

# Esteatosis hepática no alcohólica. Puesta al día

Llorenç Caballeria Rovira<sup>a,b</sup>, Pere Torán Montserrat<sup>b</sup>, María Antonia Auladell Llorens<sup>a,b</sup>  
y Guillem Pera Blanco<sup>b</sup>

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es la acumulación de vacuolas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos y se caracteriza por presentar unas lesiones hepáticas similares a las producidas por el alcohol en sujetos que no consumen cantidades tóxicas de éste. Dicha terminología fue introducida por Ludwig en 1980<sup>1</sup>, y engloba un amplio espectro de lesiones hepáticas que van desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis con cambios necroinflamatorios y/o un grado variable de fibrosis y finalmente, a una cirrosis hepática e, incluso, al hepatocarcinoma.

La prevalencia de la EHNA no es bien conocida y probablemente está infravalorada debido a que una gran parte de los pacientes permanecen asintomáticos o presentan alteraciones biológicas discretas, a la ausencia de marcadores serológicos precisos y a la necesidad de realizar una biopsia hepática para el diagnóstico definitivo. Según los diferentes estudios epidemiológicos poblacionales realizados hasta la fecha (estudios analíticos, ecográficos o histológicos), la prevalencia en occidente se sitúa entre el 20 y el 30% de la población<sup>2-6</sup>, y según datos basados en autopsias de la población general, se estima que entre el 2 y el 3% cumplen criterios de esteatohepatitis<sup>7</sup>.

La EHNA es posiblemente la causa más común de elevación de las transaminasas en el adulto<sup>8</sup> y se considera que es el componente hepático del denominado síndrome metabólico, caracterizado por obesidad, diabetes tipo 2, dislipemia e hipertensión<sup>9</sup>. La importancia de la EHNA radica en detectar los pacientes que la presentan, incidir en los factores asociados y evitar su evolución hacia formas más graves.

## Etiología

La EHNA se ha asociado con numerosos factores etiológicos, y puede clasificarse como primaria, relacionada con los factores que provocan el aumento de la resistencia a la insu-

lina (obesidad, diabetes o dislipemia) y secundaria a alteraciones metabólicas congénitas o adquiridas, nutricionales, procedimientos quirúrgicos, fármacos y otros tóxicos (fig. 1)<sup>10</sup>. En la práctica clínica, la mayoría de los pacientes con EHNA presentan obesidad, diabetes tipo 2 o dislipemia como factores etiológicos, y es frecuente la asociación de varios de estos factores<sup>11</sup>.

## Patogenia

La patogenia de la EHNA se conoce sólo parcialmente, aunque parece multifactorial. La teoría patogénica más aceptada es la del doble impacto<sup>12</sup>, en el que la acumulación de ácidos grasos en cada una de estas dos fases desempeña un papel fundamental (fig. 2). Así, el primer impacto sería una resistencia a la insulina periférica con resultado de acumulación de grasa en el hígado y para el paso de esteatosis a esteatohepatitis sería necesario un segundo impacto en el que la acumulación de ácidos grasos daría lugar a estrés oxidativo, inflamación, necrosis y fibrosis.

## Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La mayoría de los pacientes con EHNA están asintomáticos, y en ellos el diagnóstico se realiza por presentar una elevación de las transaminasas, especialmente de la alanina-aminotransferasa (ALT), en el curso de un examen de salud o bien durante el estudio de alguna otra manifestación del síndrome metabólico. También se puede sospechar el diagnóstico por el hallazgo casual de una hepatomegalia o de una prueba de imagen practicada por otro motivo con cambios que indiquen esteatosis<sup>8</sup>, aunque el diagnóstico definitivo debería confirmarse mediante la realización de una biopsia hepática.

La historia clínica y las determinaciones analíticas sirven para descartar una enfermedad hepática de otra etiología y para apoyar el diagnóstico de la EHNA. Debe descartarse de manera cuidadosa el consumo excesivo de alcohol. Para ello, es necesario el interrogatorio del paciente y de sus familiares, así como valorar algunas pruebas analíticas como el volumen corpuscular medio de los hematíes o el cociente aspartato-aminotransferasa/alanina-aminotransferasa (AST/ALT). Aunque el límite de consumo de alcohol no está bien establecido, se podría considerar como no responsable de la enfermedad un consumo de hasta 20 g/día en las mujeres y de 30 g/día en los varones<sup>9</sup>. También es necesario determinar marcadores virales, antígeno de superficie del virus B y anticuerpos antihepatitis C, anticuerpos antitulsares, metabolis-

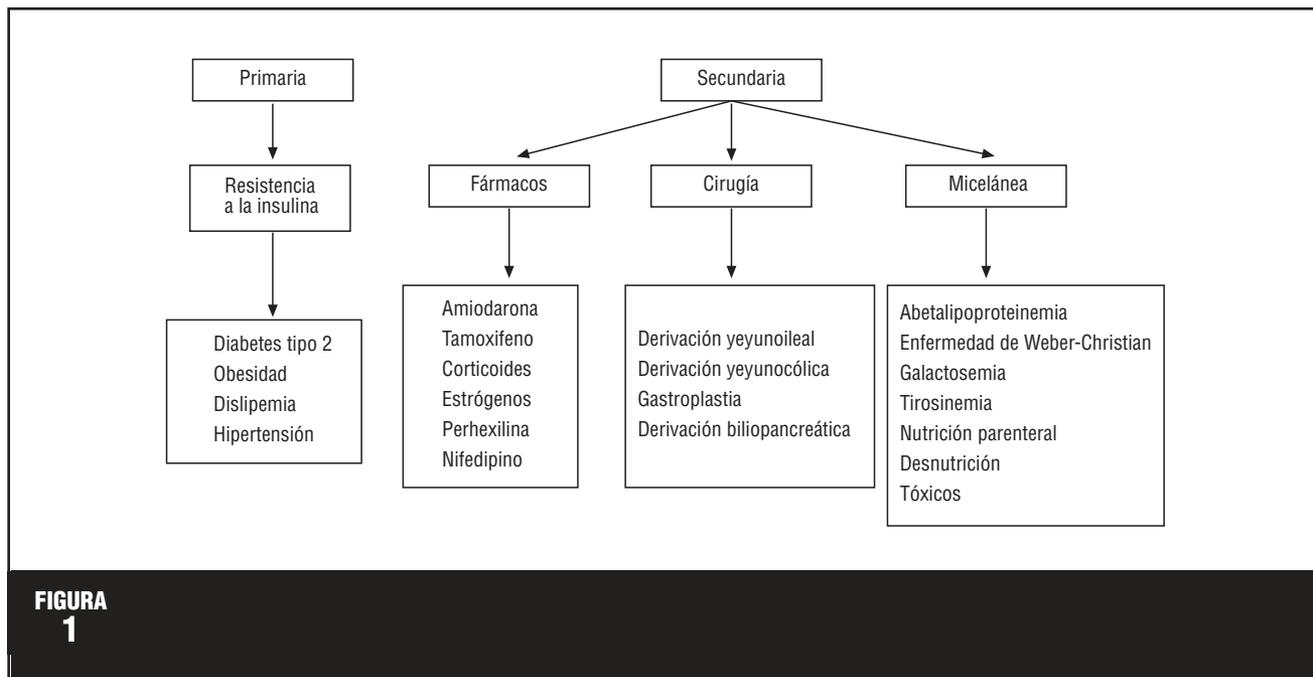
<sup>a</sup>Centro de Atención Primaria de Premià de Mar. Institut Català de la Salut. Premià de Mar. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Unitat de Suport a la Recerca en Atenció Primària Barcelonès Nord i Maresme. IDIAP Jordi Gol. Mataró. Barcelona. España.

Correspondencia: Dr. Llorenç Caballeria Rovira.  
Unitat de Suport a la Recerca. Àmbit Barcelonès Nord i Maresme.  
CAP El Maresme.  
Camí del Mig, 36. 08303 Mataró. Barcelona. España.  
Correo electrónico: lcaballeria.bnm.ics@gencat.net

Manuscrito recibido el 10-12-2007.

