podría ofrecer terapias poco agresivas o conservadoras a pacientes sin factores clínicos de riesgo y con formas histológicas tipos 1 o 2 de Matteoni (esteatosis con/sin inflamación inespecífica)<sup>9</sup>; mientras que los pacientes con factores clínicos de riesgo y con tipos 3 o 4 (esteatosis con degeneración balonzante y/o fibrosis o esteatohepatitis no alcohólica [EHNA]) requerirán tratamientos más agresivos.
- Los ensayos terapéuticos efectuados hasta la actualidad aportan poca información relevante. La mayoría son de diseño abierto, limitados por el escaso número de pacientes, por las variaciones en la definición de la enfermedad, en especial en el concepto de EHNA, y por sus objetivos finales habitualmente bioquímicos y no histológicos.

Por todo ello, las estrategias terapéuticas utilizadas hoy en día son, en su mayor parte, empíricas y se basan en el control de las entidades asociadas (en especial, la obesidad, la diabetes y la hipertrigliceridemia) y la utilización de ciertos fármacos específicos que intentan contrarrestar elementos conocidos de la patogenia y cuya justificación analizaremos a continuación.

Correspondencia: Dr. D. Moreno Sánchez.  
C/ Embajadores, 97, 7.º B. 28045 Madrid. España.  
Correo electrónico: dmorenosanchez@sepd.es

Recibido el 18-10-2004; aceptado para su publicación el 28-1-2005.

TABLA 1

**Resumen de los ensayos terapéuticos en la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. Actuación sobre los procesos clínicos asociados**

Modalidad terapéutica Autor y referencia	Año	Terapia	Dosis	Tiempo (meses)	Tipo de estudio	n	Respuesta		
							BQ	HT	Rx
<b>Reducción de peso</b>									
Eriksson et al <sup>18</sup>	1986	Dieta	-	12	pr, A	3	Sí	Sí E, I y F	ND
Andersen et al <sup>20</sup>	1991	Dieta	-	4-23	pr, A	41	Sí	variable <sup>e</sup>	ND
Park et al <sup>25</sup>	1995	Dieta	-	12	pr, A	25	Sí	ND	ND
Okita et al <sup>26</sup>	2001	Dieta	-	6	pr, A	11	Sí	ND	Sí
Palmer y Schaffner <sup>19</sup>	1990	Dieta y ejercicio	-	2-111	pr, A	39	Sí	ND	ND
Vajro et al <sup>45</sup>	1994	Dieta y ejercicio	-	30	pr, A	9 (p)	Sí	Sí E e I	ND
Ueno et al <sup>21</sup>	1997	Dieta y ejercicio	-	3	pr, A	25	Sí	Sí E	ND
Franzese et al <sup>46</sup>	1997	Dieta y ejercicio	-	6	pr, A	38 (p)	Sí	ND	Sí
Sasaki et al <sup>47</sup>	2003	Dieta y ejercicio	-	3-6	a, A	22	Sí	Sí E e I	ND
Assy et al <sup>50</sup>	2001	Orlistat	120 mg/8 h	6	a, A	8	Sí	Sí E, I y F	ND
Harrison et al <sup>51</sup>	2002	Orlistat	120 mg/8 h	4-6	a, A	10	Sí	Sí E y F	ND
Harrison et al <sup>52</sup>	2003	Orlistat	120 mg/8 h	6-12	pr, A	3	Sí	Sí E, I, F	ND
<b>Antidiabéticos</b>									
Coyle et al <sup>63</sup>	1999	Metformina	500 mg/8 h	4-11	a, A	2	Sí	Sí	ND
Marchesini et al <sup>64</sup>	2001	Metformina	500 mg/8 h	4	pr, A, C	14	Sí	ND	ND
Nair et al <sup>65</sup>	2002	Metformina	20 mg/kg/día	3-6	a, A	25	Sí	ND	ND
Uygun et al <sup>66</sup>	2003	Metformina	700 mg/12 h	6	a, Al, C	17	Sí	Sí <sup>g</sup>	ND
Uygun et al <sup>67</sup>	2004	Metformina (+ dieta)	850 mg/12 h	6	pr, Al, C	17	Sí	Sí I	Sí
Caldwell et al <sup>78</sup>	2001	Troglitazona	400 mg/día	4-6	pr, A	10	Sí	Sí I	ND
Neuschwander et al <sup>79 a</sup>	2003	Rosiglitazona	4 mg/12 h	11	pr, A	30	Sí	Sí E, I y F	Sí
Acosta et al <sup>80</sup>	2001	Pioglitazona	Variable	2-12	a, A	8	Sí	Sí E	ND
Azuma et al <sup>81</sup>	2002	Pioglitazona	15 mg/día	3	a, A, C	7	Sí	ND	ND
Promrat et al <sup>82 b</sup>	2004	Pioglitazona	30 mg/día	11	pr, A	18	Sí	Sí E, I y F	Sí
<b>Hipolipemiantes</b>									
Laurin et al <sup>89</sup>	1996	Clofibrato	2 g/día	12	pr, A	16	No	No	ND
Basaranoglu et al <sup>90</sup>	1999	Gemfibrozilo	600 mg/día	1	a, Al, C	23	Sí	ND	ND
Horlander et al <sup>91</sup>	2001	Atorvastatina	10-30 mg/día	21	a, A	7	No	Sí I	ND
Kiyici et al <sup>92</sup>	2003	Atorvastatina	10 mg/día	6	pr, A, C	27	Sí	ND	Sí

Tipo de estudio: a: publicado como resumen; pr: publicación con revisión por pares (*peer-review*); A: abierto; Al: aleatorizado; C: controlado.  
n: número de pacientes en ensayos no controlados o del grupo de tratamiento en los controlados; (p): población pediátrica.  
Respuesta: BQ: bioquímica (mejoría en ALT y/o AST hasta valores dentro o cercanos a la normalidad o valor de p al menos < 0,05 con respecto al basal); HT: histológica (mejoría significativa en la esteatosis [E], inflamación [I], fibrosis [F] o puntuación histológica global mayor o igual a 2 puntos); Rx: radiológica (mejoría significativa de la esteatosis por ecografía o tomografía computarizada).  
ND: no disponible por no realizado, no informado o informado sin detalle.  
<sup>a</sup>Publicado previamente en forma de resumen<sup>84</sup> y en artículo con revisión por pares<sup>85</sup> con resultados preliminares.  
<sup>b</sup>Publicado previamente en forma de resumen con resultados preliminares<sup>88</sup>.  
<sup>c</sup>Véase texto.  
<sup>d</sup>Los autores expresan literalmente «mejoría significativa de los parámetros histológicos», sin mayor especificación.

**Control de los procesos clínicos asociados (tabla 1)**

La HGNA se asocia con frecuencia a diversas comorbilidades relacionadas, en su mayor parte, con la RI, como obesidad, diabetes tipo 2 o hipertrigliceridemia. Parece lógico dirigir primero los esfuerzos terapéuticos sobre ellas<sup>15</sup>, si bien los beneficios de tal estrategia son aún inconsistentes.

