



REVISIÓN

Nuevas perspectivas terapéuticas en la esteatohepatitis no alcohólica



Javier Ampuero^a, Yolanda Sánchez-Torrijos^a, Virginia Aguilera^a, Francisco Bellido^b
y Manuel Romero-Gómez^{a,*}

^a Unidad Aparato Digestivo, CIBERehd, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^b Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, España

Recibido el 20 de marzo de 2017; aceptado el 16 de julio de 2017

Disponible en Internet el 2 de septiembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Índice de masa corporal;
Obesidad visceral;
Ácido obéticoico;
Peroxisome proliferator-activated receptors;
Agonistas glucagon-like peptide-1 receptor

KEYWORDS

Body mass index;
Visceral obesity;
Obeticolic acid;
Peroxisome proliferator-activated

Resumen El manejo terapéutico de la esteatohepatitis no alcohólica se basa en la restitución de las alteraciones metabólicas, la pérdida de peso y los fármacos capaces de mejorar la esteatosis, la inflamación, la degeneración balonzante y la fibrosis. Las intervenciones sobre el estilo de vida basadas en dieta mediterránea e incremento de la actividad física configuran la primera línea del manejo de esta enfermedad. En pacientes en los que fracasa la intervención de estilo de vida se han de utilizar fármacos. Existen numerosos fármacos en desarrollo, entre los que destacan los agonistas FXR, los agonistas PPAR y los agonistas GLP-1R. Terapias dirigidas a las diferentes lesiones histológicas están también en desarrollo para mejorar la esteatosis, la inflamación, la degeneración balonzante, la apoptosis y la fibrosis. La cirugía bariátrica y la endoscopia terapéutica avanzada de la obesidad están reservadas a pacientes con obesidad mórbida en los que fracasan todas las opciones terapéuticas disponibles.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

New therapeutic perspectives in non-alcoholic steatohepatitis

Abstract Management of non-alcoholic steatohepatitis is focused on restitution of metabolic derangement, weight loss and drugs able to improve steatosis, ballooning and fibrosis. Life-style interventions based on Mediterranean diet and increasing physical activity are the first line therapy. In patients with unsuccessful life-style intervention several drugs are under development:

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mromerogomez@us.es (M. Romero-Gómez).

receptor;
Glucagon-like
peptide-1 receptor
agonists

agonist PPAR, agonist GLP-1R and agonist FXR together with drugs focussing on inflammation, ballooning, apoptosis and fibrosis. Bariatric surgery or advanced endoscopy are reserved for morbid obese without response to life-style intervention and weighting loss drugs.
© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años la importancia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) ha aumentado considerablemente, hasta el punto de que se ha situado como la enfermedad hepática más prevalente y una de las principales causas de trasplante hepático en el mundo occidental¹. Se estima que la EHGNA se detecta en entre el 20 y el 30% de la población, aumenta paulatinamente con la edad y es más frecuente en hombres que en mujeres (estas diferencias son más acusadas en jóvenes menores de 50 años)². Al tratarse de una enfermedad de muy alta prevalencia, son mucho más los pacientes con una enfermedad benigna con escaso impacto en su pronóstico, pero el pequeño porcentaje de pacientes con formas más avanzadas suponen la primera causa de enfermedad hepática en el mundo occidental. En pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y, sobre todo, en aquellos que presentan fibrosis existe un riesgo aumentado de progresión de la enfermedad hepática, al mismo tiempo que aumenta el riesgo cardiovascular y de neoplasias sólidas. Por todo ello, en los pacientes con riesgo de progresión de la enfermedad (esteatohepatitis, fibrosis, edad > 60 años, género masculino o presencia de diabetes mellitus tipo 2) está indicado el tratamiento. La EHGNA presenta 4 fenotipos asociados: la obesidad, la diabetes, el síndrome metabólico y la EHGNA en pacientes no obesos metabólicamente sanos. De forma muy resumida y con un constante cruce de vías patogénicas, la EHGNA consiste en la puesta en marcha de un elevado aporte de ácidos grasos libres al hígado, especialmente acusado en la obesidad por la resistencia a la insulina (tanto hepática como muscular y adiposa), por otro lado, un incremento de la lipogénesis *de novo*, sobre todo debido a la hiperinsulinemia, estado característico del síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2, de forma que la secreción de triglicéridos en forma de VLDL no es suficiente y se produce la acumulación de grasa. La lipotoxicidad es responsable del estrés oxidativo con aumento de la producción de radicales libres de oxígeno y el estrés del retículo endoplásmico que condicionan la puesta en marcha de mecanismos de apoptosis, alteración de la respuesta inmune y activación de la célula hepática estrellada como catalizadora de la progresión de la fibrosis. Estos fenómenos patogénicos tienen lugar en el contexto de la interacción del exposoma, el microbioma y el genoma del paciente. La microbiota intestinal puede afectar al hígado por varios mecanismos: a) alteración de la barrera intestinal, lo que facilita la translocación bacteriana y la llegada de productos bacterianos como los lipopolisacáridos; b) alteración del metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta y la producción intestinal de alcohol; c) alteración del metabolismo de los ácidos biliares, de forma que la microbiota intestinal puede inhibir la síntesis de ácidos biliares

primarios en el hígado mediante la inhibición del receptor farnesoide X (FXR)³.

Las recomendaciones terapéuticas en pacientes en los que fracasan las intervenciones sobre el estilo de vida se han diseñado para abordar la obesidad, la diabetes o los trastornos metabólicos del paciente. Así también, se están diseñando fármacos dirigidos a resolver directamente la esteatosis, la esteatohepatitis (inflamación y degeneración balonzante) y la fibrosis (tabla 1). Los fármacos que han mostrado efectos beneficiosos son la pioglitazona y la vitamina E, pero tanto la FDA como la EMA no recomiendan ningún tratamiento farmacológico en el momento actual y las guías AASLD-EASL-EASD recomiendan su uso solo en pacientes con diagnóstico histológico de esteatohepatitis no alcohólica, no diabéticos y no cirróticos¹⁵.

Por último, el interés por esta enfermedad es creciente, como demuestran las numerosas revisiones publicadas en los últimos meses sobre el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la esteatohepatitis no alcohólica¹⁶⁻²¹.

Dieta, actividad física y ejercicio en el manejo de la esteatohepatitis no alcohólica

La primera línea consiste en una intervención sobre el estilo de vida promoviendo una dieta mediterránea, un abandono del sedentarismo e incremento de la actividad física y realización de ejercicio físico aeróbico moderado con el objetivo de inducir pérdida de peso que garantice la mejoría de la enfermedad hepática (fig. 1). La dieta hipocalórica promueve pérdida de peso, pero no se han detectado diferencias entre la dieta hipocalórica baja en grasas o baja en hidratos de carbono. Además, en pacientes sometidos a dietas isocalóricas, la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados (como el aceite de oliva) o poliinsaturados (como el aceite de girasol) promueve la eliminación de la acumulación de grasa en el hígado (valorada mediante resonancia magnética espectroscópica). La dieta mediterránea rica en aceite de oliva, fibra, frutos secos, aceite de pescado rico en omega-3, frutas y verduras y con escaso consumo de azúcares refinados, grasas saturadas y carnes rojas procesadas previene el desarrollo de esteatosis hepática y esteatohepatitis²². Por otro lado, una dieta hipocalórica con un descenso de 500 kCal/d baja en grasas (<30%) ha demostrado inducir resolución de la esteatohepatitis y regresión de la fibrosis en pacientes con pérdida de peso, de forma que el porcentaje de pacientes que mejoran es directamente proporcional al porcentaje de peso perdido. El sedentarismo (valorado como el número de horas que pasa el paciente viendo televisión sin interrupciones) y la actividad física espontánea (valorada como inactivo, mínimamente activo o actividad moderada) deben valorarse adecuadamente en cada paciente para

Tabla 1 Principales ensayos clínicos aleatorizados y controlados en pacientes con EHGNA/EHNA

Principales ensayos clínicos finalizados o en marcha (al menos fase II) de fármacos para EHGNA/EHNA