Manuscrito aceptado para su publicación el 20-2-2008.



**FIGURA 1**

mo del cobre, metabolismo del hierro, alfa-1-antitripsina, anticuerpos antiendomisio, función tiroidea y descartar el consumo de fármacos hepatotóxicos.

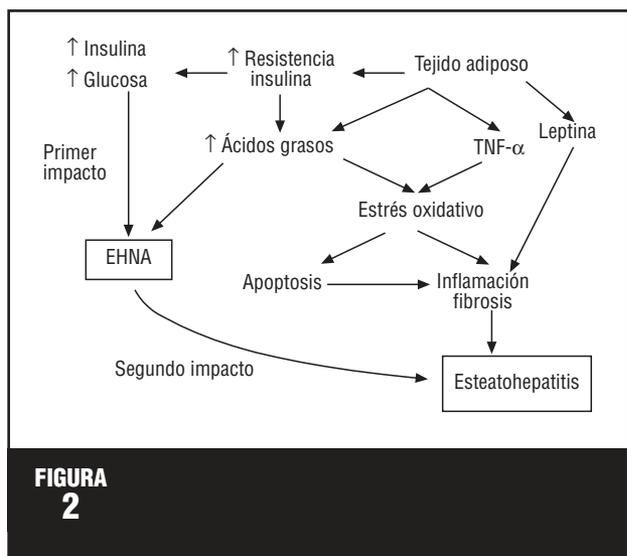
En relación con las determinaciones analíticas, los pacientes presentan una moderada elevación de las transaminasas, siendo el cociente ALT/AST superior a 1. Ésta puede ser la única alteración biológica, aunque también suelen presentar una moderada elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y de la fosfatasa alcalina. El resto de las pruebas de función hepática son normales, excepto cuando la enfermedad está en fase de cirrosis. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EHNA presentan una ferritina sérica elevada con una saturación de la transferrina nor-

mal<sup>13</sup>. Otras alteraciones biológicas de los pacientes con EHNA están relacionadas con el factor etiológico. Así, es frecuente encontrar una elevación de los lípidos séricos, en especial de los triglicéridos, así como hiperglucemia y un aumento de la resistencia a la insulina.