*Tratamiento de la obesidad*

**Dieta**

La reducción de peso ha sido y es, hasta el momento, la piedra angular en el manejo clínico de la HGNA en el paciente obeso. Sin embargo, ello no se fundamenta en estudios prospectivos que muestren evidencias de mejoría histológica; la reducción de peso es difícil mantenerla a largo plazo y es una opción terapéutica no aplicable a individuos de peso normal<sup>16</sup>. Desde hace 3 décadas se conoce que la reducción de peso en los pacientes obesos mejora la sensibilidad a la insulina, aun en los no diabéticos<sup>17</sup>; en los obesos adultos con HGNA se sigue de una mejoría de los parámetros analíticos hepáticos y de la esteatosis<sup>18-21</sup>, si bien el grado de actividad necroinflamatoria y el estadio de fibrosis pueden empeorar<sup>8,18,20-22</sup>. Esas diferencias podrían deberse a la cantidad de peso perdida y a la velocidad a la que éste se reduce<sup>23</sup>. Los efectos beneficiosos pueden obtenerse con una pérdida de peso tan discreta como del 10% del basal (que conlleva una disminución del 30% de la grasa visceral)<sup>24</sup>; mientras que cuando la reducción es notable, como consecuencia de dietas muy hipocalóricas, ayuno o

cirugía bariátrica, la hepatopatía puede empeorar<sup>20</sup> e incluso desencadenar un fallo hepático<sup>22</sup>. En efecto, una pérdida rápida de peso puede incrementar el flujo de ácidos grasos libres (AGL) al hígado, con el resultado de un mayor estrés oxidativo y peroxidación lipídica al mismo tiempo que la esteatosis disminuye.

Hay cuatro ensayos clínicos, de diseño abierto, sobre el tratamiento dietético exclusivo en la HGNA<sup>18,20,25,26</sup>. Todos ellos muestran una mejoría bioquímica, pero los efectos histológicos comunicados son variables. En el estudio de Andersen et al<sup>20</sup> se observó un empeoramiento de la inflamación y/o la fibrosis en el 24% de los pacientes, en especial en los que experimentaron una reducción rápida y notable de peso, mientras que los que lo redujeron a un ritmo inferior a 1,6 kg/semana no desarrollaron fibrosis.

A pesar de la escasa evidencia, parece haber consenso respecto de que todo paciente con HGNA y sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] > 25) debe seguir un programa de reducción de peso según un protocolo validado<sup>4</sup>. En ese sentido, diversas instituciones y organizaciones, como el National Heart, el Lung and Blood Institute (NHLBI) y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)<sup>27</sup>, la American Gastroenterological Association (AGA) y la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)<sup>4</sup>, la American Heart Association (AHA)<sup>28</sup>, la American Diabetes Association (ADA)<sup>29</sup> y, en nuestro país, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)<sup>11</sup>, recomiendan una reducción progresiva y equilibrada, mediante una dieta hipocalórica convencional, con un obje-

tivo inicial del 10% del peso basal en los primeros 6 meses y a un ritmo máximo de 0,5-1 kg/semana en los adultos. Sin embargo, estas guías clínicas no hacen ninguna recomendación específica sobre la monitorización de la bioquímica hepática aunque parece razonable una periodicidad trimestral e, incluso, mensual si la velocidad de reducción de peso es superior a 1 kg/semana<sup>30</sup>.

Poco se sabe sobre los hábitos dietéticos de los pacientes con HGNA, aunque se ha comunicado que ingieren en exceso grasas saturadas y colesterol y de manera insuficiente ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y vitaminas antioxidantes C y E<sup>31</sup>. Tampoco se reconoce la importancia de los cambios en la composición de la dieta, en oposición a la simple restricción calórica, en el tratamiento de la HGNA. Las dietas con alto contenido en grasa, en especial saturada, son más inductoras de RI y esteatosis hepática que las equicalóricas ricas en glucosa y/o proteínas<sup>32,33</sup>; mientras que la fibra dietética<sup>34</sup> y los AGPI<sup>35</sup> parecen mejorar la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, otras investigaciones han indicado que los AGPI podrían promover un aumento de la peroxidación lipídica<sup>36</sup>.

#### Ejercicio físico

El efecto del ejercicio físico en la consecución y el mantenimiento de la pérdida de peso está bien establecido<sup>37-40</sup>, al incrementar la capacidad oxidativa y el catabolismo graso en las células musculares y, por tanto, mejorar la sensibilidad a la insulina<sup>21,41</sup>. No obstante, los individuos obesos pueden ser resistentes a esos cambios<sup>42</sup>. Sólo alrededor de un tercio de ellos alcanzan los valores adecuados y óptimos de intensidad en el ejercicio<sup>43</sup> y, si no se acompaña de dieta, es insuficiente para alcanzar y mantener la pérdida de peso en muchos individuos<sup>44</sup>.

Los estudios en la HGNA son escasos y, además, todos ellos se han llevado a cabo con una dieta hipocalórica asociada<sup>19,21,45-47</sup>. Normalmente revelan una mejoría de los parámetros bioquímicos hepáticos pero unos efectos histológicos marginales, caracterizados por una reducción de la esteatosis siempre que haya reducción de peso.

#### Fármacos

El tratamiento farmacológico de la obesidad es paliativo y su eficacia se prolonga sólo durante su uso<sup>11</sup>. La efectividad de la fentermina, la sibutramina y el orlistat en la reducción de peso parece bien establecida<sup>48</sup>, pero no en el manejo de la HGNA. Las guías clínicas de la NHLBI y de la NIDDK<sup>27</sup> indican estos fármacos en pacientes con un IMC superior a 30 y sin otros factores de riesgo o enfermedades relacionadas con la obesidad. La AGA<sup>30</sup> y la SEEDO<sup>11</sup> extienden su indicación a los pacientes con un IMC superior a 27 y ciertos factores de riesgo o enfermedades, como hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad coronaria, diabetes tipo 2 y/o apnea del sueño.

El único de estos fármacos que ha sido ensayado en la HGNA es el orlistat (tetrahidrolipstatina), un inhibidor reversible de las lipasas gástrica y pancreática, que actúa como condicionador por adversidad al producir flatulencia y esteatorrea tras una comida grasa. A la dosis habitual de 120 mg/8 h durante las comidas tiene un máximo del 30% de inhibición de la absorción de grasa<sup>11</sup> y ha conseguido reducciones del 5-10% del peso basal tras terapias de 6-12 meses<sup>49</sup>. Sólo 21 pacientes han entrado en ensayos con orlistat y siempre de manera abierta y no controlada<sup>50-52</sup>. Sin embargo, los resultados son esperanzadores, con una mejoría bioquímica e histológica tanto de la esteatosis como de la inflamación y la fibrosis. El uso clínico de este fármaco tiene en contra la posibilidad de provocar efectos secundarios, en concreto la inhibición de la absorción de vitaminas

liposolubles y antioxidantes, como la vitamina E<sup>53</sup>. Su eficacia y relación riesgo-beneficio en la HGNA aún no se han establecido y no puede recomendarse, por el momento, en la práctica clínica diaria.

#### Tratamiento de la diabetes mellitus

La reducción de peso es la primera medida efectiva para prevenir y/o mejorar la diabetes mellitus tipo 2<sup>54,55</sup>. En cuanto a su tratamiento farmacológico, en la HGNA los agentes con un efecto potencialmente más beneficioso<sup>56</sup> serían los antidiabéticos orales, como las biguanidas (en particular la metformina) y las tiazolidindionas que mejoran la sensibilidad a la insulina.