Fármaco	Mecanismo	Fase ECA	Pacientes	Cirrosis	DM	Objetivo primario	Resultados principales	Efectos adversos
<i>Mecanismo de acción: metabólico</i>								
Pioglitazona ⁴	Agonista PPAR γ	III	N = 80	No	No	Reducción de NAS score a <4 o >2 junto con disminución de balonización o esteatosis	Pioglitazona 34% vs. placebo 19%	Ganancia de peso (2,5 kg frente a placebo)
Elafibranor ⁵	Agonista PPAR α/δ	IIb (en marcha III)	N = 274	No	Sí	Mejoría de EHNA sin empeoramiento de fibrosis	Elafibranor 19% vs. placebo 12% en análisis post-hoc	Elevación de creatinina que cesó tras suspensión
Saroglitazar	Agonista PPAR α/γ	III	N = 100	Sí	Sí	Cambios en NAFLD fibrosis score	En marcha	N/A
IVA337	Agonista PPAR $\alpha/\delta/\gamma$	II	N = 225	No	Sí	Disminución de SAF score ≥ 2	En marcha	N/A
Ácido obetecólico ⁶	Agonista FXR	IIb (en marcha III)	N = 283	No	Sí	Mejoría NAS score ≥ 2 sin empeoramiento de fibrosis	OCA 45% vs. placebo 21%	Prurito (23% vs. 6%)
LJN452	Agonista FXR	II	N = 250	No	Sí	Perfil de seguridad y cambio en niveles de ALT	En marcha	N/A
Aramchol ⁷	Inhibidor SCD	II (en marcha IIb)	N = 60	No	Sí	Reducción del contenido de grasa hepática por RM	Aramchol -12,6% vs. placebo +6,4%	No apreciables
Liraglutida ⁸	Agonista GLP-1	II (en marcha III)	N = 52	Sí	Sí	Desaparición de balonización sin empeoramiento de fibrosis	Liraglutida 39% vs. placebo 9%	Trastorno gastrointestinal (81% vs. 65%)
Semaglutida	Agonista GLP-1	II	N = 372	No	Sí	Resolución de EHNA sin empeoramiento de fibrosis	En marcha	N/A
BMS-986036 ⁹	Análogo FGF21	II	N = 68	No	Sí	Reducción de grasa hepática por RM (en %)	5,2-6,8% (10-20 mg) vs. placebo 1,3%	No apreciables
NGM-282 ¹⁰	Análogo FGF19	II	N = 82	No	Sí	Porcentaje de reducción de grasa hepática (>5%) por RM	NGM-282 85-74% (6-3 mg) vs. placebo 7%	No apreciables

Tabla 1 (continuación)

<i>Mecanismo de acción: estrés oxidativo e inflamación</i>								
Vitamina E ⁴	Antioxidante	III	N = 84	No	No	Reducción de NAS score a <4 o >2 junto con disminución de balonización o esteatosis	Vitamina E 43% vs. 19% placebo	No apreciables en el estudio, aunque se ha reportado aumento de mortalidad y cáncer de próstata
Cenicriviroc ¹¹	Antagonista CCR2/CCR5	IIb (en marcha III)	N = 289	No	Sí	Mejoría NAS score ≥ 2 , más mejoría de balonización o inflamación lobulillar, sin empeoramiento de fibrosis	Cenicriviroc 19% vs. placebo 16%	No apreciables
Emricasan ¹²	Inhibidor caspasas	II (en marcha IIb)	N = 38	No	Sí	Reducción de niveles ALT	Emricasan 25,8 vs. placebo 9,4	No apreciables
Selonsertib ¹³	Inhibidor ASK-1	II	N = 72	No	Sí	Perfil de seguridad	Mejoría fibrosis hepática >1 grado, 43-30%	No apreciables
<i>Mecanismo de acción: barrera intestinal</i>								
Orlistat ¹⁴	Inhibidor lipasa intestinal	II	N = 52	Sí	Sí	Reducción de niveles de ALT	Orlistat 48% vs. placebo 26,4%	No apreciables
<i>Mecanismo de acción: fibrosis hepática</i>								
Simtuzumab	Anticuerpo LOXL2	IIb	N = 259	Sí	Sí	Mejoría en gradiente presión portal y supervivencia	En marcha	N/A
GR-MD-02	Inhibidor galectina-3	IIb	N = 30 y N = 156	Sí	Sí	Mejora en fibrosis hepática (por RM) y gradiente de presión portal	En marcha	N/A

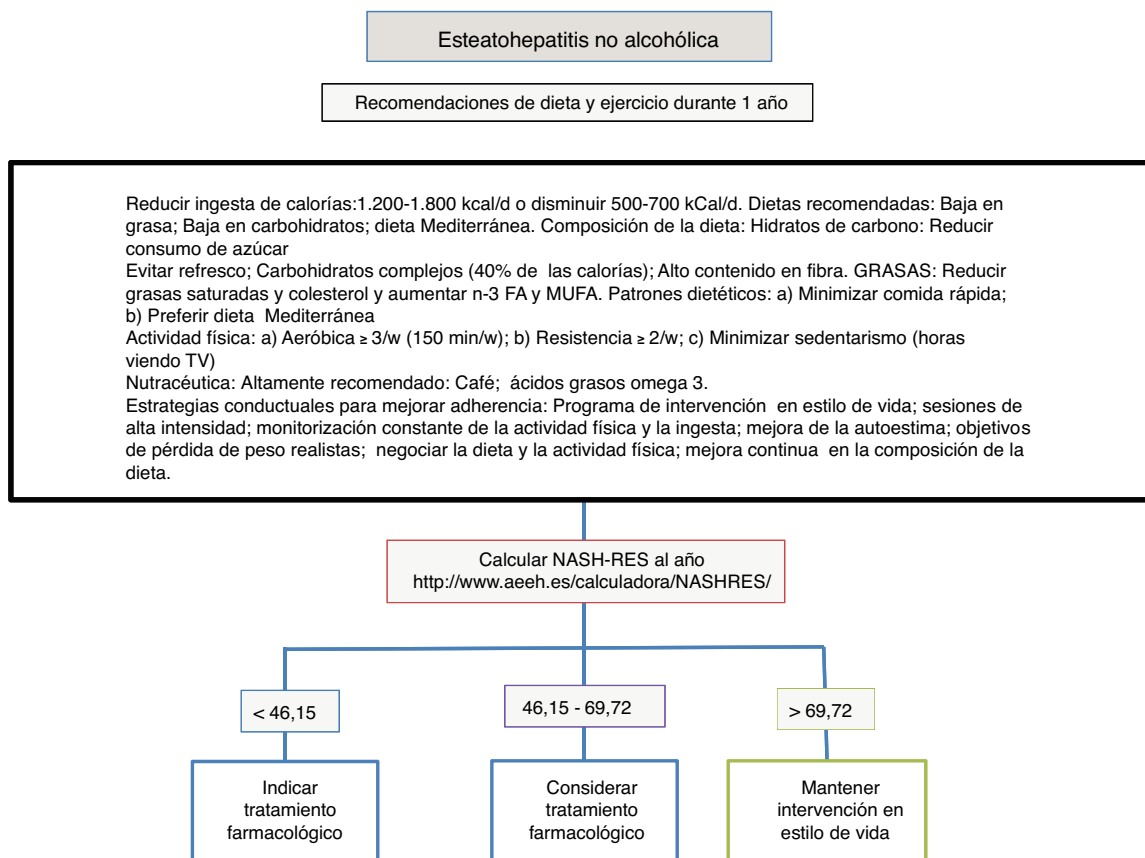


Figura 1 Algoritmo de manejo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) mediante intervención en el estilo de vida e indicación de tratamiento farmacológico en pacientes sin opciones de resolución de la EHNA.

prescribir el ejercicio físico idóneo (definido como una actividad realizada de forma premeditada en forma de ejercicio físico aeróbico, de resistencia, de alta intensidad intermitente o ejercicio vigoroso aeróbico) y la dieta más óptima. Los elementos principales consisten en evitar el sedentarismo de forma prolongada, por lo que se recomiendan las interrupciones, al menos cada hora, evitar la inactividad física y promover ejercicio físico aeróbico moderado con episodios de alta intensidad²³. No se han encontrado diferencias entre el ejercicio físico aeróbico moderado y el ejercicio de resistencia²⁴. En un estudio prospectivo con 293 pacientes a quienes se diagnosticó esteatohepatitis no alcohólica por biopsia se indicó una intervención mediante dieta hipocalórica baja en grasas, actividad física de al menos 200 min a la semana, cuestionario de actividad y sesiones de reforzamiento de adherencia a la dieta en grupos conductuales. En los pacientes con pérdida de peso $\geq 10\%$ la tasa de resolución de la esteatohepatitis no alcohólica fue del 90% y la regresión de al menos un estadio de fibrosis, del 81%²⁵. En un análisis posterior se comprobó que en 261 pacientes con doble biopsia hepática, la normalización de transaminasas (< 19 en mujeres y < 30 en hombres), así como el porcentaje de pérdida de peso, la edad, la presencia basal de diabetes y un NAS score > 5 permitían calcular las posibilidades de resolución de la esteatohepatitis (NASH-RES)²⁶. Los pacientes con un resultado inferior a 46,12 deben ser considerados

para tratamiento farmacológico, ya que la posibilidad de resolver la enfermedad con esta estrategia es casi nula. En cambio, aquellos con resultados superiores a 69,75 deben mantener la misma actitud en el tiempo y considerarse libres de riesgo de progresión de la enfermedad.

Terapia farmacológica

El desarrollo de terapias contra la EHGNA es un campo amplio de investigación actualmente. Existen medicamentos que tienen un desarrollo más avanzado y que por tanto están más cerca de la comercialización. Sin embargo, muchas otras terapias muestran resultados preliminares o tienen en marcha ensayos clínicos fase II o fase III (tabla 1). A grandes rasgos, los fármacos pueden clasificarse según el mecanismo de acción: a) metabolismo, como pueden ser agonistas de los receptores *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)⁴, FXR⁶, *fibroblast growth factor* (FGF)^{9,10} y *glucagon-like peptide-1* (GLP-1)⁸; b) estrés oxidativo e inflamación, como la vitamina E⁴, cenicriviroc²⁷, emricasan¹² y selonsertib¹³; c) fibrosis hepática, como simtuzumab o GR-MD-02. Estos últimos estarían indicados en pacientes con cirrosis hepática; de hecho, tienen en marcha ensayos clínicos en los que se evalúa el beneficio sobre el gradiente de presión portal y la supervivencia.

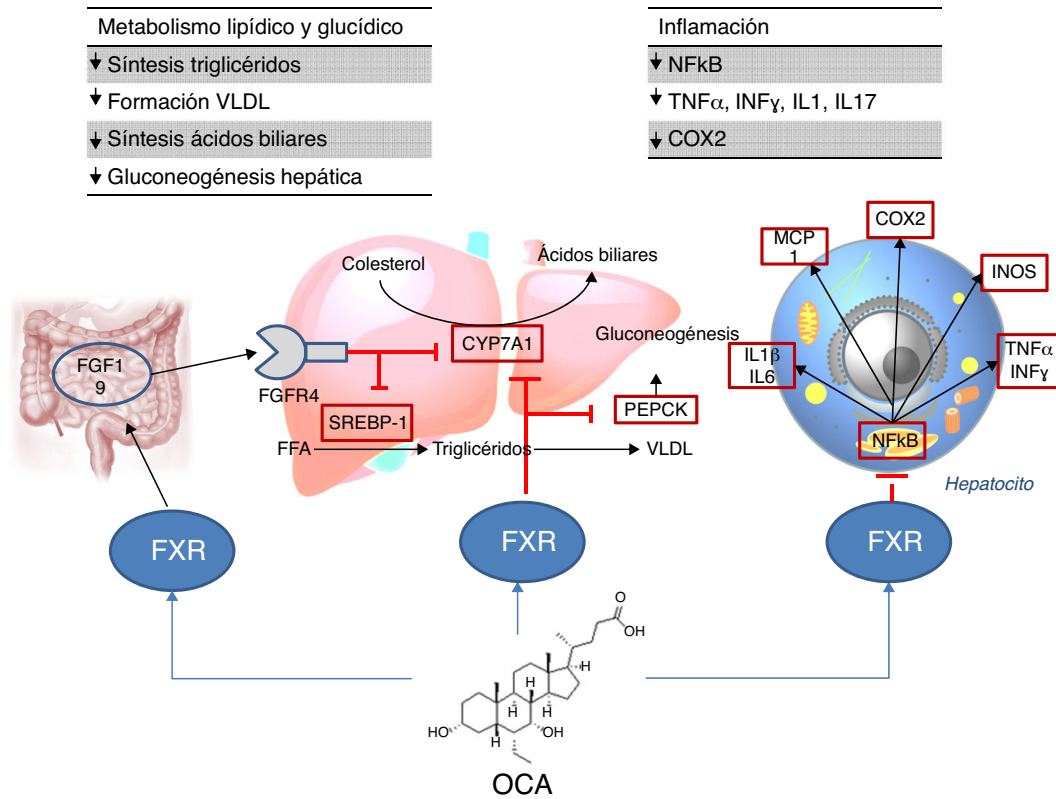


Figura 2 Mecanismo de acción y dianas de los agonistas FXR en la fisiopatología y tratamiento de la EHGNA/EHNA.

Lugar de acción: metabolismo

Agonistas FXR

La activación de FXR regula el metabolismo del colesterol (fig. 2)²⁸. Una vez se forman los ácidos biliares a partir del colesterol, estos son almacenados en la vesícula biliar desde donde se segregan al intestino delgado tras la ingesta de alimentos, reciclándose el 95% de los ácidos biliares mediante la circulación enterohepática. Para compensar la pérdida del 5% de ácidos biliares excluidos de la circulación enterohepática, el hígado los sintetiza de nuevo pudiendo provocar toxicidad celular por su acumulación. Para evitar esto, se unen al FXR suprimiendo la expresión de la colesterol-7α-hidroxilasa (CYP7A1) reduciendo la nueva síntesis. Por otro lado, el FXR induce la expresión de FGF15/19 en los enterocitos activando la ruta de señalización JNK (que también disminuye la expresión génica de CYP7A1)²⁹. En cuanto al metabolismo glucídico y lipídico, se ha demostrado que el FXR juega un papel importante a través de la regulación de la expresión del gen de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y de otros genes implicados en el metabolismo de las lipoproteínas³⁰. Además, diversos estudios en ratones *knock-out* para FXR (FXR^{-/-}) han objetivado que: a) presentaban niveles incrementados de glucosa y ácidos grasos libres circulantes (desarrollando resistencia a la insulina y esteatosis hepática)³¹; b) aumentaban los niveles de HDL (reduciéndose la expresión de genes implicados en el transporte inverso del colesterol) y colesterol no HDL, así como la síntesis de apolipoproteína B y la absorción intestinal de colesterol³⁰; c) descendían los niveles séricos

de triglicéridos al disminuir la expresión hepática de SREBP-1c³². Por otro lado, FXR ejerce una acción antiinflamatoria hepática mediante la supresión de factor nuclear-κB (NFκB)³³. A su vez, su activación reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias en los macrófagos (inducida por lipopolisacáridos), lo que sugiere que reduce directamente la respuesta inflamatoria en las células inmunes³⁴.

El ácido obético (OCA) (6-etilquenodesoxicólico) es un derivado semisintético del ácido quenodesoxicólico, con mayor potencia que este³⁵, que ejerce una acción agonista de FXR. El perfil farmacocinético de OCA ha sido bien establecido. Se conjuga con glicina o taurina en el hígado siendo secretado posteriormente en la bilis. Estos conjugados: a) se absorben en el intestino delgado, entrando en la circulación enterohepática; b) son deconjugados en íleon y colon por la microbiota intestinal; c) liberan el ácido, que puede ser reabsorbido o excretado en las heces, la ruta principal de eliminación (<3% se excreta en orina). Tanto el OCA como sus conjugados circulan en su mayoría (>99%) unidos a proteínas plasmáticas. Según la Agencia Europea de Medicamentos³⁶, la concentración plasmática máxima del fármaco se alcanza a las 2h, no alterándose por la administración conjunta con alimentos. Dado que el OCA se metaboliza en el hígado, su nivel plasmático se incrementa en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, recomendando disminuir la dosis en estos casos. En individuos con insuficiencia renal (filtrado glomerular hasta 50 ml/min/1,73 m²) no se ha demostrado un impacto negativo, aunque se desconocen sus efectos en presencia de insuficiencia renal avanzada.

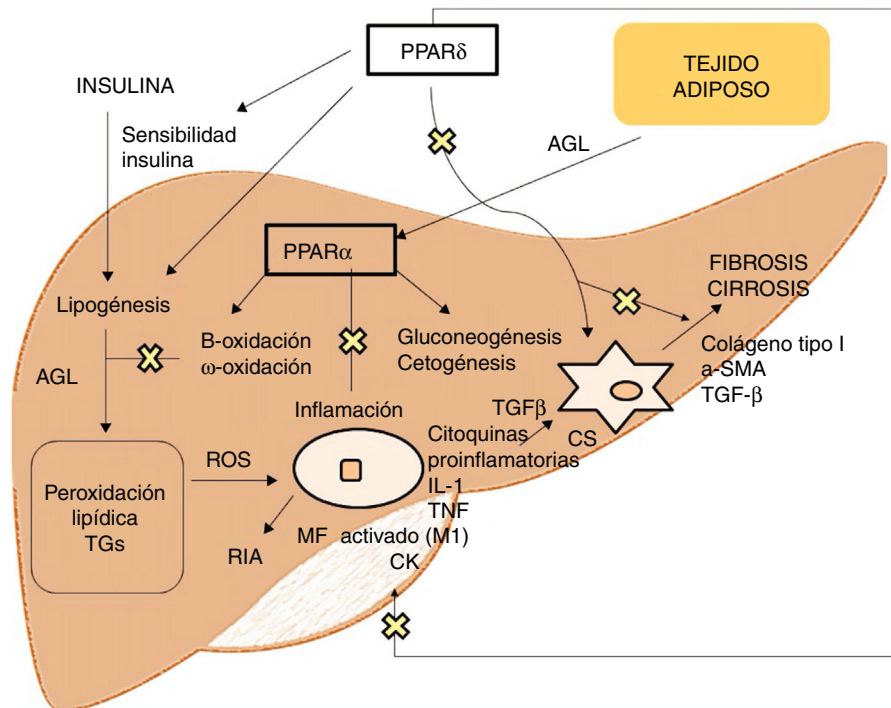


Figura 3 Mecanismo de acción de PPAR α / δ en la fisiopatología de la EHGNA.

El estudio FLINT analizó el papel del OCA en la EHGNA⁶; se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y en grupos paralelos, que incluyó pacientes con esteatohepatitis no alcohólica en estadio no cirrótico. El objetivo fue evaluar el tratamiento con OCA oral (25 mg al día) durante 72 semanas. Se observó un 45% de mejoría histológica (definida como mejoría ≥ 2 puntos en NAS score sin empeoramiento de la fibrosis) en pacientes con OCA en comparación con el 21% de pacientes del grupo placebo. Asimismo, se observó mejoría en los pacientes tratados en términos de esteatosis hepática, inflamación, balonización hepatocitaria y fibrosis, así como una disminución en los niveles de transaminasas. Sin embargo, la proporción de pacientes con resolución de esteatohepatitis no fue significativamente distinta entre ambos grupos. En otro ensayo clínico fase II, se evaluó el impacto del OCA sobre la sensibilidad a la insulina en pacientes con EHGNA y diabetes mellitus tipo 2, evidenciándose una mejoría del 24% en pacientes tratados frente a un empeoramiento del 5% en aquellos que recibieron placebo³⁷.

En cuanto a efectos adversos, los pacientes con OCA presentaron un aumento del colesterol total y LDL (0,38 mmol/l [IC95%: 0,16-0,60] $p=0,0009$; 0,45 mmol/l [IC95%: 0,26-0,65] $p=0,0001$, respectivamente) y una disminución del HDL (-0,06 mmol/l [IC95%: -0,10-0,01] $p=0,01$). Si este perfil aterogénico supone un incremento de riesgo cardiovascular es algo que debe confirmarse en nuevos estudios. Por otro lado, el fármaco fue bien tolerado aunque el porcentaje de prurito fue superior en OCA que en placebo (23% vs. 6%, $p<0,0001$)⁶ (también observado en colangitis biliar primaria³⁸), siendo dosis dependiente³⁹. Tras la retirada del fármaco, la alteración del perfil lipídico regresó a niveles pretratamiento y el prurito desapareció.

La función renal ha sido evaluada en un análisis post-hoc del estudio FLINT⁴⁰, tanto en aquellos con OCA como con placebo. Se ha observado una disminución del filtrado glomerular en los pacientes tratados con OCA con respecto al grupo placebo ($-1,9 \pm 7,8$ ml/min/año frente a $-0,2 \pm 7,2$ ml/min/año; $p=0,02$), por lo que se recomienda la monitorización de la función renal en pacientes con esteatohepatitis tratados con OCA.

Agonistas PPAR

Los receptores PPAR actúan como factores de transcripción y regulan la homeostasis energética, la respuesta inflamatoria y el metabolismo lipídico y glucídico⁴¹ (fig. 3). Basados en su homología, se han identificado 3 isotipos. Los PPAR α , localizados en el cromosoma 22q12-13.1, se expresan fundamentalmente en el hígado y el tejido adiposo marrón, así como en macrófagos y células parenquimatosas⁴². Los PPAR δ , localizados en el cromosoma 6p21.2-21.1, tienen una expresión muy ubicua en diferentes tejidos⁴³. Por último, los PPAR γ , localizados en el cromosoma 3p25, son ampliamente expresados en el tejido adiposo con baja expresión en hígado⁴⁴.

La activación de PPAR α consigue la regulación de la respuesta inflamatoria a través de la modulación de IL-6, lo cual se traduce en una supresión de las proteínas de respuesta de fase aguda estimuladas por esta, como son el amiloide sérico A, la $\alpha 2$ -macroglobulina y el plasminógeno⁴⁵, así como su efecto regulador en la expresión de genes antiinflamatorios como IL-1ra y I κ B α , un inhibidor citoplasmático de NF κ B que juega un papel fundamental en la respuesta inmune e inflamatoria⁴⁶. La activación de PPAR δ mejora la sensibilidad a la insulina, incrementa el transporte y oxidación de ácidos grasos, disminuye la lipogénesis y tiene actividad antiinfla-

matoria en macrófagos y células de Kupffer⁴⁷. El beneficio de PPAR δ en la homeostasis de la glucosa se basa en la inducción de moléculas de señalización en el tejido adiposo que indirectamente provocan una mejoría en el músculo de la eliminación de la glucosa, como son por un lado el TNF α , plasminógeno y leptina, que interaccionan con las vías de señalización de la insulina, y por otro los ácidos grasos libres (AGL), los cuales determinan la sensibilidad a la insulina muscular. Los agonistas de este receptor promueven la expresión de genes implicados en el metabolismo de AGL así como la captación de estos por el adipocito, disminuyendo su disponibilidad en el músculo y mejorando la sensibilidad a la insulina muscular⁴⁸. Además, en el tejido adiposo blanco, estimula la expresión de genes involucrados en el consumo y almacenamiento de ácidos grasos, incluyendo la lipoproteína lipasa, CD36/FAT, aP2 (proteína de unión adipocitaria a ácido grasos) o carboxiquinasa fosfoenolpiruvato. De esta forma, su activación genera secuestro de lípidos en el tejido adiposo blanco para almacenaje o en el hígado para su oxidación, reduciendo su acumulación en el músculo esquelético lo que podrían interferir con la acción de la insulina⁴⁹. Respecto al metabolismo lipídico, promueve el eflujo de colesterol por inducción de ABCA1 (transportador inverso de colesterol), inhibe la absorción intestinal de colesterol mediante la regulación negativa del gen Niemann-Pick C1-like, estimula la oxidación y uso de ácidos grasos aumentando la expresión de los genes diana que controlan estas vías metabólicas y regula la lipogénesis a través de la inducción de la expresión del gen inducido por insulina (Insig-1) que conlleva la supresión de enzimas clave en la biosíntesis de ácidos grasos, como SREBP-1⁵⁰. Además, promueve la diferenciación de los adipocitos y la redistribución de grasas del hígado y músculo al tejido adiposo, evitando el acúmulo intracelular de ácidos grasos y sus metabolitos (ácidos grasos-CoA, diacilglicerol y ceramidas). En macrófagos, atenúa la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , MIP-1 α e ICAM-1) a través de vías de señalización dependientes de ERK1/2 y AKT/FoxO⁵¹ y regula la activación de macrófagos y células de Kupffer. En este sentido, PPAR δ juega un papel clave en el balance entre macrófagos hepáticos M1, con potencial proinflamatorio y M2, con potencial antiinflamatorio, de manera que la activación del receptor promueve la polarización hacia fenotipo M2, resultando en una actividad antiinflamatoria más pronunciada. Un mecanismo bien conocido por el que controla la respuesta inflamatoria es mediante la interferencia negativa con vías de señalización proinflamatoria como son AP-1, NF-kB o STAT-3 en macrófagos M1 activados⁵². Por otra parte, PPAR δ reduce y previene la fibrosis hepática ya que interviene en la activación, alteración fenotípica y mantenimiento en fase quiescente de las células estrelladas hepáticas, suprimiendo además la producción de colágeno tipo I, α -SMA y TGF- β . Este receptor puede bloquear las vías de señalización de TGF- β y la actividad promotora dependiente SMAD, antagonizando la activación y/o función de Smad3 en fibroblastos⁵³.

Elafibranor (2-[2,6-dimetil-4-[3-[4-(metiltio) fenil]-3-oxo-1(E)-propenil]fenoxil]-2-ácido metilpropanoico), con su metabolito activo (GFT1007), es un agonista dual de los receptores PPAR α y PPAR δ , con mayor actividad PPAR α (EC50: 45 nmol/l para GFT505 y 15 nmol/l para GFT1007) que PPAR δ (EC50: 175 y 75 nmol/l, respectivamente), pero

sin actividad en PPAR γ ⁵⁴. Se excreta fundamentalmente por vía biliar, siendo reabsorbido gran parte en la circulación enterohepática⁵⁵. Elafibranor ha sido evaluado en EHGNA en diversos estudios desde 2011. Cariou et al.⁵ publicaron dos estudios en pacientes obesos (con dislipidemia o pre-diabetes, respectivamente) evidenciando por primera vez su efecto beneficioso. En ambos estudios el fármaco redujo la concentración de triglicéridos plasmáticos e incrementó HDL, mejoró la sensibilidad a la insulina (descenso de HOMA-IR) así como los marcadores de función hepática. No hubo eventos adversos importantes que limitaran el estudio, si bien se produjo un aumento moderado de las cifras de creatinina reversible tras la suspensión del fármaco. En 2013, Cariou et al.⁵⁴ realizaron un ensayo clínico en pacientes obesos insulinoresistentes en los que se inducía un estado de hiperinsulinemia-euglucemia mediante la infusión de insulina y glucosa marcada con un isótopo no radiactivo. Comparado con placebo, elafibranor demostró mejorar la sensibilidad a insulina en hígado, músculo y tejido adiposo, además de mejorar también los niveles de transaminasas. En 2016, Ratziu et al.⁵⁶ realizaron un ensayo clínico fase IIb donde se aleatorizaron pacientes con esteatohepatitis no cirróticos a recibir elafibranor 80 mg, 120 mg o placebo durante un año. La dosis de 120 mg fue superior a placebo, tanto en la resolución histológica de esteatohepatitis sin empeorar la fibrosis como en la mejoría de NAS score. La mejoría histológica se acompañó de un beneficio en los marcadores de función hepática y métodos no invasivos de fibrosis. Nuevamente, el fármaco fue bien tolerado aunque se observó un ligero incremento de las cifras de creatinina (reversible tras la suspensión del medicamento).

Agonistas GLP-1R

GLP-1 es una hormona intestinal con carácter de incretina que se secreta tanto en personas sanas como en pacientes diabéticos tipo 2, tras la ingestión de alimentos ricos en azúcares y grasas⁵⁷. GLP-1 provoca una respuesta pancreática incrementando la síntesis de insulina e inhibiendo la de glucagón. GLP-1 ha demostrado efectos sobre diferentes dianas: a) sobre la célula beta pancreática, promoviendo su crecimiento, diferenciación y regeneración, al tiempo que inhibe la apoptosis; b) en el estómago reduce la secreción ácida y entorpece su vaciamiento⁵⁸; c) en el cerebro disminuye el apetito y aumenta la neuroprotección; d) disminuye la producción hepática de glucosa; e) mejora la sensibilidad periférica a la insulina; f) muestra efectos cardioprotectores aumentando el gasto cardíaco (fig. 4). Los análogos de GLP-1 han logrado mostrar reducción en los valores de enzimas hepáticas y del estrés oxidativo mejorándose el patrón histológico. A su vez se ha demostrado una acción directa celular hepática disminuyendo la lipogénesis e incrementando la oxidación de ácidos grasos⁵⁹.

Liraglutida es un análogo GLP-1 de duración larga que fue aprobado para el control glucémico en pacientes con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2. Los péptidos GLP-1 endógenos son degradados en pocos minutos por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), mientras que liraglutida se metaboliza de forma mucho más lenta. El estudio LEAN (*Liraglutide Efficacy and Action in NASH*)⁸ es un ensayo

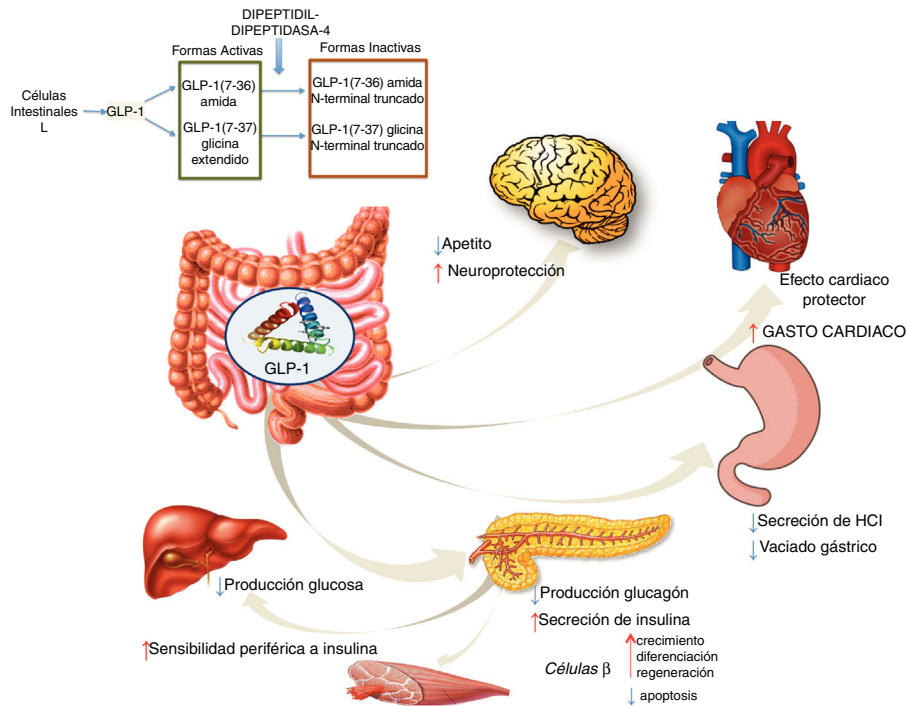


Figura 4 Efectos sistémicos de GLP-1.

multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en el que se evaluó el efecto a 48 semanas de liraglutida frente a placebo en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica definida como esteatosis macrovesicular (> 5%) más balonización, presencia de hialina de Mallory por inmunohistoquímica e inflamación lobulillar, junto con IMC > 25 kg/m². Pacientes con diabetes tipo 2 fueron escogidos si mantenían estables controles glucémicos (hemoglobina glicada < 9) y eran tratados con dieta o con dosis estable de metformina o sulfonilurea. El objetivo primario del estudio fue la mejoría histológica, definida como la resolución de esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis. Se reclutaron un total de 52 pacientes que se aleatorizaron en dos grupos, recibiendo cada uno de ellos liraglutida y placebo, respectivamente. Finalmente, 23 pacientes del grupo del fármaco estudiado y 22 del grupo placebo tenían biopsias al inicio y a las 48 semanas de comenzar el tratamiento. Nueve (39%) de los 23 pacientes del grupo tratado con liraglutida tuvieron resolución completa de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis, en comparación con 2 (9%) de 22 pacientes del grupo placebo. A su vez, 3 (38%) de 8 pacientes con diabetes tipo 2 y 6 (40%) de 15 pacientes sin diabetes tipo 2 alcanzaron el objetivo primario con liraglutida. Ninguno de los 2 pacientes del grupo placebo que obtuvieron mejoría histológica tenía diabetes tipo 2. Además, como objetivos secundarios se obtuvieron datos de mejoría en el peso y cifras de glucemia con liraglutida que podrían tener un efecto favorable en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y muerte prematura. Sin embargo, hacen falta más estudios con resultados a largo plazo para confirmar esta hipótesis. En cuanto a efectos adversos, liraglutida fue seguro y bien tolerado independientemente de la severidad de la enfermedad de base.

Inhibidores de la DPP-4

Los inhibidores de la enzima DPP-4 encargada de la degradación del GLP-1 endógeno, tales como la sitagliptina y la vildagliptina, consiguen prolongar la vida media y mejorar la acción de este péptido. No obstante, dos estudios aleatorizados comparando la seguridad y eficacia de sitagliptina frente a placebo no demostraron diferencias en eficacia (mejoría de la esteatosis, NAS score o fibrosis) frente a placebo, en un estudio incluyendo 12 pacientes y otro con 50 pacientes prediabéticos o diabéticos con EHGA^{60,61}. Por tanto, no se recomienda el uso de inhibidores de la DPP-4 en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.

Aramchol

Aramchol es un ácido mixto (ácido graso-ácido biliar) sintético que se genera de la conjugación del ácido cólico (ácido biliar) y del ácido araquídico (ácido graso saturado), cuya función es inhibir la acción de la enzima *stearoyl coenzyme A desaturase 1* (SCD1) que es la encargada de catalizar la producción de grasas monoinsaturadas a partir de los ácidos grasos del hígado y de otros tejidos²¹. Esto produce una disminución de la reserva hepática de triglicéridos y de ésteres de ácidos grasos, que ha llevado a mostrar una reducción de esteatosis y mejoría en la resistencia a la insulina en modelos animales⁶². En sujetos obesos con esteatohepatitis se ha detectado una mayor actividad de enzima SCD1 frente a obesos con hígado sano. El aramchol ha sido evaluado en un ensayo clínico doble ciego⁷, controlado por placebo, de 60 pacientes con diagnóstico histológico de EHGA (aunque solo 6 con esteatohepatitis) que fueron aleatorizados en grupos de 20 pacientes que recibieron 100 mg o 300 mg de aramchol, o placebo. Aramchol a dosis de 300 mg fue seguro y efectivo en la reducción de la concentración hepática

de grasa medida mediante espectroscopia por resonancia magnética tras 12 semanas de tratamiento. Además, el tratamiento con aramchol se asoció a un incremento en los niveles de adiponectina. Estudios en fase III que demuestren el efecto del tratamiento sobre la lesión hepática valorada por biopsia definirán su lugar en la terapéutica en un futuro próximo.

Lugar de acción: estrés oxidativo e inflamación

Cenicriviroc es un antagonista dual de los receptores CCR2 y CCR5, los cuales están implicados en mecanismos de inflamación y fibrosis en la esteatohepatitis. CCR2/CCR5 participan en la migración e infiltración de monocitos proinflamatorios en el hígado, promoviendo daño hepático a través de la activación de las células de Kupffer⁶³. Estudios en animales han demostrado la eficacia del fármaco. Cenicriviroc ha sido evaluado en el ensayo clínico CENTAUR (fármaco vs. placebo durante un año), que pretendía demostrar el efecto del fármaco en 289 pacientes en la mejoría NAS score > 2 con al menos mejoría de balonización o inflamación lobulillar, sin empeoramiento de fibrosis. Los resultados preliminares del ensayo CENTAUR no mostraron diferencias en el objetivo principal (19% vs. 16%), aunque sí hubo mayor mejoría de la fibrosis hepática (20% vs. 10%), especialmente entre aquellos pacientes con NAS score > 5 (24% vs. 10%). Además, cenicriviroc fue capaz de reducir los niveles de marcadores de inflamación como IL-1 β , IL-6 y PCR¹¹.

Las caspasas son enzimas que juegan un papel central en la apoptosis y la inflamación, teniendo un rol esencial en la patogénesis de la EHGNA. Emricasan es un potente inhibidor irreversible de las caspasas. En un ensayo clínico fase I, se demostró que emricasan era capaz de mejorar los biomarcadores de inflamación en pacientes con daño hepático⁶⁴. En un ensayo clínico fase II, los niveles de ALT fueron significativamente más disminuidos en pacientes tratados que en pacientes que recibieron placebo¹². Actualmente, el fármaco está en una siguiente fase para evaluar la mejoría de la histología hepática.

Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) es una proteína que interviene en la apoptosis bajo condiciones de estrés oxidativo⁶⁵. Selonsertib es un inhibidor de la ASK1 que ha sido desarrollado para el tratamiento de la esteatohepatitis. En ensayo clínico fase II, el grupo de pacientes tratados con selonsertib se asoció a una reducción de al menos un grado de fibrosis hepática en un 43% frente a un 30% en el grupo placebo¹³. En la actualidad, hay un ensayo clínico en marcha para evaluar la eficacia de selonsertib 6 mg vs. 18 mg, con o sin simtuzumab.

Lugar de acción: barrera intestinal

Orlistat es un inhibidor de la lipasa gastrointestinal que favorece la reducción de peso, disminuye el flujo de ácidos grasos libres al hígado y mejora la sensibilidad de la insulina sin producir efectos adversos hepatotóxicos. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el que se evaluó su eficacia en la EHGNA, un total de 52 pacientes fueron aleatorizados a recibir el fármaco (120 mg 3 veces al día) vs. placebo durante 6 meses. Se observó que los pacientes que habían tomado el fármaco mostraban una

reducción más pronunciada de las cifras de ALT e insulina y una mayor reversibilidad de la esteatosis hepática examinada por ecografía, más allá de su efecto sobre la reducción del peso⁶⁶. En una serie de 10 casos, Harrison et al.¹⁴ demostraron mejoría histológica en pacientes con pérdida de peso, la esteatosis mejoró en 6/10 y la fibrosis en 3/10 tras 6 meses de tratamiento. Por tanto, el tratamiento con orlistat, junto con el consejo dietético, induce pérdida de peso y mejoría hepática y metabólica. La administración de este fármaco se ha asociado con efectos adversos principalmente de tipo gastrointestinal, tales como esteatorrea, urgencia defecatoria, diarrea, flatulencia, dolor abdominal o fisuras anales; también se ha publicado algún caso de coledocistitis, pancreatitis aguda y en muy pocos casos hepatitis agudas de tipo colestásico y fallo hepático subagudo. A su vez se han descrito comorbilidades tales como hipertensión arterial, cetoacidosis diabética y alteraciones en el sistema nervioso y renal. Por estas últimas cuestiones (perfil de seguridad y la ausencia de valor añadido más allá de la pérdida de peso), su uso se ha limitado en el contexto de la EHGNA⁶⁷.

Lugar de acción: fibrosis hepática

La fibrosis hepática es uno de los principales objetivos del tratamiento de EHGNA, tanto para evitar su aparición como para ser capaces de revertirla llegado el caso. Pocos son los fármacos que están siendo estudiados actualmente. El más destacable es el simtuzumab, que es un anticuerpo monoclonal contra la *lysyl oxidase like-2* (LOXL2), una enzima profibrótica (activa TGF- β) abundante en los hepatocitos. Estudios *in vitro* han demostrado la eficacia de simtuzumab en la reducción y regresión de la fibrosis hepática⁶⁸. Este fármaco ya ha mostrado resultados interesantes en la colangitis esclerosante primaria⁶⁹. Actualmente, hay ensayos clínicos en marcha para evaluar la seguridad y eficacia de simtuzumab en pacientes con y sin cirrosis con EHGNA.

Otros mecanismos de acción

Ácidos grasos omega-3

La esteatohepatitis no alcohólica está asociada con una disminución de ácidos grasos poliinsaturados^{70,71}, los cuales se derivan de ácidos grasos esenciales y constituyen moléculas con alta actividad biológica. La administración de ácidos grasos omega-3 produce una clara mejoría en los niveles de triglicéridos en sangre y optimiza la sensibilidad periférica a la insulina, a la vez que reduce los efectos proinflamatorios a través de diferentes mecanismos de acción⁷²⁻⁷⁴. En un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, se analizó el papel del ácido etil-eicosapentaenoico en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica⁷⁵. Se incluyeron 243 pacientes aleatorizados en 3 grupos, uno placebo y otros 2 a los que se les administraba diferentes dosis del fármaco (1.800 y 2.700 mg/dl, respectivamente); de los cuales en 171 fueron finalmente analizados sus resultados. No se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos en cuanto al objetivo primario del estudio (disminución del NAS score sin empeoramiento de la fibrosis) ni tampoco en el análisis por subgrupos basado en la presencia o ausencia de diabetes. De la misma manera no se consiguió establecer diferencias en los objetivos secundarios

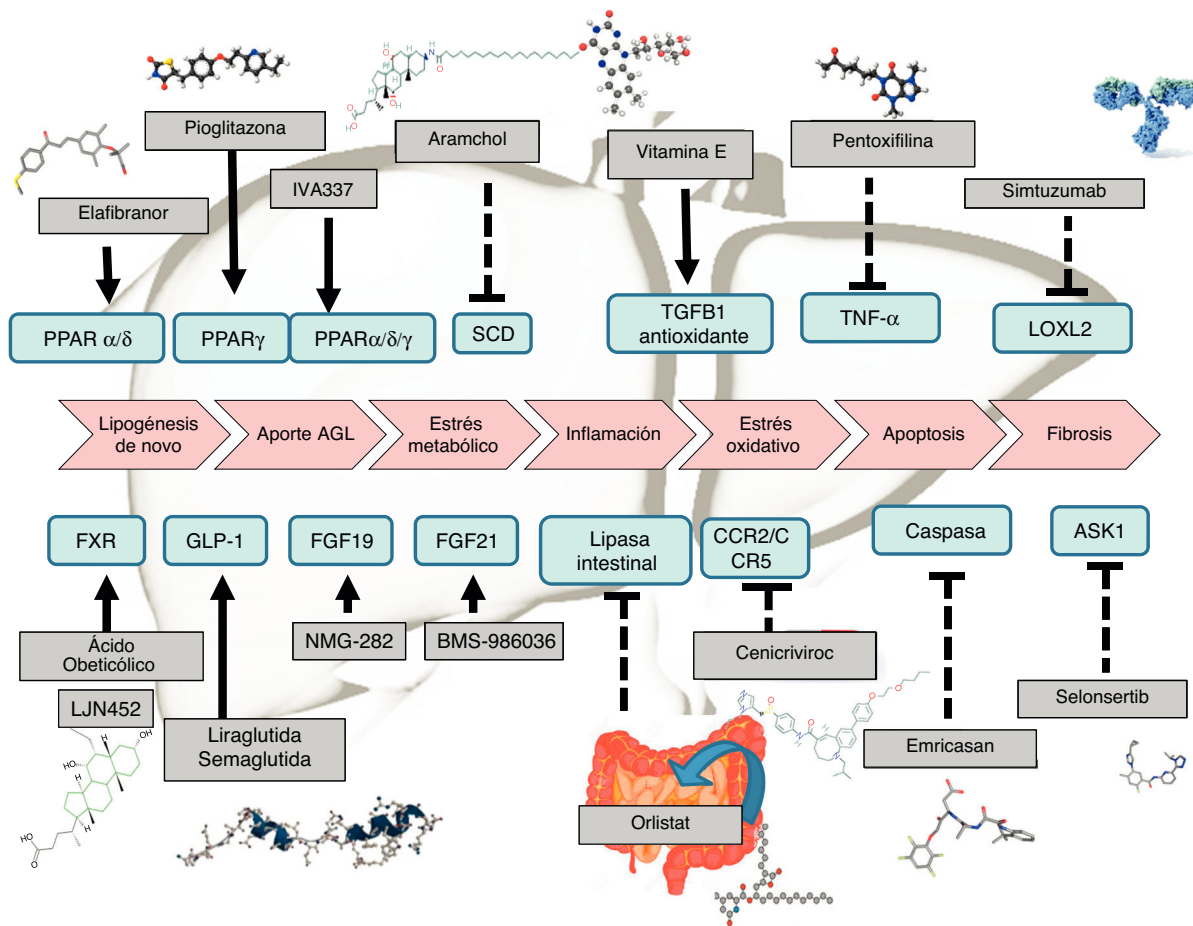


Figura 5 Potenciales fármacos según mecanismo de acción.

del estudio (mejoría de la esteatosis, inflamación lobulillar, balonización de los hepatocitos y fibrosis). Recientemente, se ha publicado un metaanálisis considerando ensayos controlados por placebo y aleatorizados que evaluaban el uso de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en EHGNA, teniendo como objetivo el cambio en las cifras de ALT, AST, GGT, colesterol y triglicéridos. Por ello, los autores concluyeron que constituye un tratamiento efectivo en estos pacientes disminuyendo las cifras de ALT, colesterol y especialmente disminuyendo los triglicéridos, con aumento del colesterol HDL. Sin embargo, no se apreció mejoría de la fibrosis hepática evaluada mediante los niveles séricos de colágeno tipo IV⁷⁶. Por todo ello, se necesitarían más estudios que avalaran la eficacia de esta terapia para frenar la evolución de la EHGNA.

Otros

Se están investigando nuevas dianas terapéuticas, con mecanismos de acción alternativos, como pueden ser los análogos de amilinas (pramlintida, davalintida), análogos de leptina (metreleptina), agonistas GLP-1 (exenatida, TTP-054), agonistas MC4R (RM-493), análogos de la oxintomodulina, antagonistas del neuropéptido Y (velneperit), bloqueantes de los endocannabinoides tipo 1 (AM-6545), inhibidores de MetAP2 (beloranib), inhibidores la actividad lipasa (cetilstat) y vacunas frente a la obesidad (grelina, somatostatina

y Ad36), que permitirán un tratamiento más personalizado de la obesidad⁷⁷ (fig. 5).

Terapia quirúrgica y endoscópica

La terapia endoscópica de la esteatohepatitis no alcohólica está reservada a pacientes que no consiguen perder peso mediante intervención en el estilo de vida, ni tras el uso de fármacos que promueven la pérdida de peso como liraglutida. En pacientes con obesidad mórbida los porcentajes de fibrosis hepática avanzada (15%) y esteatohepatitis (25%) son elevados⁷⁸. La cirugía bariátrica ha demostrado efectos beneficiosos sobre la esteatohepatitis no alcohólica y la fibrosis y además sobre otros factores de riesgo como la diabetes mellitus⁷⁹, resistencia a la insulina⁸⁰ o la hipertensión arterial⁸¹. Incluso puede incrementar la secreción de GLP-1⁸² (asociado a la sensibilidad a la insulina), por lo que su efecto beneficioso iría más allá de la pérdida de peso o la mejoría del síndrome metabólico. Tanto la esteatosis como la esteatohepatitis no alcohólica revierten tras la cirugía bariátrica⁸³, de manera coste-efectiva⁸⁴. Estudios con biopsias pareadas han demostrado mejoría histológica en relación con la balonización, inflamación lobulillar y fibrosis, al año de la intervención. En concreto, la esteatosis y la inflamación portal pueden resolverse hasta en un 75% en 3 años tras la cirugía, mientras que la inflamación portal

puede alcanzar el 50% y la esteatohepatitis el 90%. Aquellos pacientes con fibrosis grado 2 (59%) y grado 3 (29%) también pueden mejorar de forma significativa⁸⁵. Bower et al. realizaron una revisión sistemática de 29 estudios que incluían pacientes obesos intervenidos mediante cirugía bariátrica. Los autores demostraron cómo la presencia de esteatosis, inflamación, balonización y fibrosis disminuía tras la intervención, así como evidenciaron una mejoría significativa en valores de ALT, AST y GGT⁸⁶. No obstante, aunque los estudios publicados indican que la cirugía bariátrica se asocia a una mejoría significativa en pacientes con esteatohepatitis, el pequeño tamaño de los estudios y la heterogeneidad de la población incluida hace necesario la realización de ensayos clínicos con adecuado tamaño muestral. Una cuestión interesante es determinar si el efecto beneficioso de la cirugía bariátrica depende del tipo de intervención. La mayoría de los estudios publicados se basan en la cirugía gástrica en Y de Roux. En el estudio comparativo más importante hasta la fecha (incluyendo biopsias pareadas), Mathurin et al. incluyeron 381 pacientes intervenidos con técnicas restrictivas (*banding* gástrico) y malabsortivas (cirugía en Y de Roux, *bypass* biliointestinal) con biopsias repetidas al año y a los 5 años del procedimiento. Se objetivó mejoría en los parámetros histológicos de forma similar a estudios previos (esteatohepatitis del 27 al 14%), observando que dicha mejoría se producía especialmente durante el primer año. En el análisis comparativo entre técnicas no se observaron diferencias entre los distintos procedimientos⁸⁷. Esta ausencia de diferencias ha sido visto en otros estudios^{88,89}. Por tanto, no disponemos por el momento de datos robustos para recomendar un tipo de cirugía bariátrica sobre otro en pacientes con EHGA, debiendo elegirse en función de su complejidad, balance riesgo-beneficio y extensión de la exclusión gastrointestinal.

Por su parte, la terapia endoscópica de la obesidad ha sido muy poco evaluada en pacientes con EHGA. Uno de los escasos estudios publicados fue realizado por Lee et al., evaluando el papel del balón intragástrico (más dieta y ejercicio) frente a dieta y ejercicio en 18 pacientes con obesidad durante 6 meses. Los pacientes que se colocaron el balón intragástrico experimentaron mayor pérdida de peso y una mayor reducción del NAS *score*⁹⁰. A pesar de estos datos alentadores, es necesario evaluar este tipo de intervenciones en cohortes mayores y con mayor seguimiento.

Conclusiones

El tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica abarca un amplio espectro de opciones terapéuticas desde medidas encaminadas a modificar el estilo de vida, la actividad física, la dieta y el deporte hasta el diseño de nuevas moléculas capaces de alterar los mecanismos patogénicos de la enfermedad. Los agonistas PPAR, FXR y GLP-1R conforman la base del futuro tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica. Moléculas dirigidas frente a la apoptosis, antioxidantes, o dirigidas frente a la respuesta inmune y la fibrosis deben buscar su espacio en la terapéutica de esta enfermedad en los próximos años. Por último, estos fármacos en desarrollo tienen dianas diferentes y algunas de ellas son complementarias, por lo que en un futuro los tratamientos combinados podrían mejorar los resultados comunicados hasta la fecha.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37:81–4.
- Morales ML, Sendra C, Romero-Gomez M. Hepatitis B and NAFLD: Lives Crossed. *Ann Hepatol.* 2017;16:185–7.
- Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab.* 2016;5:782–94.
- 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.
- Cariou B, Zair Y, Staels B, Bruckert E. Effects of the new dual PPAR α / δ agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism. *Diabetes Care.* 2011;34:2008–14.
- Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:956–65.
- Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, Zelber-Sagi S, Halpern M, Gilat T, et al. The fatty acid–bile acid conjugate aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:2085–910.
- Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387:679–90.
- Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri B, Loomba R, Harrison S, Abdelmalek M, et al. BMS-986036 (pegylated FGF21) in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A phase 2 study. *J Hepatol.* 2017;66 Suppl.:S89–90.
- Harrison SA, Abdelmalek MF, Trotter JF, Paredes AH, Arnold HL, Kugelmas M, et al. NGM282, a novel variant of FGF19, significantly reduces hepatic steatosis and key biomarkers of NASH: Results of a Phase 2, multicenter, randomized, double-blinded, placebo controlled trial in biopsy-confirmed NASH patients. *J Hepatol.* 2017;66 Suppl.:S92–3.
- Sanyal A, Ratziu V, Harrison S, Abdelmalek M, Aithal G, Caballeria J, et al. Cenicriviroc placebo for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis: Results from the Year 1 primary analysis of the Phase 2b CENTAUR study. *Hepatology.* 2016;64:1118A.
- Shiffman M, Freilich B, Vuppalanchi R, Watt K, Burgess G, Morris M, et al. LP37: A placebo-controlled, multicenter, double-blind, randomised trial of emricasan in subjects with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and raised transaminases. *J Hepatol.* 2015;62 Suppl. 2:S282.
- Diehl AM, French D, Xu R, Loomba R, Lawitz E, Freilich B, et al. Treatment with selonsertib, an inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1), reduces hepatic phospho-p38 expression and markers of hepatocellular apoptosis and necrosis in patients with NASH. *J Hepatol.* 2017;66:S51–2.
- Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:623–8.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty

- liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142:1592–609.
16. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2016;150:1835–48.
 17. Ratziu V. Novel pharmacotherapy options for NASH. *Dig Dis Sci*. 2016;61:1398–405.
 18. Noureddin M, Anstee QM, Loomba R. Review article: Emerging anti-fibrotic therapies in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1109–23.
 19. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int*. 2017;37:97–103.
 20. Ratziu V. Non-pharmacological interventions in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Liver Int*. 2017;37 Suppl. 1:90–6.
 21. Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017;66:180–90.
 22. Aller R, Izaola O, de la Fuente B, de Luis Román DA. Mediterranean diet is associated with liver histology in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp*. 2015;32:2518–24.
 23. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016>.
 24. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66:142–52.
 25. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149:367–78.
 26. Vilar-Gomez E, Yasells-Garcia A, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, et al. Development and validation of a noninvasive prediction model for non-alcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention. *Hepatology*. 2016;63:1875–87.
 27. Friedman S, Sanyal A, Goodman Z, Lefebvre E, Gottwald M, Fischer L, et al. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp Clin Trials*. 2016;47:356–65.
 28. Chiang JYL. Bile acid regulation of gene expression: Roles of nuclear hormone receptors. *Endocr Rev*. 2002;23:443–63.
 29. Dash A, Figler RA, Blackman BR, Marukian S, Collado MS, Lawson MJ, et al. Pharmacotoxicology of clinically-relevant concentrations of obeticholic acid in an organotypic human hepatocyte system. *Toxicol Vitro*. 2017;39:93–103.
 30. Lambert G. The farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis. *J Biol Chem*. 2003;278:2563–70.
 31. Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006;116:1102–9.
 32. Watanabe M, Houten SM, Wang L, Moschetta A, Mangelsdorf DJ, Heyman RA, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*. 2004;113:1408–18.
 33. Wang Y-D, Chen W-D, Wang M, Yu D, Forman BM, Huang W. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor κ B in hepatic inflammatory response. *Hepatology*. 2008;48:1632–43.
 34. Kim S, Kim B, Kim K, Fang S. Bile acid nuclear receptor farnesoid X receptor: Therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016:500–4.
 35. Pellicciari R, Fiorucci S, Camaioni E, Clerici C, Costantino G, Maloney PR, et al. 6 α -ethyl-chenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity. *J Med Chem*. 2002;45:3569–72.
 36. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto.
 37. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145:574–82.
 38. Kowdley KV, Jones D, Luketic V, Chapman R, Burroughs A, Hirschfield G, et al. An international study evaluating the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid as monotherapy in PBC. *J Hepatol*. 2011;54 Suppl. 1:S13.
 39. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375:631–43.
 40. Corey KE, Yates KP, Abdelmalek MF, Sanyal AJ, Tetri BA, Kowdley KV, et al. Longitudinal relationship between changes in liver histology and renal function in adults with NASH: The NASH Clinical Research Network Experience. *Hepatology*. 2016;64:20.
 41. Quintero P, Arrese M. Nuclear control of inflammation and fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: Therapeutic potential of dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonism. *Hepatology*. 2013;58:1881–4.
 42. Maryam R, Bianca K, Michael M, Sander K. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes. *PPAR Res*. 2010;2010, 612089.
 43. Liu S, Hatano B, Zhao M, Yen CC, Kang K, Reilly SM, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor δ/β in hepatic metabolic regulation. *J Biol Chem*. 2011;286:1237–47.
 44. Dubuquoy L, Dharancy S, Nutten S, Pettersson S, Auwerx J, Desreumaux P. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoid X receptor heterodimer in hepatogastroenterological diseases. *Lancet*. 2002;360:1410–8.
 45. Gervois P, Kleemann R, Pilon A, Percevault F, Koenig W, Staels B, et al. Global suppression of IL-6-induced acute phase response gene expression after chronic in vivo treatment with the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate. *J Biol Chem*. 2004;279:16154–60.
 46. Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2015;62:720–33.
 47. Brodosi L, Marchignoli F, Petroni ML, Marchesini G. NASH: A glance at the landscape of pharmacological treatment. *Ann Hepatol*. 2016;15:673–81.
 48. Martin G, Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. PPAR γ activators improve glucose-homeostasis by stimulating fatty-acid uptake in the adipocytes. *Atherosclerosis*. 1998;137 Suppl.:S75–80.
 49. Hegarty BD, Furler SM, Oakes ND, Kraegen EW, Cooney GJ. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) activation induces tissue-specific effects on fatty acid uptake and metabolism in vivo — a study using the novel PPARalpha/gamma agonist tesaglitazar. *Endocrinology*. 2004;145:3158–64.
 50. Qin X, Xie X, Fan Y, Tian J, Guan Y, Wang X, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- δ induces insulin-induced gene-1 and suppresses hepatic lipogenesis in obese diabetic mice. *Hepatology*. 2008;48:432–41.
 51. Bojic LA, Sawyez CG, Telford DE, Edwards JY, Hegele RA, Huff MW. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ inhibits human macrophage foam cell formation and the inflammatory response induced by very low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2919–28.
 52. Bouhrel MA, Derudas B, Rigamonti E, Diévert R, Brozek J, Haulon S, et al. PPAR γ activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. *Cell Metab*. 2007;6:137–43.
 53. Zardi EM, Navarini L, Sambataro G, Piccinni P, Sambataro FM, Spina C, et al. Hepatic PPARs: Their role in liver physiology fibrosis and treatment. *Curr Med Chem*. 2013;20:3370–96.

54. Cariou B, Hanf R, Lambert-Porcheron S, Zair Y, Sauvinet V, Noel B, et al. Dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist GFT505 improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in abdominally obese subjects. *Diabetes Care*. 2013;36:2923–30.
55. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2013;58:1941–52.
56. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leheret P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology*. 2016;150, 1147-1159e5.
57. Yusta B, Baggio LL, Koehler J, Holland D, Cao X, Pinnell LJ, et al. GLP-1R agonists modulate enteric immune responses through the intestinal intraepithelial lymphocyte GLP-1R. *Diabetes*. 2015;64:2537–49.
58. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132:2131–57.
59. Ben-Shlomo S, Zvibel I, Shnell M, Shloma A, Chepurko E, Halpern Z, et al. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase. *J Hepatol*. 2011;54:1214–23.
60. Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, Summers K, Seney S, Chakrabarti S, et al. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2017;23:141–50.
61. Cui J, Philo L, Nguyen P, Hofflich H, Hernandez C, Bettencourt R, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016;65:369–76.
62. Leikin-Frenkel A, Goldiner I, Leikin-Gobbi D, Rosenberg R, Bonen H, Litvak A, et al. Treatment of preestablished diet-induced fatty liver by oral fatty acid–bile acid conjugates in rodents. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:1205–13.
63. Pradere J-P, Kluwe J, de Minicis S, Jiao J-J, Gwak G-Y, Dapito DH, et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology*. 2013;58:1461–73.
64. Shiffman ML, Pockros P, McHutchison JG, Schiff ER, Morris M, Burgess G. Clinical trial: The efficacy and safety of oral PF-03491390, a pancaspase inhibitor – a randomized placebo-controlled study in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:969–78.
65. Brobey RK, Dheghani M, