

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

Enfermedad del hígado graso no alcohólico y riesgo cardiovascular

Angel Brea Hernando^{a,*} y José Pujo Focillas^b

^aUnidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, España

^bUnidad de Lípidos, Bioquímica Clínica, Hospital San Jorge, Huesca, España

Recibido el 19 de julio de 2010; aceptado el 29 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 20 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Hígado graso;
Cáncer;
Enfermedad
cardiovascular;
Alcohol

KEYWORDS

Fatty liver;
Cancer;
Development of
cardiovascular;
Alcohol

Resumen

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) comprende una serie de lesiones hepáticas similares a las inducidas por el alcohol, en ausencia de su consumo. Su importancia radica en la alta prevalencia en nuestras sociedades occidentales y, desde el punto de vista hepático, en su progresiva evolución desde esteatosis a cirrosis y cáncer de hígado. Más recientemente, se ha observado que la EHGNA da lugar a frecuentes alteraciones en el metabolismo lipídico y a un incremento del riesgo cardiovascular con aceleración de la arteriosclerosis y de los eventos a ella vinculados. En la presente revisión se hace una actualización de lo publicado hasta la fecha sobre la etiopatogenia de la EHGNA, su influencia en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y las posibilidades terapéuticas vigentes.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) encompasses a series of liver lesions similar to those induced by alcohol but without alcohol intake. The importance of this disease lies in its high prevalence in western countries and, from the hepatological point of view, in its progression from steatosis to liver cirrhosis and cancer. More recently, NAFLD has been observed to give rise to frequent alterations in lipid metabolism and an increased cardiovascular risk with acceleration of arteriosclerosis and related events. The present review provides an update on the literature published to date on the etiopathogenesis of NAFLD, its influence on the development of cardiovascular diseases and current therapeutic options.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abrea@riojasalud.es (A. Brea Hernando).

Introducción

El término enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) —en la literatura anglosajona «non-alcoholic fatty liver disease» (NAFLD)— se utiliza para denominar a un amplio espectro de afecciones hepáticas, que van desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis («non-alcoholic steatohepatitis» [NASH]), y que desde el punto de vista histológico, se asemejan a las lesiones inducidas por el alcohol, si bien por definición, la EHGNA se desarrolla en pacientes que no consumen alcohol o lo hacen en escasa cuantía.

Aunque descrita hace casi 60 años¹ y bien caracterizada desde hace treinta², no es hasta hace poco tiempo en que la EHGNA acapara la atención de los médicos por su alta prevalencia en las sociedades occidentales como la nuestra. Más recientemente se ha observado que la EHGNA no solo puede causar la muerte por el desarrollo de una hepatopatía crónica, sino dar lugar a frecuentes alteraciones en el metabolismo lipídico y a un incremento del riesgo cardiovascular.

En la presente revisión se hace una actualización de lo publicado hasta la fecha sobre la etiopatogenia de la EHGNA, su influencia en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y las posibilidades terapéuticas vigentes.

Epidemiología

La EHGNA es una enfermedad asintomática, que frecuentemente no muestra alteraciones analíticas relevantes y que en la mayoría de los estudios de prevalencia se determina mediante ecografía. Esta técnica no es excesivamente sensible pues precisa de la infiltración grasa de al menos la tercera parte del parénquima hepático para dar un resultado positivo. Con todas estas limitaciones, se estima que afecta al 20–30% de la población occidental^{3,4}. La esteatohepatitis, que precisa una biopsia hepática para su diagnóstico, afectaría solo al 2–3% de la población⁵.

Existe una influencia racial en la prevalencia de la EHGNA variando desde un 45% entre los hispanos, a un 24% en afroamericanos y a un 33% en los caucásicos estadounidenses³. Entre los asiáticos acontece en el 25%⁶. La frecuencia de presentación, al menos en la raza blanca, suele ser el doble entre varones que en mujeres—42% y 24% respectivamente—si bien puede incrementarse en el estado posmenopáusico⁷.

El predominio de la EHGNA aumenta de forma paralela a la edad: menos del 20% por debajo de los 20 años y más del 40% por encima de los 60. No obstante, también se ha descrito la EHGNA en población infantil con una prevalencia del 2,6%, pero que puede ascender hasta un 10–80% en niños obesos⁸.

La EHGNA es también más prevalente en pacientes que padecen concomitantemente diabetes mellitus tipo 2 (40–75%), u obesidad (33–76%), llegando hasta el 99% en individuos sometidos a cirugía bariátrica⁹.

Etiopatogenia

El hígado desempeña un papel central en el metabolismo lipídico, captando ácidos grasos libres del plasma (AGL), que

si no son aprovechados como fuente energética mediante oxidación, son almacenados o exportados tras la síntesis de lípidos y lipoproteínas. Una serie de alteraciones de factores locales y sistémicos, que controlan el equilibrio entre el aflujo, la oxidación y la exportación de lípidos, conduce a la acumulación hepática de triglicéridos. Esta descripción es un resumen de la patogénesis de la EHGNA, que es más compleja, y solo parcialmente conocida, de la que seguidamente se describen los datos más relevantes.

La resistencia a la insulina (RI) y la obesidad, fundamentalmente del tipo visceral, son dos importantes elementos etiopatogénicos de la EHGNA. Ambas aumentan la afluencia de AGL al hígado, lo que induce a una mayor producción de triglicéridos hepáticos. Por otra parte, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia, que suelen acompañar a la RI, también pueden promover la lipogénesis «de novo» de AGL, al sobreexpresar factores de transcripción lipogénicos tales como la proteína unida al elemento regulador de esteroides (SREBP-1c) o la proteína unida al elemento de respuesta a los carbohidratos¹⁰. Los AGL que no son incorporados a los triglicéridos deben ser metabolizados mediante oxidación en las mitocondrias, peroxisomas y microsomas (fig. 1A). Sin embargo, la activación de SREBP-1c aumenta el malonil-CoA, el cual inhibe la oxidación de los AGL. El resultado neto de estas tres alteraciones es la mayor disponibilidad hepática de AGL como sustrato para la síntesis de triglicéridos¹¹. En esta síntesis, la enzima Acil-CoA:diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) juega un papel clave al catalizar el paso final hacia la esterificación de los AGL en triglicéridos. La DGAT está constituida por dos isoformas primarias (DGAT1 y DGAT2). Mientras DGAT1 está presente en varios tejidos, DGAT2 es específica de los hepatocitos. Diversos experimentos en ratones han puesto de manifiesto como su sobreexpresión ocasiona esteatosis, mientras que su inhibición la revierte^{12,13}. Tras su esterificación, los AGL quedan finalmente empaquetados y almacenados como vacuolas de triglicéridos en los hepatocitos, o después de su unión a la apolipoproteína B —mediada por la proteína transferidora de triglicéridos microsomales (MTTP)— son lanzados hacia el torrente sanguíneo en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Dado que SREBP-1c inhibe la formación de MTTP, la RI al sobreexpresar SREBP-1c contribuye a una menor incorporación de apoB y a la consiguiente menor formación de VLDL. También puede existir una disminución de la síntesis de apoB¹⁴, o una menor respuesta posprandial de la apoB disociada del incremento de triglicéridos¹⁵. En todos los casos, la consecuencia final es la dificultad en el envío del exceso de triglicéridos hacia el plasma. Cuando la tasa de síntesis de triglicéridos sobrepasa la capacidad de producción de VLDL y de su exportación, los triglicéridos se acumulan dentro de los hepatocitos, dando lugar a la esteatosis, marcador definitorio de la EHGNA (fig. 1B).

Los AGL pueden hacer progresar la esteatosis hacia la esteatohepatitis por diversos mecanismos, entre los que se incluyen: a) la toxicidad directa; b) el aumento de la síntesis del factor de crecimiento tumoral α (TNF α), a través del factor nuclear kappaB —que a la vez pueden ser inhibidos vía receptor activado de proliferación de peroxisomas tipo gamma (PPAR γ) estimulado por los propios AGL—; c) la disminución de la adiponectina —lo que incrementa la RI, la síntesis y depósito de los AGL y los niveles de TNF α —, y por

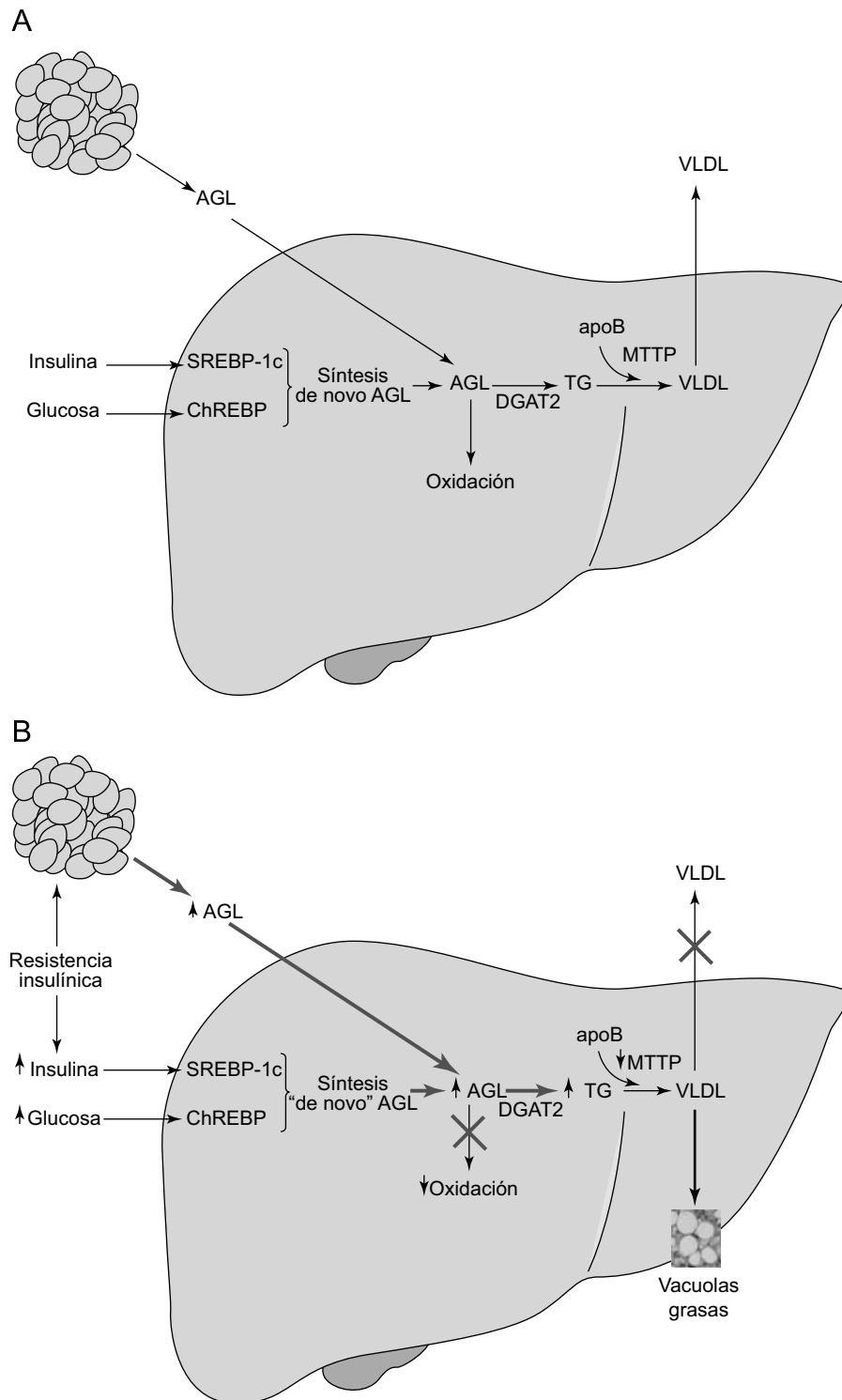


Figura 1 A) Síntesis hepática normal de triglicéridos y VLDL. El contenido en lípidos de hígado viene determinado por el equilibrio de varios procesos: a) Importación de ácidos grasos libres (AGL) del tejido adiposo, b) Síntesis de novo de AGL en hepatocitos, c) Beta-oxidación de los AGL, d) Esterificación de los AGL en TG mediado por la DAGT2 y e) Exportación de triglicéridos como VLDL. Abreviaturas: VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; AGL: ácidos grasos libres; SREBP-1c: proteína unida al elemento regulador de esteroides; ChREBP: proteína unida al elemento de respuesta a los carbohidratos; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; Apo B: apolipoproteína B; MTTP: proteína transferidora de triglicéridos microsomiales.

B) Fisiopatología de la EHNA. Influencia de la resistencia a la insulina en el EHNA. La resistencia insulínica y la hiperinsulinemia conducen a la acumulación de lípidos en el hígado por varios mecanismos. En el tejido adiposo, la resistencia a la insulina aumenta la lipólisis de triglicéridos e incrementa los niveles circulantes de los AGL que son captados por el hígado. Además, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia aumentan la síntesis de novo de los AGL e inhibe su beta-oxidación. La consecuencia es la acumulación de los AGL

último, d) mediante la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la reducción de equivalentes tales como el dinucleótido de nicotinamida adenina (NADH) y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), lo que conlleva a un estrés oxidativo con daño tóxico del hepatocito y a fenómenos de necrosis, proliferación inflamatoria, fibrosis, y muerte celular¹⁶.

La teoría de la patogénesis y progresión de la EHGNA mediante «dos golpes» (two-hit hipótesis) está ampliamente aceptada¹⁷. El primer golpe sería el acúmulo de triglicéridos en los hepatocitos —esteatosis simple— y el segundo el estrés metabólico-oxidativo y la producción descontrolada de citoquinas que resultan del intento de compensar la alteración de la homeostasis lipídica¹⁷. Hay excelentes publicaciones que detallan estos múltiples mecanismos implicados que conllevan a la progresión hacia la esteatohepatitis y la cirrosis, cuya exposición rebasa ampliamente el propósito de esta revisión¹⁸⁻²¹.