La metformina<sup>57</sup> parece conseguir ese efecto por un aumento tanto de la actividad tirosina cinasa del receptor insulínico<sup>58</sup> como por la activación de la señalización mediada por la proteincinasa<sup>59</sup>. En el tejido adiposo promueve la reesterificación de AGL e inhibe la lipólisis<sup>58</sup>. En modelos de ratón ob/ob reduce de manera significativa la esteatosis hepática<sup>60</sup>, lo que podría deberse a una desviación de los ácidos grasos de la síntesis de triglicéridos a la betaoxidación mitocondrial<sup>59</sup>. Además, podría inhibir el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y varias de las respuestas moleculares que esta citocina induce<sup>61</sup>, así como la proteína desacoplante (*uncoupling protein* [UCP])-2, con una mejoría en la eficiencia de la fosforilación oxidativa<sup>62</sup>.

La metformina ha mostrado resultados limitados, aunque prometedores, en un total de 75 pacientes con HGNA en diversos estudios<sup>63-67</sup>. El de más rigor es el de Uygun et al<sup>67</sup>, un ensayo aleatorizado sobre 36 pacientes no diabéticos, de los que 34 concluyen la terapia de 6 meses. Estos autores comparan la dieta sola (17 pacientes) con la dieta más metformina a dosis de 850 mg/12 h (17 pacientes). Al final del tratamiento el grupo que incluía metformina redujo de forma significativa el nivel de aminotransferasas, el IMC, la insulínemia y el índice de RI, mientras que el grupo tratado sólo con dieta no modificó los índices insulínicos. En el grupo de metformina se comprobó, asimismo, una disminución de la esteatosis ecográfica pero, aunque hubo una leve mejoría del componente necroinflamatorio (6 de 13 pacientes), el estadio de fibrosis no sufrió cambios significativos. Es interesante resaltar que, a los 6 meses de suspender el tratamiento, las aminotransferasas no habían aumentado de nuevo. Por tanto, parece que este fármaco mejora la RI y la bioquímica hepática en los pacientes con HGNA, aunque no tenemos constancia suficiente sobre sus efectos histológicos; además, la posible inducción de acidosis láctica, en particular tras la ingesta de alcohol, es motivo para contraindicar este fármaco en los pacientes con hepatopatía avanzada<sup>68</sup>.

Las tiazolidindionas son fármacos que actúan como ligandos del receptor activado de proliferación de peroxisomas (*peroxisomal proliferator activated receptor* [PPAR]) tipo  $\gamma$ , en especial en tejido adiposo<sup>69</sup>. Los PPAR han sido reconocidos como moléculas principales en la transducción de la señal insulínica posreceptor, y su inducción aumenta la sensibilidad histórica a la insulina, principalmente en los tejidos con clara dependencia de la hormona, esto es, el muscular esquelético y el adiposo, pero también en el hepatocito<sup>70</sup>. Aunque estos agentes no incrementan de manera directa la actividad de los PPAR tipo  $\alpha$ , sí aumentan la producción de adiponectina y disminuyen la de resistina por los adipocitos, lo cual puede mejorar la sensibilidad a la insulina en el músculo y el hígado<sup>71,72</sup>. Se han mostrado eficaces en la prevención del desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con RI e intolerancia oral a la glucosa<sup>73</sup>. Además, parecen tener un efecto primario sobre el metabolismo lipí-

dico<sup>74</sup> con una disminución de los triglicéridos y AGL circulantes<sup>75</sup>. Por otro lado, se ha observado que podrían tener capacidad antifibrogénica hepática al inhibir la activación y la proliferación de las células estrelladas<sup>76</sup>, tal vez al disminuir la expresión de la leptina y el TNF- $\alpha$ <sup>77</sup>. Además, poseen cierta actividad antiinflamatoria, quizá al oponerse en su acción al TNF- $\alpha$ <sup>70</sup>.

Los efectos de las tiazolidindionas sobre la HGNA están aún por dilucidar, aunque los primeros estudios llevados a cabo han resultado esperanzadores<sup>78-82</sup>. Tres miembros de esa familia de fármacos han sido investigados en la HGNA: la troglitazona, la rosiglitazona y la pioglitazona.

La troglitazona, ensayada por el grupo de Caldwell et al<sup>78</sup>, fue retirada del mercado en el año 2000 al comunicarse varios casos de hepatotoxicidad idiosincrásica grave<sup>83</sup>. Con rosiglitazona, sólo el grupo de Neuschwander-Tetri et al<sup>79,84,85</sup> han notificado resultados, aunque «a plazos». En la última de esas publicaciones, en revisión por pares<sup>79</sup>, los autores comunican el tratamiento de 30 pacientes obesos con EHNA comprobada histológicamente (la mitad de ellos diabéticos o con intolerancia oral a la glucosa) a dosis de 4 mg/12 h durante 48 semanas. Al final del tratamiento observaron una reducción significativa del valor de aminotransferasas, una mejoría de los índices de sensibilidad a la insulina y de los parámetros histológicos de esteatosis, necroinflamación y fibrosis a pesar de un aumento de peso medio del 7% en relación al basal. Por el contrario, un 10% de los pacientes se retiró del ensayo por presentar efectos secundarios, y en todos los que acabaron el tratamiento las aminotransferasas retornaron a sus valores basales a los 6 meses tras la suspensión de éste. A ello, hay que sumar diferentes comunicaciones de hepatotoxicidad por este fármaco<sup>86,87</sup>, por lo que es posible que también sea retirado del mercado.

Con pioglitazona se han llevado a cabo tres ensayos con un total de 33 pacientes<sup>80-82</sup>. El más representativo es el grupo de Promrat et al, en publicación revisión por pares<sup>82</sup>, comunicada previamente en forma de resumen con resultados preliminares<sup>88</sup>. Se describe a 18 pacientes no diabéticos y con EHNA comprobada histológicamente que reciben el fármaco a dosis de 30 mg/día durante 48 semanas. A pesar de un aumento del peso corporal, del 4% de media, se comprueba normalización de aminotransferasas en el 72%, una mejoría de los índices de sensibilidad a la insulina y de la esteatosis radiológica. La histología mejoró de manera significativa en dos tercios de los pacientes, tanto en lo referente a la esteatosis como a la necroinflamación y la fibrosis.

A pesar de los satisfactorios resultados de estos estudios y, en cualquier caso, las alteraciones mitocondriales observadas en el ensayo de Caldwell et al<sup>78</sup> con troglitazona y la hepatotoxicidad referida implican que se debe extremar la prudencia y restringir su uso, por el momento, sólo a ensayos clínicos controlados. En ese sentido, la Red de Esteatohepatitis, recientemente creada en España (RTIC G03/015), ha diseñado un ensayo con pioglitazona en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo primario es la evaluación histológica tras 12 meses de tratamiento.

#### *Tratamiento de la dislipemia*

La hipertrigliceridemia es la alteración lipídica asociada con más frecuencia a esta hepatopatía<sup>2</sup>. Ello ha motivado el ensayo de fármacos hipolipemiantes, como los derivados del ácido fibrótico<sup>89</sup> y el gemfibrozilo<sup>90</sup>. En función de los conocimientos patogénicos actuales no hay evidencia científica para el uso de las llamadas estatinas<sup>30</sup>, inhibidoras de la en-

zima hidroximetilglutaril-CoA reductasa, limitante en la síntesis del colesterol, a pesar de los estudios realizados al respecto<sup>91,92</sup>. En cualquier caso, el uso de sustancias hipolipemiantes en la HGNA viene cuestionado por las recientes observaciones sobre los defectos del metabolismo de las apolipoproteínas, tanto en la esteatosis simple como en la EHNA<sup>93</sup>.