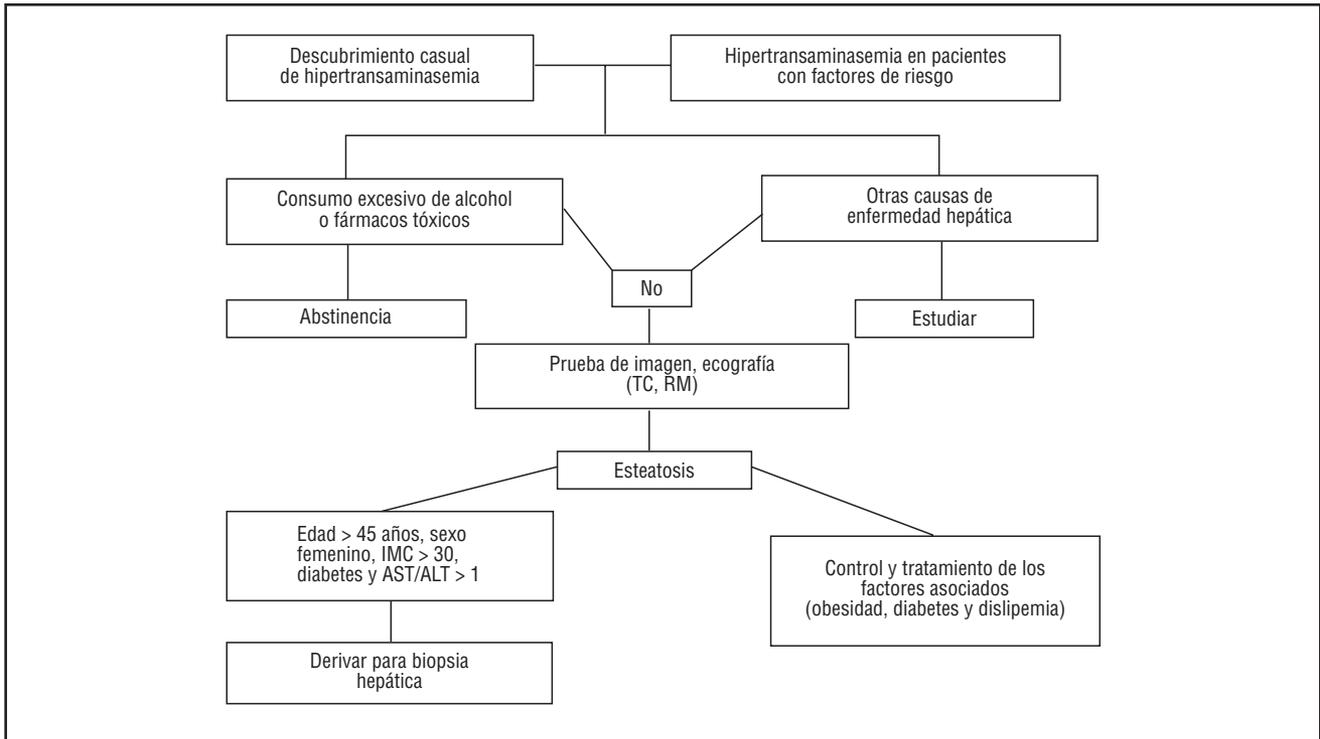
Una vez establecido el diagnóstico de sospecha por la clínica y la analítica, debe completarse el estudio mediante una prueba de imagen como la ecografía, y en algunas ocasiones es necesario completar el estudio con la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), especialmente en medios especializados. En la ecografía se observa un hígado con un aumento de la ecogenicidad que traduce el depósito de grasa<sup>14</sup>. Es una técnica muy sensible pero poco específica. Comparando la ecogenicidad del parénquima hepático con la de otras estructuras vecinas, como la vesícula biliar o el riñón, puede efectuarse una estimación semicuantitativa del grado de esteatosis. La utilidad de la ecografía disminuye en los casos en los que la esteatosis es inferior al 30% o cuando existe una obesidad mórbida<sup>15</sup>. Sin embargo, teniendo en cuenta el coste/beneficio, la ecografía es la técnica recomendada en el estudio de estos pacientes.

El diagnóstico de certeza de la EHNA y su progresión se realiza mediante la biopsia hepática. Ésta sirve para establecer la gravedad de las lesiones y, en este sentido, se ha propuesto una clasificación que es aceptada por la mayoría de los autores (tabla 1)<sup>16</sup>.

Debido a la dificultad y a la falta de consenso a la hora de realizar una biopsia en estos pacientes, se está investigando la aplicación de diversos métodos no invasivos para establecer la fase en la que se encuentra la enfermedad, en especial el grado de fibrosis.



**FIGURA 2**



**FIGURA 3**

El método no invasivo ideal debe ser capaz de diferenciar la esteatosis simple de la esteatohepatitis y determinar la intensidad de la fibrosis, con lo cual sería capaz de sustituir a la biopsia. En este momento este marcador ideal no existe, aunque desde hace unos años se está investigando la utilidad de diversos métodos tanto séricos como radiológicos. Los diferentes parámetros séricos analizados individualmente son poco útiles para conocer el grado de afectación hepática y, en

este sentido, se ha comprobado que sujetos con transaminasas normales pueden tener lesiones hepáticas avanzadas<sup>17</sup>. En la mayoría de estudios existen datos que indican esteatohepatitis y, aunque no permiten sustituir a la biopsia, sí que pueden ayudar a indicar en qué pacientes está indicada. Entre estos parámetros destacan la edad superior a 45 años, el sexo femenino, un índice de masa corporal superior a 30, la diabetes y un cociente AST/ALT superior a 1<sup>18</sup> (fig. 3).

**TABLA 1**

Esteatosis	
Grado I (leve):	afectación de menos del 33% de los hepatocitos
Grado II (moderada):	afectación del 33-66% de los hepatocitos
Grado III (intensa):	afectación de más del 66% de los hepatocitos
Esteatohepatitis	
Actividad necroinflamatoria	
Grado I (leve):	esteatosis de menos del 66% de los hepatocitos, «balonamiento» de algunos hepatocitos de la zona 3, algún foco inflamatorio e infiltrado polinuclear en el lobulillo e inflamación portal ausente o leve
Grado II (moderada):	esteatosis de cualquier grado, importante «balonamiento» de los hepatocitos, inflamación portal y lobulillar leve o moderada
Grado III (intensa):	esteatosis, «balonamiento» difuso de los hepatocitos, inflamación e infiltrado polinuclear en la zona 3 e inflamación portal
Fibrosis	
Estadio I:	fibrosis pericelular/perisinusoidal de la zona 3
Estadio II:	fibrosis pericelular/perisinusoidal de la zona 3 con fibrosis periportal focal o extensa
Estadio III:	fibrosis pericelular/perisinusoidal de la zona 3 con fibrosis portal y puentes de fibrosis
Estadio IV:	cirrosis

**TABLA 2**

Fibrotest
Alfa-2-macroglobulina
Haptoglobina
Apolipoproteína A <sub>1</sub>
Bilirrubina
GGT
Nashtest
Parámetros del fibrotest
ALT
AST
Índice de masa corporal
Colesterol
Triglicéridos
Glucosa
Índice del Grupo de la Clínica Mayo
Edad
Hiperglucemia
Índice de masa corporal
Plaquetas
Albúmina
Cociente AST/ALT

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-transaminasa; GGT: gammaglutamil transpeptidasa.

Con el fin de mejorar el valor diagnóstico individual de estas pruebas de laboratorio se han desarrollado índices que combinan varias de estas pruebas. Entre estos índices destacan el Fibrotest<sup>19</sup>, el Nashtest<sup>20</sup> y el índice propuesto por el grupo de la Clínica Mayo<sup>21</sup> (tabla 2). Estos índices son útiles para predecir las formas tanto moderadas como graves de fibrosis en la esteatohepatitis con una elevada sensibilidad y especificidad.

En cuanto a los medios radiológicos, recientemente se ha desarrollado un nuevo procedimiento no invasivo, la elastografía transitoria (FibroScan), que es un método simple y reproducible que permite determinar la elasticidad hepática. En pacientes con hepatitis C se ha observado una buena correlación entre el grado de elasticidad hepática y el estadio de fibrosis, de manera que la medición de la elasticidad permitiría reducir la práctica de biopsias de seguimiento<sup>22</sup>. Datos preliminares sugieren que el FibroScan también puede ser útil en la EHNA<sup>23</sup>.

### Evolución y pronóstico

La esteatosis simple suele tener buen pronóstico y sólo se ha descrito algún caso aislado de progresión a cirrosis. Cuando existe una esteatohepatitis el pronóstico es más incierto, de manera que en la mayoría de los pacientes la fibrosis se mantiene sin modificaciones o progresa a lo largo del seguimiento. Recientemente se ha publicado un estudio poblacional que incluye a 420 pacientes con EHNA seguidos durante una media de 8 años; han fallecido un 12,6% de los sujetos, lo que supone una mortalidad superior a la espera-

da en la población general. La enfermedad hepática constituyó la tercera causa de muerte de estos pacientes, por detrás de las neoplasias y de la cardiopatía isquémica, lo que contrasta con la población general en la que las enfermedades hepáticas son la decimotercera causa de muerte<sup>24</sup>.

### Tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento específico para la EHNA y éste consiste en tratar el factor etiológico causal, es decir, la obesidad, la diabetes y la dislipemia. Sin embargo, de entrada se deben aplicar una serie de medidas generales consistentes en evitar el alcohol, los fármacos y la exposición a tóxicos ambientales potencialmente causantes de EHNA (tabla 3).

El tratamiento de la obesidad ha demostrado ser eficaz en la EHNA tanto en adolescentes como en adultos. Es importante conseguir una pérdida de peso, ya que se ha comprobado que esta medida mejora la resistencia a la insulina y la cifra de transaminasas<sup>25</sup>. La pérdida de peso debe ser progresiva, mediante ejercicio físico y una dieta equilibrada, con el objetivo de lograr un descenso del 10% en los primeros 6 meses y a un ritmo máximo de 0,5-1 kg por semana<sup>26</sup>. Más recientemente, se han ensayado fármacos para reducir peso, como el orlistat<sup>27</sup> y la sibutramina<sup>28</sup>, y se ha observado una mejoría de las pruebas de función hepática y los signos ecográficos de esteatosis. La cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida se acompaña de una norma-

**TABLA 3** Tratamiento de la esteatosis hepática no alcohólica

Medidas generales
Evitar el consumo de alcohol, incluso en mínimas cantidades
Evitar los fármacos hepatotóxicos
Evitar la exposición a tóxicos ambientales
Tratamiento de las enfermedades asociadas
Tratamiento del sobrepeso y la obesidad
Dietético y mediante ejercicio físico
Farmacológico: orlistat y sibutramina
Cirugía bariátrica
Diabetes
Hiperlipemia
Tratamiento farmacológico
Fármacos que incrementan la sensibilidad a la insulina
Sulfonilureas: metformina
Tiazolidindionas: pioglitazona, rosiglitazona
Fármacos hipolipemiantes
Estatinas: atorvastatina, simvastatina, pravastatina
Otros: gemfibrozilo, probucol, clofibrato
Fármacos antioxidantes y hepatoprotectores
Vitamina E
Ácido ursodesoxicólico
Betaína
Pentoxifilina
Losartán

lización de las transaminasas, de mejoría o desaparición de la esteatosis y de mejoría de las lesiones de esteatohepatitis<sup>29</sup>.

Para el tratamiento de la diabetes en la EHNA, los fármacos más beneficiosos son los que mejoran la resistencia a la insulina. Entre éstos se encuentran las biguanidas (en particular la metformina) y las tiazolidindionas. Varios estudios piloto en los que se ha utilizado metformina a la dosis de 1-1,5 g/día durante 4-12 meses han comunicado una disminución de la cifra de transaminasas<sup>30</sup>, y en uno de ellos se observó, además, una mejoría de los cambios histológicos al repetir la biopsia al final del estudio<sup>31</sup>. Recientemente, se han publicado los resultados en relación con el tratamiento con pioglitazona y rosiglitazona. Se trata de estudios piloto que incluyen a un número reducido de pacientes, pero tanto con una como con otra sustancias se observa una mejoría de la resistencia a la insulina, de la cifra de ALT y de las lesiones histológicas<sup>32,33</sup>.

La utilización de estatinas en pacientes con alteraciones hepáticas debe hacerse con precaución por su posible hepatotoxicidad<sup>34</sup>. Sin embargo, se acaban de publicar los resultados de un estudio que valora los cambios histológicos antes y después del tratamiento con estatinas en 17 pacientes con una media de seguimiento comprendida entre 10 y 16 años. Dicho estudio ha demostrado una mejoría de los parámetros histológicos y ha llegado a la conclusión de que las estatinas pueden ser utilizadas en pacientes con EHNA<sup>35</sup>. El gemfibrozilo, a dosis de 600 mg/día, produjo una disminución de las transaminasas y el probucol a dosis de 500 mg/día durante 6 meses se acompañó de una normalización de la AST y ALT en el 50% de los pacientes tratados<sup>36</sup>. Se han ensayado diversos tratamientos (tabla 3), con un efecto antioxidante y/o hepatoprotector. Sin embargo, en la mayoría de casos se trata de estudios piloto, con pocos pacientes y algunos de ellos sin control histológico, por lo que los resultados no son concluyentes.

## Conclusión

Como hemos visto, la EHNA es muy prevalente en la población occidental, paralelamente a la mayor prevalencia de los componentes que forman el síndrome metabólico, en especial la obesidad. Es importante detectar de forma precoz a los pacientes que presentan EHNA con la finalidad de incidir sobre los factores asociados y evitar de esta manera que evolucionen hacia formas más graves, incluyendo la cirrosis hepática. El diagnóstico debe sospecharse en sujetos con una elevación de las cifras de transaminasas, descubierta en general de manera casual, sobre todo si presentan alguno o varios de los componentes del síndrome metabólico y en los que se han excluido otras causas de enfermedad hepática. Las manifestaciones clínicas y analíticas son poco específicas, y en las técnicas de imagen se observan los cambios que indican esteatosis, pero no permiten distinguir la presencia de lesiones más avanzadas como fibrosis. Sin embargo, aquellos pacientes que presenten parámetros indica-

tivos de esteatohepatitis deberán ser remitidos para la práctica de una biopsia hepática (fig. 3). Desde el punto de vista terapéutico, se deben aplicar medidas generales (evitar el alcohol y tóxicos) y tratar el factor etiológico causal.

## Bibliografía

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BGJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc.* 1980;55:434-8.
2. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study. *Hepatology.* 2005;42:44-52.
3. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti M, De Martin C, et al., and the Dionysos Study Group. Prevalence of chronic liver disease in the general population of Northern Italy: The Dionysos Study. *Hepatology.* 1994;20:1442-9.
4. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000;132:112-7.
5. Parés A, Tresserras R, Núñez I, Cerralbo M, Plana P, Pujol FJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la presencia de esteatosis hepática en varones adultos aparentemente sanos. *Med Clin (Barc).* 2000;114:561-5.
6. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: A review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol.* 2007;47:239-44.
7. Reid AR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2001;121:710-23.
8. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:960-7.
9. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-331.
10. Caballería J, Rodés J. Esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc).* 2003;120:670-5.
11. Pagano C, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Non-alcoholic steatohepatitis, insulin resistance and metabolic syndrome. Further evidence for an etiologic association. *Hepatology.* 2002;35:367-72.
12. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology.* 1998;114:842-4.
13. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:S34-8.
14. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:1705-25.
15. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2004;14:635-7.
16. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histologic scoring system for NAFLD. *Hepatology.* 2005;41:1313-21.
17. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Lukek VA, et al. Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003;37:1286-92.
18. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Mashiro T, Miyagi S, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with NAFLD. *World J Gastroenterol.* 2005;11:255-9.
19. Ratzliff V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonihay L, et al. LIDO study group, CYTOL study group. Diag-

- nostic value of biochemical markers (Fibro Test-Fibro Sure) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:6.
20. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, Messous D, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al., LIDO study group, CYTOL study group. Diagnostic value of biochemical markers (Nash Test) for the prediction of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:34.
  21. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a non-invasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45:846-54.
  22. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48-54.
  23. De Ledinghen V, Beaugrand M, Kelleher TB, Foucher J, Castera L, Ziol M, et al. Prediction of liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis (NASH): risk factors and diagnostic potential of liver elasticity using Fibroscan. *J Hepatol.* 2006;44 Suppl 2:S39.
  24. 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.
  25. Suzuki A, Lindor K, St. Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in NAFLD. *J Hepatol* 2005;436:1060-6.
  26. Moreno Sánchez D. Tratamiento médico de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. *Med Clin (Barc).* 2005;125:108-16.
  27. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E. A double-blind randomised placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:639-44.
  28. Sabuncu T, Nazligui Y, Karaoglanoulu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with NASH. *Rom J Gastroenterol.* 2003;12:189-92.
  29. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, Hollebecque A, et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology.* 2006;130:1617-24.
  30. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of NASH: a pilot open label study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:23-8.
  31. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin vs vitamin E or prescriptive diet in NAFLD. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1082-90.
  32. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2004;39:188-96.
  33. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ. A pilot study of vitamin E vs vitamin E and pioglitazone for the treatment of NASH. *J Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:1107-15.
  34. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology.* 2005;41:690-5.
  35. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated enzymes: A histopathological follow-up study. *J Hepatol.* 2007;47:135-41.
  36. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Sotoudeh M, Rakhshani N, Sohrabpour AA, et al. Probucof in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2003;38:414-8.