En conclusión, la RI y la obesidad producen una liberación de AGL que estimulan la síntesis y almacenamiento hepático de triglicéridos. Si se sobrepasan los mecanismos de detoxificación hepáticos aparece la lipotoxicidad y la progresión de la EHGNA.

Etiología

El principal factor etiológico conocido de la esteatosis hepática es el consumo excesivo de alcohol. Contrariamente y por definición, el consumo de etanol en la EHGNA debe ser mínimo. La mayoría de los grupos que investigan en esta área admiten un consumo máximo de hasta 20 g al día en las mujeres y hasta 40 g en los varones, cantidades consideradas como potencialmente tóxicas para el hígado. No obstante, hay otras causas secundarias que pueden promover el desarrollo de esteatosis (tabla 1).

La etiología de la EHGNA es probablemente múltiple, estando aún lejos de conocerse todos los agentes participantes. Se admite que influyen factores ambientales y genéticos. Entre los primeros se encuentra el denominado estilo de vida occidental, caracterizado por el binomio dieta abundante y sedentarismo. Un aporte hipercalórico, con exceso de hidratos de carbono, grasa saturada y alimentos con procesamiento industrial, unido a un escaso gasto energético, conducen a la mayoría de los sujetos a una ganancia ponderal. Tanto en población adulta como infantil, el sobrepeso y la obesidad se asocian a la EHGNA. Otro elemento posiblemente implicado es la flora intestinal, que también es un reflejo de la dieta, actuando como facilitador de la permeabilidad intestinal y del paso de endotoxinas²².

Sin embargo, ni todos los pacientes con EHGNA son obesos, ni todas las razas exhiben la misma prevalencia de esta entidad, e incluso, en determinados individuos parece haber un componente familiar²³. Estos datos fundamentan la implicación de factores genéticos. Hay evidencias que permiten desvincular la presencia de esteatosis de la obesidad y de la resistencia a la insulina en personas con variantes del gen que codifica la fosfolipasa patatán-like que contiene la proteína 3 (PNPLA3)²⁴. También se ha asociado a la EHGNA con determinados polimorfismos del cambio de un único nucleótido (SNPs) de algunos genes como el de la MTTP²⁵, o el recientemente descrito del gen que codifica la apolipoproteína C3 (apoC3) en asiáticos delgados y sin diabetes²⁶. Un grupo español ha demostrado que los pacientes obesos con EHGNA muestran una sobreexpresión de genes proinflamatorios y proapoptóticos. En aquellos que en la biopsia exhibían fibrosis, se observó, además, una sobreexpresión de genes profibrogénicos, incluyendo el gen del receptor de la leptina²⁷.

Histología

Los hallazgos anatomopatológicos de la EHGNA son indistinguibles de las lesiones inducidas por el abuso del alcohol. Se exige un mínimo de entre el 5 y el 10% de infiltración grasa para poder definirse como esteatosis hepática²⁸. Además, el amplio espectro de esta enfermedad incluye infiltración de células inflamatorias, balonización de los hepatocitos con presencia en su interior de hialina de Mallory y de acúmulo de gránulos de glucógeno, necrosis de los mismos y fibrosis en el caso de enfermedad avanzada. Para el diagnóstico de esteatohepatitis es necesaria la combinación esteatosis, presencia de polimorfonucleares, monocitos, o ambos, balonización hepatocitaria y áreas de necrosis²⁹. En el 66% de los pacientes con EHGNA se encuentran lesiones mínimas de fibrosis en el momento de su diagnóstico histológico, mientras que en el 25% hay fibrosis septal, y el 15% presenta cirrosis bien establecida. Existe una clasificación clásica de la severidad histológica de la enfermedad, mediante la valoración del porcentaje de infiltración grasa, del grado de inflamación y de los estadios de la fibrosis²⁹. Más recientemente ha visto la luz un nuevo sistema de puntuación semicuantitativo, basado en el anterior, fundamentalmente para unificar criterios a la hora de realizar nuevos ensayos clínicos³⁰.

Historia natural de la enfermedad

Los estudios clásicos que llevaron a cabo un seguimiento de pacientes diagnosticados de EHGNA en centros

Figura 1 Continuación

dentro de hepatocitos. Para compensarla, la síntesis de TG hepática es impulsada por la sobreexpresión de DGAT2. Por otra parte, la exportación de TG puede verse perjudicada al originarse una disminución de la producción de las VLDL por disminución de la síntesis de la apoB, o de su enlace con los TG, mediada a su vez por una disminución de la MTTP. El resultado neto es un aumento de la concentración intrahepática de TG con su acúmulo dentro de los hepatocitos en forma de vacuolas de grasa, marca constitutiva de la EHGNA. Esta situación inicia un ulterior daño hepático causando una mayor resistencia insulina hepática y la producción de especies reactivas del oxígeno que conlleva el paso desde EHGNA a la esteatohepatitis. Abreviaturas: ↑ = aumentado; ↓ = disminuido; AGL: ácidos grasos libres; SREBP-1c: proteína unida al elemento regulador de esteroides; ChREBP: proteína unida al elemento de respuesta a los carbohidratos; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; Apo B: apolipoproteína B; MTTP: proteína transferidora de triglicéridos microsomales; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Tabla 1 Causas secundarias de esteatosis hepática

Causas de secundarias de esteatosis hepática			
Nutricionales	Fármacos	Metabólicas	Otras
Malnutrición calórico-proteica	Glucocorticoides estrógenos sintéticos	Enfermedad de Weber-Christian	Enfermedad inflamatoria intestinal
Hambruna	Aspirina	Disbetalipoproteinemia	Infección por VIH
Nutrición parenteral total	Calcioantagonistas	Lipodistrofia	Hepatotoxinas ambientales
Pérdida de peso rápida	Amiodarona	Enfermedad de Wolman	Fósforo
Cirugía bariátrica	Tamoxifeno	Deposito de colesterol	Setas venenosas
Resección yeyunoileal	Methotrexate	Embarazo	Petroquímicas
Síndrome de realimentación	Ácido valproico	Enfermedad de Gaucher	Disolventes orgánicos
	Cocaína	Déficit de alfa1antitripsina	Toxina del <i>Bacillus cereus</i>
	Antiretrovirales:	Síndrome de Reye	Diverticulosis del intestino delgado con sobrecrecimiento bacteriano
	Zidovudina		Celiaquía
	Didanosina		
	Tetraciclinas hipervitaminosis A		

especializados apuntaban hacia un aumento de la mortalidad de estos pacientes³¹⁻³⁴. En el último quinquenio se han publicado estudios poblacionales que, además de confirmar una menor supervivencia, han permitido precisar la evolución de esta enfermedad³⁵⁻³⁸.

Alrededor del 12-40% de los pacientes con infiltración grasa simple desarrollan esteatohepatitis con fibrosis en un plazo entre 8 y 13 años. De ellos, entre un 15 y un 25% desarrollarán cirrosis en un periodo similar³⁹. La EHGNA también incrementa el riesgo de hepatocarcinoma, presentando una mayor incidencia en la esteatohepatitis^{40,41}. Un 7% de los enfermos cirróticos desarrollarán hepatocarcinoma y el 50% requerirán un trasplante o morirán por descompensación de la enfermedad hepática⁴². La obesidad y la diabetes mellitus muestran una mayor tendencia a la progresión hacia la esteatohepatitis^{18,43}. La EHGNA se asocia con una significativa mayor tasa de mortalidad hepática y eleva un 70% la probabilidad de morir por cualquier causa³⁸. La presencia de esteatohepatitis multiplica por diez el riesgo de cirrosis y por ocho la mortalidad hepática, siendo ambas más probables a medida que aumenta la gravedad del estadiaje de la fibrosis⁴⁴. La mayoría de los trabajos mencionados con anterioridad proceden de grupos que investigan y publican en el área de hepatología, y aunque en las comunicaciones más recientes se reconoce a las enfermedades cardiovasculares como la causa de mortalidad más frecuente en los pacientes con EHGNA³⁵⁻³⁸, no se profundiza en su posible implicación en el desarrollo de eventos cardiovasculares.

Diagnóstico

No se ha encontrado ningún biomarcador con las características necesarias que permita un diagnóstico preciso de la EHGNA y que diferencie los estadios leves de los más avanzados de esteatohepatitis y fibrosis⁴⁵. Por tanto, la biopsia hepática continúa siendo el patrón oro del diagnóstico de la EHGNA⁴⁶. Sin embargo, dado que es un procedimiento invasivo con un 0,5% de complicaciones, que su interpretación es subjetiva y sometida a la variabilidad según la muestra y a la alta

prevalencia de la EHGNA, debería limitarse su empleo a los ensayos y estudios clínicos⁴⁷.

Por otra parte, la mayoría de las veces la EHGNA cursa de forma asintomática o con síntomas y signos inespecíficos – fatiga, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia... – por lo que en la práctica, los pacientes son diagnosticados por la combinación de niveles elevados de las enzimas hepáticas junto a los hallazgos ecográficos.

La elevación de las transaminasas es la anomalía más usual observada en la EHGNA, estando presente entre el 50 y el 90% de los casos. Si bien cualquier estadio de la enfermedad puede cursar con transaminasas normales, estas suelen estar más elevadas en la esteatohepatitis. Un cociente entre aspartato-aminotransferasa (AST)/alanina-aminotransferasa (ALT) mayor de uno predice la presencia de fibrosis⁴⁸. La gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y la fosfatasa alcalina pueden estar normales o elevarse hasta el triple de lo normal.

La ecografía es la técnica de cribado preferida para el diagnóstico de la EHGNA en personas con elevación de las transaminasas. Aunque para la detección de la esteatosis la ecografía precisa una infiltración grasa del 30%⁴⁹, su sensibilidad está en torno al 60%, aumentando hasta un 90-100% en los casos de depósito moderado o severo, con una especificidad del 85% (56-100%)⁵⁰.

La tomografía computarizada es de menor utilidad diagnóstica que la ecografía en la esteatosis difusa. El diagnóstico se hace cuando el coeficiente de atenuación del hígado en estudios sin contraste es 20 UH menor que la del bazo⁵¹. Su precisión puede verse limitada por la carga de hierro hepático. La exposición a la radiación limita aún más su empleo.

La resonancia nuclear magnética (RM) puede ofrecer imágenes y métodos espectroscópicos de cuantificación de la grasa bastante precisos. Las técnicas de gradiente-eco y de potenciación pueden tener utilidad clínica en el diagnóstico de las esteatosis focales. La espectroscopia suele reservarse como herramienta de investigación en estudios epidemiológicos o terapéuticos. La RM-elastografía tiene la capacidad de estimar el grado de fibrosis y parece

una herramienta prometedora en la diferenciación entre EHGNA y esteatohepatitis⁵².

EGHNA y lípidos

Derivado de la presencia de RI en la EHGNA, la sobreproducción de VLDL se traduce en un perfil de lípidos séricos de los sujetos con hígado graso caracterizado por niveles elevados de triglicéridos, bajos de colesterol HDL y un aumento en las partículas de LDL pequeñas y densas⁵³⁻⁵⁵. La hipertrigliceridemia es la alteración analítica más frecuente. En la población general, el hallazgo de una hipertrigliceridemia o de una dislipemia mixta multiplica por 5,9 y 5,1 respectivamente la posibilidad de infiltración grasa en la ecografía hepática⁵⁶. Aunque la EHGNA se asocia con la obesidad, preferentemente visceral, los hallazgos lipídicos característicos son independientes de ella⁵⁷. La presencia de esteatosis hepática en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 agrava la dislipemia diabética, independientemente de la hiperglucemia⁵⁸. Los niveles de apoA1 son más bajos en la EHGNA, especialmente en aquellos pacientes con fibrosis hepática⁵⁵. Aunque las concentraciones de apoB están elevadas, ningún grado de esteatosis supone un riesgo de incremento añadido de esta lipoproteína en los diabéticos⁵⁸. Los niveles de Lp(a) no varían con respecto a la población general⁵³⁻⁵⁵.

EGHNA y síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SdMet) esta constituido por una reunión de anormalidades bioquímicas en el que la obesidad visceral y la resistencia insulínica son sus componentes esenciales⁵⁹. El SdMet se asocia a un incremento del riesgo de diabetes mellitus tipo2 (DM2) y de ECV⁶⁰. Aproximadamente el 90% de los pacientes con EHGNA tienen más de un componente del SdMet, entre el 35 y el 75% cumple con los criterios diagnósticos y un tercio posee los cinco⁶¹. Por ello, comparado con la población general, la prevalencia del SdMet se multiplica entre dos y tres veces en la EHGNA⁶². Por otra parte, la presencia del SdMet predice un mayor riesgo de desarrollo de la EHGNA en ambos sexos, haciendo improbable la regresión de la infiltración grasa del hígado y facilitando la progresión hacia esteatohepatitis y cirrosis⁶³. Dado que comparten muchos mecanismos fisiopatológicos, se considera a la EHGNA como la representación hepática del SdMet^{62,64-66}.

EGHNA y riesgo cardiovascular

La evidencia actual destierra la vieja idea de que la EHGNA es una enfermedad inocua.

En el apartado referente a la historia natural de la enfermedad se han aportado datos de cómo puede progresar hacia la muerte de causa hepática (cirrosis, hepatocarcinoma o complicaciones de hepatopatía crónica). Aquí se profundizará en la relación de la EHGNA con las ECV.

EHGNA, factores de riesgo y cálculo del riesgo cardiovascular

Ya hemos visto como la EHGNA se asocia a la RI, al SdMet y a sus componentes, así como a alteraciones lipídicas proaterogénicas. Está bien establecido que los cocientes lipídicos – colesterol total/colesterol- HDL; colesterol-LDL/colesterol-LDL; triglicéridos/colesterol- HDL – son potentes predictores del riesgo cardiovascular (RCV)^{67,68}. Usando la estimación aportada por los cocientes lipídicos se ha determinado no solo que el RCV está aumentado en los pacientes con EHGNA, sino que progresa paralelamente al avance hacia la esteatohepatitis de la enfermedad⁶⁹. Si el cálculo se determina mediante ecuaciones o tablas de riesgo, nuestro grupo demostró hace tiempo que los pacientes con EHGNA tienen una mayor probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares⁷⁰, lo que ha sido corroborado por series mayores y más recientes⁷¹⁻⁷³. En estas valoraciones, el riesgo también se incrementa con la severidad de la histología hepática⁷². Diversos estudios han comprobado como muchos de los nuevos factores o marcadores de riesgo – PCR, LDL oxidada, IL6, PAI-1 – se asocian también a la EHGNA⁷⁴. Además, el riesgo de progresión a diabetes – que asociada a la EHGNA podría considerarse un equivalente coronario – se eleva en esta hepatopatía, de tal forma que a los cinco años entre el 20 y el 25% de los pacientes con EHGNA debutarán como diabéticos^{35,75,76}. En la esteatohepatitis la probabilidad es mayor³⁶. Una vez establecida la DM2, la presencia de la EHGNA predice un aumento de las complicaciones microvasculares como la retinopatía y la nefropatía⁷⁷.

EHGNA y marcadores subrogados de la arteriosclerosis

La EHGNA ocasiona en ambos sexos un incremento precoz del grosor íntimo-medial carotídeo y una mayor prevalencia de placas tal y como fue demostrado por primera vez por nuestro grupo en pacientes de ambos sexos⁷⁸. Otros estudios de cohortes, así como poblacionales, y un metanálisis han corroborado estos hallazgos⁷⁹⁻⁸³. También se ha observado mediante angiografía coronaria una mayor prevalencia y severidad de las lesiones coronarias en pacientes con esteatosis hepática^{84,85}.

Se ha comprobado que los pacientes con EHGNA sufren además una disfunción endotelial – evaluada tanto por vasodilatación mediada por el flujo de la arteria braquial, como por presencia de moléculas de adhesión – que no depende de la obesidad, ni de la presencia del SdMet o de cualquiera de sus componentes^{86,87}. Otras técnicas de detección de RCV en pacientes asintomáticos han mostrado una mayor prevalencia de anomalías en la EHGNA^{88,89}.

EHGNA e incremento de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares

Aunque de los estudios de prevalencia no se puede obtener relaciones causa-efecto, orientan hacia la posible interacción entre patologías concomitantes. Así, un estudio de trabajadores en Taiwán reveló que aquellos que exhibían una ecografía compatible con esteatosis hepática tenían mayor prevalencia de cardiopatía isquémica, independientemente

de la obesidad y otros factores pronósticos⁹⁰. Una recopilación de publicaciones de pacientes con estatohepatitis muestra cómo los que la padecen viven menos, siendo la enfermedad coronaria la principal causa de muerte⁹¹. También se ha comprobado que los pacientes diabéticos con EHGNA tienen más prevalencia de coronariopatía, de enfermedad cerebrovascular y de arteriopatía periférica que los que no la padecían, independientemente del SdMet y de sus elementos constituyentes^{92,93}. Por último, en una serie autopsica infantil, los niños que padecían de hígado graso doblaban la frecuencia de presentación de lesiones coronarias⁹⁴.

EHGNA e incremento de la incidencia de enfermedades cardiovasculares

Cada vez en mayor número, una serie de estudios muestran una superior incidencia de morbilidad en pacientes con EHGNA, independientemente del método diagnóstico de la misma. Así, autores que han empleado la elevación de la ALT o de la GGT como marcadores subrogados de la EHGNA y que han seguido extensas poblaciones durante períodos entre 10 y 19 años, encuentran que los pacientes con enzimas hepáticas elevadas presentan, con respecto a los que tienen niveles normales, un incremento tanto de las ECV como de la mortalidad debida a ellas, siendo la mayoría de las veces independientes de otros factores tradicionales, incluidos la edad o el peso⁹⁵⁻¹⁰¹.

Similares resultados obtienen los estudios en que se definió la presencia de EHGNA mediante ecografía hepática, con un tiempo de seguimiento entre 5 y 12 años¹⁰²⁻¹⁰⁵.

Por último, como se comentó anteriormente, el empleo de la biopsia hepática hace indiscutible la precisión del diagnóstico de la EHGNA. Pues bien, todas las series que emplean este procedimiento^{31,34-37,106,107}—menos una¹⁰⁸—encuentran en estos pacientes, tras un plazo de observación entre 7,6 y 18 años, una disminución de la supervivencia, cuya principal causa fue la mayor incidencia de eventos cardiovasculares y de la mortalidad asociada a ellos. Entre las anteriores publicaciones, los estudios basados en cohortes poblacionales³⁴⁻³⁶ permiten definir la relevancia de la morbilidad de causa arteriosclerótica como un constituyente que acorta la esperanza de vida en aquellos que padecen esta enfermedad, inclusive en los pacientes diabéticos¹⁰⁷.

En conjunto, todos estos resultados confirman la hipótesis de que los pacientes con EHGNA tienen un alto riesgo de padecer, o incluso de morir por una enfermedad cardiovascular. Por tanto, la detección casual de una esteatosis hepática en un examen ecográfico convencional debería alertar a los clínicos sobre la probable coexistencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular subyacentes que deben ser investigados y tratados, a la par que se debe mantener una vigilancia del posible avance de la enfermedad hepática^{77,109}.

Tratamiento

Aunque la RI es el principal factor patogénico de la EHGNA, otros muchos influyen en su desarrollo. Por tanto, los posibles objetivos terapéuticos son múltiples. Algunas de las actuaciones para conseguirlos comparten la mejoría de

las alteraciones histológicas hepáticas con la disminución del riesgo vascular. Nos centraremos aquí principalmente en aquellos fármacos empleados en el tratamiento de los factores de riesgo aunque se repasarán algunas otras terapias ensayadas para revertir los cambios que configuran esta enfermedad.

Modificaciones del estilo de vida como tratamiento de la EHGNA

Pérdida de peso y ejercicio

La intervención dietética y la práctica de ejercicio constituyen la piedra angular del tratamiento de la EHGNA. Su eficacia queda limitada por el cumplimiento del paciente. Aún así, la pérdida de peso inducida por ambos se asocia a cambios en la fisiopatología que conducen a una mejora de la sensibilidad a la insulina, a una disminución del aporte hepático de AGL y a una reducción de los mecanismos inflamatorios. Sin embargo, carecemos de largos estudios prospectivos y controlados que establezcan una evidencia irrefutable sobre el beneficio histológico de estas medidas. De las aportaciones disponibles, se infiere que hasta una modesta reducción ponderal del 10% produciría una mejora de la resistencia a la insulina, de los niveles de transaminasas, de la infiltración grasa y de los fenómenos inflamatorios y fibróticos¹¹⁰⁻¹¹³.

No se ha analizado cuál debiera ser la composición cualitativa de la dieta en la EHGNA. Únicamente parece que una dieta baja en grasa reduciría el depósito lipídico hepático¹¹⁴ y que los suplementos de ácidos grasos omega 3 mejoran la RI, así como los niveles de triglicéridos y de transaminasas en pacientes con esteatosis¹¹⁵.

Los datos con respecto a la posibilidad de tomar alcohol en el EHGNA son contradictorios. Mientras algunos propugnan que su empleo a dosis bajas puede proteger del desarrollo de la enfermedad¹¹⁶, otros desaconsejan su consumo una vez establecida^{117,118}.

Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica ha mostrado igualmente una mejora de los componentes del SdMet con una drástica reducción de la esteatosis hepática y una disminución del estadio de la EHGNA^{119,120}. No obstante, si la dieta o la cirugía conllevan a una pérdida ponderal excesivamente rápida – mayor de 1,6 kg/sem – pueden agravar la esteatohepatitis y la fibrosis¹²¹.

Puesto que la dieta, el ejercicio y la disminución de peso tienen un papel firmemente establecido en la mejora del perfil lipídico, de los componentes del SdMet y de la morbilidad cardiovascular, su implementación en los pacientes con EHGNA mejorará los dos procesos por los que su supervivencia se ve amenazada. Además, siendo la EHGNA tan prevalente en nuestra población, la favorable relación costo-efectividad de las modificaciones del estilo de vida se ve multiplicada.

Tratamiento farmacológico de la EHGNA

Dada la ausencia de estudios farmacológicos prospectivos y controlados que demuestren la capacidad de reducir las

lesiones hepáticas o mejorar la morbilidad de la EHGNA más allá de la reducción del peso, ningún fármaco posee la indicación establecida para el tratamiento de dicha entidad. No obstante, se repasan los posibles efectos beneficiosos de algunos de ellos.

Fármacos contra la obesidad

Una vez desaparecidos la sibutramina y el rimonabant del arsenal terapéutico debido a sus efectos secundarios, solo permanece vigente el orlistat. Sin embargo, este reductor ponderal solo se ha ensayado en series preliminares de pocos pacientes y corta duración, mostrando alguna mejoría en los niveles de transaminasas y en la histología, sin poderse descartar que no sea debido a la disminución de peso^{122,123}.

Sensibilizadores de la insulina y afines

Metformina

Esta biguanida ha demostrado su utilidad tanto en el tratamiento de la diabetes como en el enlentecimiento de la progresión de la intolerancia hidrocarbonada. Su mecanismo de acción se basa en la disminución de la producción de glucosa por el hígado y el aumento de su utilización por el tejido muscular. Diversos estudios con afectos de EHGNA diagnosticados mediante biopsia han puesto de manifiesto que su empleo se asocia a una disminución de las transaminasas, del volumen hepático ecográfico y de una mejora de la infiltración grasa y de los fenómenos necroinflamatorios y de fibrosis¹²⁴⁻¹²⁷. No obstante, los resultados no han sido uniformes. Sería necesaria la práctica de estudios aleatorizados para garantizar su verdadera eficacia.

Glitazonas

Actúan como agonistas de los PPAR γ aumentando la oxidación de los AGL y disminuyendo su síntesis en los hepatocitos, lo que les hace buenos candidatos para el tratamiento de la EHGNA. Los resultados de su empleo han sido dispares, pues en estudios cortos empleando fundamentalmente pioglitazona se ha visto mejoría analítica e histológica¹²⁸⁻¹³⁰. Por el contrario, en un estudio de un año de tratamiento, la rosiglitazona, aunque disminuía los niveles de transaminasas y la esteatosis, no logró reducir la inflamación ni la fibrosis¹³¹. Un seguimiento de parte de los pacientes de esta serie tratados durante dos años no constató ninguna mejoría más allá de las obtenidas en el primer año, que se mantuvieron¹³². Por otra parte, los efectos de las glitazonas tienden a desaparecer tras su retirada. En vista de la insuficiente evidencia del beneficio cardiovascular o hepático de estos fármacos, su empleo como terapia en la EHGNA no está recomendado, aunque tienen un potencial terapéutico que debería ser explorado¹³³.

Glinidas

Estos secretagogos de insulina han demostrado en ratones mejorar la RI y la esteatosis. En humanos, un estudio piloto ha mostrado capacidad de mejorar los hallazgos histológicos¹³⁴.

Incretinas

Ensayos preliminares en animales con estos nuevos fármacos y algunos casos comunicados en humanos apuntan hacia una mejora de las transaminasas y de la esteatosis, necesitándose estudios prospectivos que establezcan su utilidad en la EHGNA¹³⁵.

Hipolipemiantes

Estatinas

Los inhibidores de HGM-CoA reductasa tienen un papel bien establecido en la prevención cardiovascular. Además pueden disminuir las concentraciones de transaminasas y de TNF α en los pacientes con EHGNA. Consiguen mejorar el grado histológico de inflamación, pero no la fibrosis¹³⁶. Estos efectos son independientes de su poder hipolipemiante. Pese a su posible hepatotoxicidad, no existe riesgo hepático en el empleo de las estatinas en pacientes con EHGNA, inclusive con elevaciones basales discretas de transaminasas^{137,138}.

Fibratos

Los fibratos actúan sobre los PPAR α regulando el metabolismo lipídico intrahepático, disminuyendo la RI y mejorando el perfil lipídico. Pese a ello, ni el clofibrato ni el fenofibrato parece que mejoren las alteraciones analíticas o histológicas propias de la EHGNA¹³⁹. Un estudio con pocos pacientes utilizando gemfibrocilo refirió una disminución de las transaminasas y de la GGT¹⁴⁰.

Ezetimiba

Este inhibidor de la absorción del colesterol, a través del receptor NPC1L1, ha demostrado en ratones obesos que puede aumentar la sensibilidad a la insulina. En humanos, dos estudios muy recientes parecen indicar una mejoría de los enzimas hepáticos, si bien uno de ellos no encontró cambios relevantes en la ecografía¹⁴¹, el otro describe una mejora en los fenómenos inflamatorios¹⁴².

Vitaminas, antioxidantes y otros fármacos

Vitamina E

Como antioxidante, una serie de estudios preliminares «in vitro» e «in vivo» presagiaban la posibilidad de que la vitamina E fuera útil para mejorar los hallazgos de la EHGNA. Sin embargo, los ensayos realizados en humanos¹⁴³, incluido uno controlado con placebo, de 45 pacientes biopsiados a los que se les prescribió vitamina E y C¹⁴⁴, no probaron mejorar los parámetros bioquímicos o histológicos de esta enfermedad. No obstante, una serie publicada recientemente con casi 250 pacientes afectos de EHGNA evidencia una mejora de las transaminasas, de la esteatosis y de la inflamación¹⁴⁵.

Betaína

Un estudio piloto de 10 pacientes con EHGNA ha demostrado mejorías bioquímica e histológica de los daños hepáticos tras su tratamiento durante un año con betaína¹⁴⁶. Realizado hace casi diez años, aún no se ha llevado a cabo un estudio prospectivo que definiera sus auténticas posibilidades terapéuticas.

Ácido ursodeoxicólico (UDCA)

Este ácido biliar natural, sin efectos secundarios relevantes, empleado en el tratamiento de la colangitis esclerosante y de la cirrosis biliar primaria mostró en ensayos con animales su posible eficacia en el tratamiento de la EHGA. Lamentablemente, el único estudio multicéntrico amplio que trató 107 pacientes con UDCA o placebo durante 2 años no mostró diferencias en la histología entre ambos grupos¹⁴⁷.

Otros posibles fármacos

Una serie de fármacos han mostrado en animales de experimentación propiedades interesantes que les sitúa como candidatos a ensayos controlados como agentes terapéuticos de la EHGA. Entre ellos, cabe mencionar a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, que parecen disminuir la fibrosis hepática¹⁴⁸, a la N-acetilcisteína como antioxidante y por último, a la pentoxifilina – inhibidor del TNF α –, al cilostazol – que actúa como antioxidante y elevador de los niveles de adiponectina – y al probiótico VSL#3, ya que los tres mejoran las enzimas y la histología hepáticas^{149–151}.

Conclusión

La EHGA es una enfermedad prevalente y potencialmente grave que habitualmente se subestima. Su asociación con el desarrollo de una enfermedad hepática progresiva – que puede llevar a la insuficiencia y cáncer hepáticos – está bien establecida. Más recientemente, como se ha expuesto en la presente revisión, ha sido reconocida su asociación con las ECV y su capacidad para acelerar el progreso de la arteriosclerosis y de la morbimortalidad cardiovascular. Con esta información, centrarse solo en el componente patológico hepático de la EHGA puede ser una actitud simplemente miópica¹³³. La detección casual de una esteatosis hepática en un examen ecográfico convencional debería alertar a los clínicos sobre la probable coexistencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular subyacentes que deben ser investigados y tratados. Aunque existe un creciente cuerpo de evidencia que sugiere que el tratamiento de la EHGA podría reducir el riesgo cardiovascular, son pocos estudios actuales que han abordado este tema. Se deben realizar estudios que investiguen el impacto de la EHGA sobre la arteriosclerosis y sus complicaciones así como ensayos clínicos que evalúen nuevos abordajes terapéuticos.

Bibliografía

1. Zelman S. The liver in obesity. *AMA Arch Intern Med.* 1952;90:141–56.
2. 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.
3. Browning JS, Szczepaniak LS, Dobbins LS, Nuremberg R, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387–95.
4. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology.* 2005;42:44–52.
5. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Croce L, Tiribelli C, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study. *Hepatology.* 2007;46:1387–91.
6. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa Japan. *Jpn J Med.* 1988;27:142–9.
7. Carulli L, Lonardo A, Lombardini S, Marchesini G, Loria P. Gender, fatty liver and GGT. *Hepatology.* 2006;44:278–9.
8. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr.* 2007;26:409–15.
9. Lazo M, Clark JM. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Global Perspective. *Semin Liver Dis.* 2008;28:339–50.
10. Tamura S, Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115:1139–42.
11. Duvnjak M, Lerotić I, Barsić N, Tomasić V, Virović Jukić L, Velagić V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13:4539–50.
12. Monetti M, Levin MC, Watt MJ, Sajan MP, Marmor S, Hubbard BK, et al. Dissociation of hepatic steatosis and insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver. *Cell Metab.* 2007;6:69–78.
13. Choi CS, Savage DB, Kulkarni A, Yu XX, Liu ZX, Morino K, et al. Suppression of diacylglycerol acyltransferase-2 (DGAT2), but not DGAT1, with antisense oligonucleotides reverses diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *J Biol Chem.* 2007;282:22678–88.
14. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2002;35:898–904.
15. Musso G, Gambino R, de Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2003;37:909–16.
16. Choi SS, Diehl AM. Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19:295–300.
17. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two hits? *Gastroenterology.* 1998;114:842–5.
18. Angulo P. NonAlcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221–31.
19. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2008;28:370–9.
20. Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res.* 2009;48:1–26.
21. Liu Q, Bengmark S, Qu S. The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Lipids Health Dis.* 2010;9:42, doi:10.1186/1476-511X-9-42.
22. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;49:1877–87.
23. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2957–61.
24. Kantartzis K, Peter A, Machicao F, Machann J, Wagner S, Königsrainer I, et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene. *Diabetes.* 2009;58:2616–23.
25. Bernard S, Touzet S, Personne I, Lapras V, Bondon P, Berthezene F, et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the

- biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia*. 2000;43:995-9.
26. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, Nelson-Williams C, Foo JN, Zhanget XM, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1082-9.
 27. Cayón A, Crespo J, Guerra AR, Pons-Romero F. Expresión geénica en pacientes obesos com enfermedad hepática por depósito de grasa. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100:212-8.
 28. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37:1202-19.
 29. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2467-74.
 30. 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 histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-21.
 31. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol*. 1989;20:594-8.
 32. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990;11:74-80.
 33. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*. 1995;22:1714-9.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiensen UI, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44:865-73.
 37. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:234-8.
 38. Soderberg C, Stal P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subject with elevated liver function test during a 28-year follow up. *Hepatology*. 2010;51:595-602.
 39. Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005;129:375-8.
 40. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123:134-40.
 41. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Tokushige K, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2009;44(Suppl. 19):89-95.
 42. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*. 2006;43:682-9.
 43. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:262-5.
 44. Angulo P. Long-Term Mortality in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Is Liver Histology of Any Prognostic Significance? *Hepatology*. 2010;51:373-5.
 45. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology*. 2007;46:582-9.
 46. Ramesh S, Sanyal AJ. Hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2004;24:399-413.
 47. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Invasive versus Noninvasive. *Semin Liver Dis*. 2008;28:386-95.
 48. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001;121:91-100.
 49. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8:1114-22.
 50. Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2716-7.
 51. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Sirlin CB. Imaging features of perivascular fatty infiltration of the liver: initial observations. *Radiology*. 2005;237:159-69.
 52. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schickt F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009;51:433-45.
 53. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Palomo MJ. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2002;3(sup 2):80 [Abstract].
 54. Koruk M, Savas C, Yilmaz O, Tays S, Karakok M, Gundogdu C, et al. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37:177-82.
 55. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia*. 2006;49:755-65.
 56. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1929-34.
 57. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Meigs JB, Sahani DV, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology*. 2010;51:1979-87.
 58. Toledo FG, Sniderman AD, Kelley DE. Influence of hepatic steatosis (fatty liver) on severity and composition of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1845-50.
 59. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C; for the Conference participants. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
 60. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112:3066-72.
 61. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917-23.
 62. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: Further expression of the metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:293-303.
 63. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:722-8.

64. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;50:1844-50.
65. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16:421-7.
66. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:27-38.
67. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1991;325:373-81.
68. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol*. 2005;96:399-404.
69. Alkhouli N, Tamimi TA, Yerran L, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. The inflamed liver and atherosclerosis: a link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk. *Dig Dis Sci* 2009 [Epub ahead of print] doi:10.1007/s10620-009-1075-y.
70. Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Palomo MJ. Cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2002;3(Supl 2):79 [Abstract].
71. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology*. 2006;43:1145-51.
72. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology*. 2009;49:1537-44.
73. Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis*. 2009;203:581-6.
74. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Franchini M, Zoppini G, et al. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1394-9.
75. Friis-Liby I, Aldenborg F, Jerlstad P, Rundstrom K, Bjornsson E. High prevalence of metabolic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:864-9.
76. Fan JG, Li F, Cai XB, Peng YD, Ao QH, Gao Y. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1086-91.
77. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2008;51:444-50.
78. Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1045-50.
79. Volzke H, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hoffmann W, Ludemann J, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:1848-53.
80. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care*. 2006;29:1325-30.
81. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Zoppini G, Falezza G. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care*. 2004;27:2498-500.
82. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med*. 2008;121:72-8.
83. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2008;49:600-7.
84. Arslan U, Türkoğlu S, Balcioglu S, Tavil Y, Karakan T, Cengel A. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coronary Artery Dis*. 2007;18:433-6.
85. Assy N, Djibre A, Farah R, Grosowski M, Marmor A. Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology*. 2010;254:393-400.
86. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42:473-80.
87. Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G, et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2008;31:562-8.
88. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, Knobler H, Azoulay O, Lutaty G, et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:949-55.
89. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology*. 2008;47:51-8.
90. Lin YC, Lo HM, Chen JD. Sonographic fatty liver, overweight and ischaemic heart disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:4838-42.
91. Treeprasertsuk S, Lopez-Jimenez F, Lindor KD. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Coronary Artery Disease. *Dig Dis Sci* 2010 May 13. [Epub ahead of print]. doi:10.1007/s10620-010-1241-2.
92. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Tessari R, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med*. 2006;23:403-9.
93. Lu H, Zeng L, Liang B, Shu X, Xie D. High prevalence of coronary heart disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Med Res*. 2009;40:571-5.
94. Schwimmer JB, Deutsch R, Behling C, Lavine JE. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology*. 2005;42:610A [Abstract].
95. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol*. 1995;142:699-700.
96. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. g-Glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation*. 2005;112:2130-7.
97. Lee DH, Silventoinen K, Hu G, Jacobs Jr DR, Jousilahti P, Sundvall J, et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eur Heart J*. 2006;27:2170-6.
98. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis*. 2007;191:319-96.

99. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, et al. Gamma glutamyltransferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:127–33.
100. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, et al. Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mortality Risk in a Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2263–71.
101. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008;49:608–12.
102. Jepsen P, Vilstrup H, Møllemejs L, Thulstrup AM, Olsen JH, Baron JA, et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver: a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology.* 2003;50:2101–4.
103. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2005;54:3541–6.
104. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007;30:2119–21.
105. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13:1579–84.
106. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology.* 2006;43:682–9.
107. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Therneau T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: A Community-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2010 Feb 9. [Epub ahead of print]. doi:10.1038/ajg.2010.18.
108. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sørensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut.* 2004;53:750–5.
109. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2007;191:235–40.
110. Ueno T, Sugawara H, Sujaka 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.
111. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut.* 2004;53:413–9.
112. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2005;43:1060–6.
113. Huang MA, Greenon JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1072–81.
114. Westerbacka J, Lammi K, Hakkinen A-M, Rissanen A, Salminen I, Aro A, et al. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2804–9.
115. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, Piro S, Oliveri C, Alagona C, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40:194–9.
116. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2008;47:1947–54.
117. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:366–74.
118. Sozio MS, Chalasani N, Liangpunsakul S. What advice should be given to patients with NAFLD about the consumption of alcohol? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:18–9.
119. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinskas AM, Barinas-Mitchell E, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg.* 2005;242:610–7.
120. Verna EC, Berk PD. Role of fatty acids in the pathogenesis of obesity and fatty liver: impact of bariatric surgery. *Semin Liver Dis.* 2008;28:407–26.
121. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol.* 1991;12:224–9.
122. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharm Ther.* 2004;20:623–8.
123. Hussein O, Grosowski M, Schlesinger S, Szvalb S, Assy N. Orlistat reverses fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Dig Dis Sci.* 2007;52:2512–9.
124. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet.* 2001;358:893–4.
125. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:537–44.
126. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:23–8.
127. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1082–90.
128. 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.
129. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2297–307.
130. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove L, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135:1176–84.
131. Ratzliff V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized, placebo-controlled FLIRT trial. *Gastroenterology.* 2008;135:100–10.
132. Ratzliff V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Le Naour G. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT-2) extension trial. *Hepatology.* 2010;51:445–53.
133. Harrison SA. Thiazolidinedione therapy for nonalcoholic steatohepatitis: Go, stop, or proceed with caution? *Hepatology.* 2010;51:366–9.
134. Morita Y, Ueno T, Sasaki N, Tateishi Y, Nagata E, Kage M, et al. Nateglinide is useful for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with type 2 diabetes. *Hepatogastroenterology.* 2005;52:1338–43.

135. Stein LL, Dong MH, Loomba R. Insulin sensitizers in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: Current status. *Adv Ther.* 2009;26:893–907.
136. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol.* 2007;47:135–41.
137. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology.* 2004;126:1287–92.
138. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol.* 2006;97:77C–81C.
139. Fernández-Miranda C, Pérez-Carreras M, Colina F, López-Alonso G, Vargas C, Solís-Herruzo JA. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40:200–5.
140. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 1999;31:384.
141. Enjoji M, Machida K, Kohjima M, Kato M, Kotoh K, Matsunaga K, et al. NPC1L1 inhibitor ezetimibe is a reliable therapeutic agent for non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2010;9:29.
142. Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Endo H, Takahashi H, Hosono K, et al. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: An open-label, pilot study. *Hepatol Res.* 2010 Apr 14. [Epub ahead of print] doi:10.1111/j.1872-034X.2010.00644.x.
143. Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and Emerging Therapies in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2008;28:396–406.
144. 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.
145. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675–85.
146. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. etaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2711–7.
147. 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.
148. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensinogen II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2004;40:1222–5.
149. Satapathy SK, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, Sarin SK. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:634–8.
150. Park SY, Shin HK, Lee JH, Kim CD, Lee WS, Rhim BY, et al. Cilostazol ameliorates metabolic abnormalities with suppression of proinflammatory markers in db/db Mouse model of Type 2 diabetes via activation of peroxisome proliferatoractivated receptor {gamma} transcription. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;329:571–9.
151. Velayudham A, Dolganiuc A, Ellis M, Petrasek J, Kodys K, Mandrekar P, et al. VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice. *Hepatology.* 2009;49:989–97.