Los derivados del ácido fibrótico aumentan el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, en particular de las de muy baja densidad, aparentemente por un incremento en la actividad lipoproteína lipasa. Un ensayo realizado con clofibrato<sup>89</sup> y otro con gemfibrozilo<sup>90</sup> no han mostrado beneficios en la HGNA; por ello, de momento no puede recomendarse su uso en la clínica diaria<sup>30</sup>. La relación riesgo-beneficio de las estatinas en el tratamiento de la HGNA no está definida. Han sido publicados dos ensayos con un total de 34 pacientes<sup>91,92</sup> que demuestran resultados marginales, cuando no nulos. Por otro lado, las comunicaciones recientes sobre la toxicidad subclínica de las estatinas sobre el músculo esquelético, mediado por lesión mitocondrial<sup>94</sup>, no hacen recomendable su uso sistemático en pacientes con HGNA y dislipemia.

La hipertransaminasemia es un efecto adverso observado con relativa frecuencia en pacientes tratados con estatinas. Para valorar este hecho y su eventual repercusión en la HGNA, Nair et al<sup>95</sup> estudiaron de forma retrospectiva a 13 pacientes tratados con estatinas durante más de 6 meses por una hiperlipemia asociada con HGNA y los compararon con otros 22 controles pareados por edad, sexo, IMC, porcentaje de diabetes e hipertensión arterial y valores de aminotransferasas. No se observaron diferencias en cuanto al grado de esteatosis o actividad necroinflamatoria ni en el estadio de fibrosis.

#### **Terapia específica (tabla 2)**

Según el conocimiento actual de la patogenia de la HGNA, se han ensayado diversos fármacos que supuestamente pueden influir en ella, como los sensibilizantes a la acción de la insulina, los llamados citoprotectores, los antioxidantes y las anticitocinas.

#### *Sensibilizantes a la insulina*

La metformina y las tiazolidindionas son agentes que pueden revertir el estado de resistencia a la hormona característico de la HGNA. Los ensayos realizados con estas sustancias han sido ya discutidos en el tratamiento de la diabetes mellitus.

#### *Citoprotectores: ácido ursodesoxicólico*

Los citoprotectores combinan un buen perfil de seguridad junto a escasas interacciones farmacológicas y un posible mecanismo de acción tanto celular como subcelular. El ácido ursodesoxicólico (AUDC) es un ácido biliar hidrofílico, epímero 7 $\beta$  del ácido quenodesoxicólico, con propiedades inmunomoduladoras, antioxidantes y citoprotectoras, que estabiliza y reduce el daño de la membrana plasmática y mitocondrial, al desplazar las sales biliares hidrofóbicas tóxicas del conjunto de ácidos biliares, y disminuye la apoptosis celular durante el estrés oxidativo crónico<sup>96,97</sup>; además, ha resultado eficaz en un modelo animal de HGNA<sup>98</sup>. Todo ello ha llevado a que este agente haya sido el más ensayado como tratamiento de la HGNA en humanos.

Desde el ensayo piloto de Abdelmalek et al en 1995<sup>99</sup>, otros 8 estudios han analizado el efecto del AUDC en adultos con HGNA<sup>89,92,100-105</sup> y uno en población pediátrica<sup>106</sup>. Llama la

TABLA 2

Resumen de los ensayos terapéuticos en la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. Terapia específica

Modalidad terapéutica Autor y referencia	Año	Terapia	Dosis	Tiempo (meses)	Tipo de estudio	n	Respuesta		
							BQ	HT	Rx
<b>Citoprotectores</b>									
Laurin et al <sup>89</sup>	1996	AUDC	13-15 mg/kg/día	12	pr, A	24	Sí	Sí E	ND
Guma et al <sup>100</sup>	1997	AUDC	10 mg/kg/día	6	a, A, Al	13	Sí	ND	ND
Ceriani et al <sup>101</sup>	1998	AUDC (+ dieta)	10 mg/kg/día	6	a, Al, C	16	Sí	ND	ND
Vajro et al <sup>106</sup>	2000	AUDC <sup>c</sup>	10 mg/kg/día	6	pr, Al, C	31 (p)	No	ND	No
Méndez-Sánchez et al <sup>102</sup>	2002	AUDC (+ dieta)	1.200 mg/día	1,5	a, Al, C	12	Sí	ND	ND
Bernal-Reyes y Escudero <sup>103</sup>	2002	AUDC	750 mg/día	12	pr, A, C	3	Sí	ND	Sí
Bagci et al <sup>104</sup>	2003	AUDC	250 mg/día	12	a, A	28	Sí	Sí E e I	Sí
Kiyici et al <sup>92</sup>	2003	AUDC	13-15 mg/kg/día	6	pr, A, C	17	Sí	ND	No
Santos et al <sup>105</sup>	2003	AUDC	10 mg/kg/día	3	pr, Al, C	15	Sí	ND	No
Lindor et al <sup>108 a</sup>	2004	AUDC	13-15 mg/kg/día	24	pr, Al, C	80	No	No	ND
<b>Antioxidantes</b>									
Lavine <sup>114</sup>	2000	Vit E	400-1.200 U/día	4-10	pr, A	11 (p)	Sí	ND	No
Hasegawa et al <sup>115</sup>	2001	Vit E	300 mg/día	12	pr, A	22	Sí	Sí I y F	ND
Sanyal et al <sup>116</sup>	2002	Vit E	400 U/día	6	a, Al, C	11	Sí	No	ND
Bernal-Reyes y Escudero <sup>103</sup>	2002	Vit E	300 mg/día	12	pr, A, C	6	Sí	ND	Sí
Harrison et al <sup>117 b</sup>	2003	Vit E (+ Vit C)	1.000 U/día (+ 1 g/día)	6	pr, Al, C	49	No	Sí F	ND
Yakaryilmaz et al <sup>118</sup>	2003	Vit E	400-800 mg/día	6	a, A	16	Sí	Sí E e I	Sí
Kugelmas et al <sup>119</sup>	2003	Vit E (+ dieta)	800 U/día	3	pr, A, C	16	Sí	ND	ND
Kawanaka et al <sup>120</sup>	2004	Vit E	300 mg/día	6	pr, A	10	Sí	ND	ND
Gulbahar et al <sup>123</sup>	2000	N-acetilcisteína	1.000 mg/día	3	a, A	11	Sí	ND	ND
Miglio et al <sup>125</sup>	2000	Betaina	d	2	pr, Al, C	96	Sí	ND	Sí
Abdelmalek et al <sup>124</sup>	2001	Betaina	20 g/día	12	pr, A	7	Sí	Sí E, I y F	ND
Merat et al <sup>129</sup>	2003	Probuco	500 mg/día	6	pr, A	17	Sí	ND	ND
<b>Anticitocinas</b>									
Satapathy et al <sup>133</sup>	2003	Pentoxifilina	400 mg/día	3	a, A	14	Sí	ND	ND
<b>Otras terapias</b>									
Desai y Chiorean et al <sup>134</sup>	1998	Flebotomías	3-14 U (media, 8 U)	6	a, A	8	Sí	ND	ND
Nitecki et al <sup>135</sup>	2000	Flebotomías	Secuencial	6-12	a, A	9	Sí	Sí I	ND

Tipo de estudio: a: publicado como resumen; pr: publicación con revisión por pares (*peer-review*); A: abierto; Al: aleatorizado; C: controlado.  
n: número de pacientes en ensayos no controlados o del grupo de tratamiento en los controlados; (p): población pediátrica.  
ND: no disponible por no realizado, no informado o informado sin detalle.  
Respuesta: BQ: bioquímica (mejoría en ALT y/o AST hasta valores dentro o cercanos a la normalidad o valor de p al menos < 0,05 con respecto al basal); HT: histológica (mejoría significativa en la esteatosis [E], inflamación [I], fibrosis [F] o puntuación histológica global mayor o igual a 2 puntos); Rx: radiológica (mejoría significativa de la esteatosis por ecografía o tomografía computarizada).  
AUDC: ácido ursodesoxicólico.  
<sup>a</sup>Publicado previamente en forma de resumen con resultados preliminares<sup>107</sup>.  
<sup>b</sup>Publicado previamente en forma de resumen<sup>121</sup>.  
<sup>c</sup>4 grupos de estudio: dieta frente a AUDC frente a dieta más AUDC frente a no tratamiento.  
<sup>d</sup>El grupo de tratamiento recibió betaina + dietanolamina + nicotinamida, sin especificar dosis.

atención que este fármaco sea el más utilizado en la actualidad en la clínica diaria como tratamiento específico de la HGNA cuando estos ensayos muestran sólo cierta respuesta bioquímica, y no de manera constante, y efectos histológicos irrelevantes. En cualquier caso, todas las investigaciones citadas han quedado eclipsadas por el amplio ensayo multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado llevado a cabo recientemente por el UDCA/NASH Study Group, del que disponemos su comunicación preliminar en forma de resumen<sup>107</sup> y definitiva en revisión por pares<sup>108</sup>. En él han sido tratados 166 pacientes (de los que 126 concluyen el tratamiento) con EHNA probada histológicamente y que fueron aleatorizados a AUDC a dosis de 13-15 mg/kg/día (80 casos) o placebo (86 casos) durante 2 años. Al final del ensayo no se observaron diferencias significativas, ni bioquímicas ni histológicas, entre los 2 grupos. Por ello, no parece justificado el uso de este agente en la HGNA.

Antioxidantes

Vitamina E (α-tocoferol)

La vitamina E<sup>109</sup> es un potente antioxidante endógeno liposoluble, en células de mamíferos y en sangre. En modelos animales ha mostrado un efecto protector de las estructuras celulares frente a la agresión oxidativa de los radicales libres-especies reactivas del oxígeno y de los aldehídos reactivos derivados de la peroxidación lipídica<sup>110,111</sup>. Un estudio *ex vivo* en el que se utilizó leucocitos humanos indicó que podría mejorar la EHNA mediante la inhibición de la pro-

ducción leucocitaria de citocinas, en particular TNF-α e interleucinas 1 y 8, y anión superóxido<sup>112</sup>. Además, en el modelo animal, se ha demostrado que inhibe la expresión intrahepática del factor transformante del crecimiento (*transforming growth factor* [TGF]-β), implicado en la apoptosis y en la fibrogenesis<sup>113</sup>.

Desde el ensayo pionero de Lavine<sup>114</sup> en el año 2000 y en población pediátrica, un total de 130 pacientes adultos han recibido esta vitamina, en estudios, en general, entre 6 y 12 meses<sup>103,115-120</sup>. La comunicación de mejoría bioquímica ha sido una constante con exclusión del ensayo de Harrison et al<sup>117,121</sup> que, curiosamente, es el más amplio y en el que se asocia vitamina C, otro antioxidante. Los resultados histológicos han resultado desconcertantes por contradictorios, de tal manera que no es posible extraer ninguna conclusión de su análisis conjunto. Por ello, y aunque esta vitamina es barata, fácilmente disponible y segura, no hay suficiente evidencia para recomendar su uso en la práctica clínica diaria.

Otros antioxidantes

La S-adenosilmetionina (SAME), la N-acetilcisteína y la betaina potencian las vías de transmetilación y aumentan la síntesis del glutatión, un potente antioxidante hepático, y han sido motivo de cierta atención por parte de los investigadores. La SAME<sup>122</sup> se sintetiza en el hepatocito a partir de trifosfato de adenosina y L-metionina e interviene en muchas reacciones hepatocelulares, sobre todo de transmetilación y transulfuración, así como en la síntesis proteica y en la homeostasis lipídica. En la práctica clínica ha demostrado te-

ner un efecto beneficioso, tanto bioquímico como histológico, sobre la esteatosis hepática asociada con el abuso de alcohol<sup>153</sup>. Sin embargo, según nuestros conocimientos, este agente no ha sido estudiado en la HGNA.

La N-acetilcisteína es precursora del glutatión y, por ello, su administración aumenta las concentraciones de ese antioxidante en el hígado, protegiéndolo, al menos en teoría, frente al estrés oxidativo. Ha sido utilizada en un pequeño ensayo de 11 pacientes con EHNA<sup>123</sup> con una reducción significativa de aminotransferasas en todos ellos.

La betaína (trimetilglicina) es una sustancia natural que se origina en el metabolismo de la colina y es donante de grupo metilo en una vía alternativa para la remetilación de la homocisteína a metionina y, por ello, precursor de la SAME y del glutatión<sup>122</sup>. Ha sido evaluada en 2 estudios. Uno de ellos es un pequeño ensayo piloto<sup>124</sup>, aunque con excelentes resultados histológicos, mientras que en el otro<sup>125</sup>, aleatorizado y controlado, el grupo de tratamiento recibió un «cóctel» terapéutico (glucuronato de betaína, glucuronato de dietanolamina y ascorbato de nicotinamida) que hace difícil catalogar los buenos resultados obtenidos. Además, los pacientes experimentaron efectos secundarios gastrointestinales y/o un desagradable olor corporal a las dosis usadas, lo que podría ser determinante en su uso clínico.

La leche de cardo (*milk thistle*), cuyo principal componente es la silimarina, es el producto de herbolario más consumido por los pacientes hepatópatas norteamericanos<sup>126</sup>. En España se le conoce como cardo mariano (*Silybum marianum*). La silimarina es antioxidante, estimulante de la ARN polimerasa y quelante del hierro<sup>126</sup>. No hay ensayos clínicos con esta sustancia en la HGNA. Velussi et al<sup>127</sup> han analizado su eficacia en pacientes diabéticos con cirrosis alcohólica. Tras 12 meses de tratamiento, estos autores observaron una disminución de la glucemia basal, de la insulinemia y de los valores de malondialdehído, por lo que sugieren que este agente reduce la RI y la peroxidación lipídica. Algunos autores consideran que estos resultados podrían, al menos en parte, trasladarse a la EHNA<sup>126</sup>.

El probucol es un agente hipolipemiante con propiedades antioxidantes, quizá al promover antioxidantes endógenos<sup>128</sup>. Dado que se acumula en lugares de depósito graso, es probable que pueda ejercer su efecto sobre un hígado esteatósico. En el único estudio terapéutico con este agente, un grupo iraní<sup>129</sup> trató a 17 pacientes con EHNA comprobada histológicamente, a dosis de 500 mg/día durante 6 meses. Se objetivó un descenso significativo de las aminotransferasas y un aumento de los valores de las lipoproteínas de alta densidad, sin cambios en el peso corporal ni en la concentración de triglicéridos.

#### Anticitocinas

El ratón ob/ob, genéticamente deficiente en leptina, desarrolla HGNA, sobrecrecimiento bacteriano intestinal y sobreexpresa el TNF- $\alpha$ . En este modelo animal se ha demostrado<sup>130</sup> que los anticuerpos monoclonales frente a TNF- $\alpha$ , junto con un compuesto probiótico (VSL#3), administrados durante 4 semanas reducen el contenido graso hepático y disminuyen la concentración de aminotransferasas. Ello parece deberse a una merma de la actividad de la cinasa Jun N-terminal y del factor nuclear  $\kappa\beta$ , lo que reduce la expresión del TNF- $\alpha$  y, por tanto, produce una mejoría de la sensibilidad hepática a la insulina, de la betaoxidación mitocondrial de ácidos grasos y de la expresión de la proteína desacoplante UCP-2. En función de estos resultados, un ensayo con infliximab en la HGNA podría estar justificado, aunque su alto coste y sus efectos adversos limitan su posible uso clínico en un proceso tan prevalente.

La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina, con propiedades antiTNF- $\alpha$  y antifibrogénicas al inhibir la proliferación de las células estrelladas hepáticas y la síntesis de colágeno *in vitro*<sup>131</sup>. Ha resultado de utilidad en la hepatitis alcohólica aguda grave<sup>132</sup>, si bien en el modelo animal de EHNA no ha demostrado ninguna influencia sobre la lesión necroinflamatoria hepática o la actividad fibrogénica<sup>131</sup>. En humanos está siendo ensayada por el grupo de Satapathy et al<sup>133</sup>, quienes han comunicado sus resultados preliminares en forma de resumen. A los 3 meses (el estudio está diseñado a 12 meses), estos autores obtienen una normalización, o casi normalización, de las aminotransferasas en 10 de 14 pacientes, sin notificar, por el momento, resultados histológicos.

#### Otras medidas terapéuticas

El papel que el hierro podría desempeñar en la promoción del estrés oxidativo y de la fibrogénesis en la EHNA es, cuanto menos, dudoso; pero en función de esa hipótesis se han realizado 2 ensayos terapéuticos sobre la depleción férrica<sup>134,135</sup> (tabla 2). En ambos se demuestra una reducción significativa de las aminotransferasas, pero sólo el de Nitecki et al<sup>135</sup> realizó una biopsia de control y en un solo paciente que se evidenció «una significativa reducción de la reacción inflamatoria aguda», sin aportar más detalles en su comunicación en forma de resumen.

Por otra parte, se han llevado a cabo investigaciones sobre el efecto de la depleción férrica en situaciones de RI, en especial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2<sup>136,137</sup>, con buenos resultados. Para algunos autores, ello probaría la implicación del hierro como cofactor patogénico en la RI y, quizá, en la HGNA<sup>126</sup>. Sin embargo, en esas investigaciones no se han demostrado efectos sobre la necroinflamación ni la fibrosis (simplemente por ausencia de biopsia) y el tratamiento con flebotomías no tiene todavía ninguna relevancia en el tratamiento de la diabetes, el trastorno metabólico paradigmático del síndrome de RI. Por tanto, no podemos considerar las flebotomías como posibilidad terapéutica de esta hepatopatía en la práctica clínica<sup>138</sup>, si bien sus posibles efectos sobre la RI merecen futuros estudios.

#### Conclusiones

En esta revisión hemos analizado las diferentes opciones terapéuticas disponibles para la HGNA primaria. A pesar de que la gran mayoría de los ensayos realizados son de escasa calidad metodológica, pueden extraerse las siguientes conclusiones para la práctica clínica diaria:

1. En un paciente con sobrepeso (IMC > 25) debe instaurarse un programa de reducción de peso mediante una dieta hipocalórica convencional y un ejercicio físico adecuado a sus posibilidades, con el objetivo de lograr un descenso del 10% en los primeros seis meses y a un ritmo máximo de 0,5-1 kg por semana.
2. Para el control glucémico de un paciente con diabetes mellitus tipo 2 es recomendable, al menos, el uso de sensibilizantes a la acción de la insulina, como metformina o, mejor, pioglitazona, si bien, su efecto sobre la HGNA no está aún establecido.
3. En un paciente con dislipemia se realizará la terapia convencional que se estime adecuada, la cual no tendrá ningún efecto beneficioso sobre la historia natural de la hepatopatía.
4. Ninguna terapia específica (citoprotectores, antioxidantes o anticitocinas) ha mostrado suficiente eficacia para poder

recomendar su uso clínico y, en particular, no hay justificación para el empleo de AUDC. Tampoco hay evidencia para la utilización de sensibilizantes a la acción de la insulina en individuos no diabéticos.

En los próximos años deberá definirse con precisión el mejor tratamiento posible así como el momento idóneo para su inicio. En ese sentido, sería razonable que un buen número de los pacientes con HGNA o, al menos, EHNA, fueran incluidos en ensayos clínicos que cumplieran los siguientes requisitos: a) multicéntricos, prospectivos, doble ciego y controlados; b) aleatorizados en función de las diversas comorbilidades; c) con un número elevado de pacientes reclutados, todos ellos con diagnóstico y clasificación histológica estandarizada, y d) con objetivo final histológico y análisis con intención de tratar. Afortunadamente, una institución de reconocida solvencia, como son los National Institutes of Health norteamericanos, han recogido ese testigo; así, en la actualidad se llevan a cabo diversos ensayos de las características citadas y con diferentes fármacos, en especial los agentes sensibilizantes a la insulina y la vitamina E, lo que se conoce como la NASH Network<sup>139</sup>.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

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. Moreno Sánchez D, Solís Herruzo JA, Vargas Castrillón J, Colina Ruiz-Delgado F, Lizasoain Hernández M. Esteatohepatitis no alcohólica. Estudio clínicoanalítico de 40 casos. *Med Clin (Barc).* 1987;89:188-93.
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002; 346:1221-31.
4. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:1702-4.
5. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003; 37:1202-19.
6. McCullough AJ. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. En: Arroyo V, Forns X, García-Pagán JC, editores. *Progress in the treatment of liver diseases.* Barcelona: Ars Medica, 2003; p. 219-25.
7. Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs.* 2003;63:2379-94.
8. Moreno Sánchez D, Casis Herce B, Martín Algibez A, Nevado Santos M, Colina Ruiz-Delgado F, Galvao Filho O, et al. Esteatohepatitis no alcohólica. Evolución clínica e histológica a medio plazo de diez pacientes. *Med Clin (Barc).* 1991;96:733-6.
9. 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;116:1413-9.
10. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;122:1649-57.
11. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc).* 2000;115:587-97.
12. Moreno Sánchez D. Patogenia de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. *Med Clin (Barc).* En prensa 2005.
13. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. En: Arroyo V, Forns X, García-Pagán JC, editores. *Progress in the treatment of liver diseases.* Barcelona: Ars Medica; 2003. p. 227-32.
14. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology.* 1998;114:842-5.
15. Angulo P, Lindor KD. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Semin Liv Dis.* 2001;21:81-8.
16. Neuschwander-Tetri BA. Evolving pathophysiologic concepts in nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002;4:31-6.
17. Olefsky JM, Reaven GM, Farquhar JW. Effects of weight reduction on obesity: studies of carbohydrate and lipid metabolism. *J Clin Invest.* 1974;53:64-76.
18. Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. *Acta Med Scand.* 1986;220:83-8.
19. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology.* 1990;99:1408-13.
20. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol.* 1991;12:224-9.

21. 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.
22. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:222-6.
23. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34:255-62.
24. Despres J-P, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ.* 2001;322:716-20.
25. Park HS, Kim MW, Shin ES. Effect of weight control on hepatic abnormalities in obese patients with fatty liver. *J Korean Med Sci.* 1995; 10:414-21.
26. Okita M, Hayashi M, Sasagawa T, Takagi K, Suzuki K, Kinoyama S, et al. Effect of a moderately energy-restricted diet on obese patients with fatty liver. *Nutrition.* 2001;17:542-7.
27. Anonymous. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med.* 1998;158:1855-67.
28. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RA, et al. AHA dietary guidelines: revision. 2000. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. *Stroke.* 2000;31:2751-66.
29. Clark MJ Jr, Sterrett JJ, Carson DS. Diabetes guidelines: a summary and comparison of the recommendations of the American Diabetes Association, Veterans Health Administration, and American Association of Clinical Endocrinologists. *Clin Ther.* 2000;22:899-910.
30. Sanyal AJ. AGA technical review of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:1705-25.
31. Musso G, Gambino R, De Micheli 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.
32. Akiyama T, Tachibana I, Shirohara H, Watanabe N, Otsuki M. High-fat hypercaloric diet induces obesity, glucose intolerance and hyperlipidemia in normal adult male Wistar rat. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996; 31:27-35.
33. Oakes ND, Cooney GJ, Camilleri S, Chisholm DJ, Kraegen EW. Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. *Diabetes.* 1997;46:1768-74.
34. Hallfrisch J, Facn, Behall KM. Mechanisms of the effects of grains on insulin and glucose responses. *J Am Coll Nutr.* 2000;19:320S-5S.
35. Luo J, Rizkalla SW, Boillot J, Alamowitch C, Chaib H, Bruzzo F, et al. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids improve adipocyte insulin action and glucose metabolism in insulin-resistant rats: relation to membrane fatty acids. *J Nutr.* 1996;126:1951-8.
36. Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. Hepatotoxicity of polyunsaturated fatty acids in alcohol abuser. *J Hepatol.* 2002;37:291-2.
37. Jakicic JM, Winters C, Lang W, Wing RR. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women: a randomized trial. *JAMA.* 1999; 282:1554-60.
38. Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K, Nenonen A, Pasanen M. Effects of walking training on weight maintenance after a very low-energy diet in premenopausal obese women: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2000;160:2177-84.
39. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133:92-103.
40. Donnelly JE, Jacobsen DJ, Heelan KS, Seip R, Smith S. The effects of 18 months of intermittent vs. continuous exercise on aerobic capacity, body weight and composition, and metabolic fitness in previously sedentary, moderately obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:566-72.
41. Kelley DE, Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes.* 2000;49:677-83.
42. Van Baak MA. Exercise training and substrate utilization in obesity. *Int J Obes.* 1999;23 Suppl 3:511-7.
43. Jones NL, Killian KJ. Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med.* 2000;343:632-41.
44. Tremblay A, Doucet E, Imbeault P. Physical activity and weight maintenance. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23 Suppl 3:50-4.
45. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr.* 1994;125:239-41.
46. 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 during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1428-32.
47. Sasaki N, Ueno T, Morita Y, Yoshiok S, Nagata E, Sata M. Therapeutic effects of restricted diet and exercise is of benefit to patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [abstract]. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 2:201.
48. Yanovsky SZ, Yanovsky JA. Obesity. *N Engl J Med.* 2002;346:591-602.
49. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA, Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy.* 2000;20:270-9.

50. Assy N, Svalb S, Hussein O. Orlistat (Xenical) reverse fatty liver disease and improved hepatic fibrosis in obese patients with NASH [abstract]. *Hepatology*. 2001;34 Suppl:458A.
51. Harrison SA, Fincke Ch, Helinski D, Torgerson S. Orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients: A pilot study [abstract]. *Hepatology*. 2002;36 Suppl:406A.
52. Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM, Anbari MA, Cortese C, Bacon BR. Orlistat in the treatment of NASH: a case series. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:926-30.
53. Caldwell SH, Al-Osaimi AMS. Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver in adults. En: Arroyo V, Fornis X, García-Pagán JC, editores. *Progress in the treatment of liver diseases*. Barcelona: Ars Medica; 2003. p. 233-52.
54. Tataranni PA, Bogardus C. Changing habits to delay diabetes. *N Engl J Med*. 2001;344:1390-2.
55. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
56. Bugianesi E, Zannoni C, Vanni E, Marzocchi R, Marchesini G. Non-alcoholic fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? *Dig Liver Dis*. 2004;36:165-73.
57. Urso R, Visco-Comandini U. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2002;359:355-6.
58. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab*. 2003;29:6528-35.
59. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108:1167-74.
60. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med*. 2000;6:998-1003.
61. Hookman P, Barkin JS. Current biochemical studies of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis suggest a new therapeutic approach. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2093-7.
62. Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2714-24.
63. Coyle WJ, Delaney N, Yoshihashi A, Lawson P. Metformin treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Gastroenterology*. 1999;116:1198.
64. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2001;358:893-4.
65. Nair S, Diehl AM, Perrillo R. Metformin in non alcoholic steatohepatitis (NASH): efficacy and safety, a preliminary report [abstract]. *Gastroenterology*. 2002;122:A621.
66. Uygun A, Isik AT, Kadavifci A, Yesilova Z, Gulsen M, Karaeren N, et al. Metformin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *J Hepatol*. 2003;38 Suppl 2:195.
67. Uygun A, Kadavifci 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.
68. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care*. 1999;22:925-7.
69. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA, et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem*. 1995;270:12953-6.
70. Moller DE, Berger JP. Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27 Suppl 3:17-21.
71. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci*. 2004;82:935-41.
72. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:143-51.
73. Durbin RJ. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6:280-5.
74. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, Rother KI, Gottlieb N, Lieberman J, et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med*. 2000;133:263-74.
75. Hegarty BD, Furler SM, Oakes ND, Kraegen EW, Cooney GJ. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) activation induces tissue-specific effects on fatty acid uptake and metabolism in vivo: a study using the novel PPARalpha/gamma agonist tesaglitazar. *Endocrinology*. 2004;145:3158-64.
76. Galli A, Crabb DW, Ceni E, Salzano R, Melo T, Svegliah-Baroni G, et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. *Gastroenterology*. 2002;122:1924-40.
77. Szalkowski D, White-Carrington S, Berger J, Zhang B. Antidiabetic thiazolidinediones block the inhibitory effect of tumor necrosis factor-alpha on differentiation, insulin-stimulated glucose uptake, and gene expression in 3T3-L1 cells. *Endocrinology*. 1995;136:1474-81.
78. Caldwell SH, Hespdenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Shepard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:519-25.
79. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology*. 2003;38: 1008-17.
80. Acosta RC, Molina EG, O'Brien CB, Cobo MC, Amaro R, Neff GW, et al. The use of pioglitazone in nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2001;120 Suppl 1:A546.
81. Azuma T, Tomita K, Kato S, Adachi M, Inokuchi N, Kitamura N, et al. A pilot study of a thiazolidinedione, pioglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Hepatology*. 2002;36 Suppl:406A.
82. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004;39:188-96.
83. Kohler J, Mathai J, Reichheld J, Banner BF, Bonkovsky HL. Hepatotoxicity due to troglitazone: report of two cases and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:272-6.
84. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Bacon BR, Sponseller C, Wehmeier KR, Hampton K. Histologic improvement in NASH following increased insulin sensitivity with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone for 48 weeks [abstract]. *Hepatology*. 2002;36:379A.
85. 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.
86. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. *Ann Intern Med*. 2000;132:121-4.
87. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med*. 2000;132:118-21.
88. Promrat K, Lutchman G, Kleiner DE, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, et al. Pilot study of pioglitazone in nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2003;124 Suppl 1:A708.
89. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996;23:1464-7.
90. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:384.
91. Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW, Koukoulis G. Atorvastatin for the treatment of NASH [abstract]. *Gastroenterology*. 2001;120 Suppl 1:A544.
92. Kiyici M, Gulden 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.
93. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2002;35: 898-904.
94. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:581-5.
95. Nair S, Wiseman M. HMG-CoA reductase inhibitors in nonalcoholic fatty liver disease: is their potential hepatotoxicity an issue in these patients? A case control study based on histology [abstract]. *Hepatology*. 2002;36 Suppl:409A.
96. Stiehl A, Benz C, Sauer P. Mechanism of hepatoprotective action of bile acids in liver disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28:195-209.
97. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4:37-44.
98. Okan A, Astarcioğlu H, Tankurt E, Sagol O, Altekin E, Astarcioğlu I, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on hepatic steatosis in rats. *Dig Dis Sci*. 2002;47:2389-97.
99. Abdelmalek M, Ludwig J, Lindor KD. Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20:127-30.
100. Guma G, Viola L, Thome M, Galdame O, Alvarez E. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a prospective clinical controlled trial [abstract]. *Hepatology*. 1997;26:387.
101. Ceriani R, Brunati S, Morini L, Ballare M, Massari M, Orlandi A, et al. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patient with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1998;28:386A.
102. Méndez-Sánchez N, González V, Pichardo-Bahena R, Uribe M. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [abstract]. *Hepatology*. 2002;36 Suppl:412A.
103. Bernal-Reyes R, Escudero RB. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). A comparative study of ursodeoxycholic acid and alpha-tocopherol. A preliminary study. *Rev Gastroenterol Mex*. 2002;67:70-5.
104. Bagci S, Uygun A, Kadavifci A, Bektas A, Ates Y, Erdil A, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *J Hepatol*. 2003;38 Suppl 2:195.
105. Santos VN, Lanzoni VP, Szejnfeld J, Shigueoka D, Parise ER. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36:723-9.
106. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr*. 2000;136:739-43.



107. Lindor KD, on behalf of the UDCA/NASH Study Group. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized, placebo-controlled trial [abstract]. *Gastroenterology*. 2003;124 Suppl 1:A708-A9.
108. 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.
109. Meydani M. Vitamin E. *Lancet*. 1995;345:170-5.
110. Soltys K, Dikdan G, Koneru B. Oxidative stress in fatty liver of obese Zucker rats: rapid amelioration and improved tolerance to warm ischemia with tocopherol. *Hepatology*. 2001;34:13-8.
111. Oliveira CP, Gayotto LC, Tatai C, Nina BI, Lima ES, Abdalla DS, et al. Vitamin C and vitamin E in prevention of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in choline deficient diet fed rats. *Nutr J*. 2003;2:9.
112. Van Tits LJ, Demucker DN, De Graaff J, Hak-Lemmers HL, Stalenhoof AF. Alpha-tocopherol supplementation decreases production of superoxide and cytokines by leukocytes ex vivo in both normolipemic and hypertriglyceridemic individuals. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:458-64.
113. Parola M, Muraca R, Dianzani U, Barrera G, Leonarduzzi G, Bendinelli P, et al. Vitamin E dietary supplementation inhibits tissue growth factor beta gene expression in the rat liver. *FEBS Lett*. 1992;308:267-70.
114. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*. 2000;136:734-8.
115. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor- $\beta$ 1 level and efficacy of  $\alpha$ -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1667-72.
116. Sanyal AJ, Contos MJ, Sargeant C, Stravitz RT, Luketic VA, Sterling RK, et al. A randomized controlled pilot study of pioglitazone and vitamin E versus vitamin E for non-alcoholic steatohepatitis [abstract]. *Hepatology*. 2002;36 Suppl:382A.
117. 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.
118. Yakaryilmaz F, Guliter S, Ozenirler S, Akyol G. Vitamin E treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis. Results of a pilot study [abstract]. *J Hepatol*. 2003;38 Suppl 2:203.
119. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology*. 2003;38:413-9.
120. Kawanaka M, Mahmood S, Niiyama G, Izumi A, Kamei A, Ikeda H, et al. Control of oxidative stress and reduction in biochemical markers by Vitamin E treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Hepatol Res*. 2004;29:39-41.
121. Harrison SA, Forngenson S, Hayashi P, Lang KA, Schenker S. Vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2002;122:A669.
122. Lu SC. S-adenosylmethionine. *Int J Biochem Cell Biol*. 2000;32:391-5.
123. Gulbahar O, Karasu ZA, Ersoz G, Akarca US, Musoglu A. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine [abstract]. *Gastroenterology*. 2000;118:1444.
124. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgenson RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2711-7.
125. Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in nonalcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung*. 2000;50:722-7.
126. Agrawal S, Bonkovsky HL. Management of nonalcoholic steatohepatitis: an analytic review. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:253-61.
127. Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A, Dapas F, Caffau C, Zilli M. Long term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need, and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol*. 1997;26:871-9.
128. Siveski-Illskovic N, Kaul N, Singal PK. Probuocol promotes endogenous antioxidants and provides protection against adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Circulation*. 1994;89:2829-35.
129. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Hormazdi M, Naserimoghadam S, Mikaeli J, et al. Probuocol in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an open-labeled study. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:266-8.
130. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve non alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2003;37:343-50.
131. Vial P, Riquelme A, Pizarro M, Solis N, Madariaga JA, Duarte I, et al. Pentoxifylline does not prevent early profibrogenic events in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2003;124 Suppl 1:A758.
132. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:1637-48.
133. Satapathy SK, Garg S, Sakhuja P, Malhotra V, Sarin SK. Pentoxifylline as a novel therapy for non alcoholic steatohepatitis: a pilot study [abstract]. *Gastroenterology*. 2003;124 Suppl 1:A758.
134. Desai TK, Chiorean M. Phlebotomy reduces transaminase levels in patients with chronic non-alcoholic steatohepatitis [abstract]. *Gastroenterology*. 1998;114:A1233.
135. Nitecki J, Jackson FW, Allen ML. Effect of phlebotomy on non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [abstract]. *Gastroenterology*. 2000;118:A1474.
136. Guilyogomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, Laine F, Quentin V, David V, et al. Venesection therapy of insulin-resistance-associated iron overload. *J Hepatol*. 2001;35:344-9.
137. Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate intolerant patients with clinical evidence of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122:931-9.
138. Chitturi S, George J. Interaction of iron, insulin resistance, and non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5:18-25.
139. Anonymous. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. *Hepatology*. 2003;37:244.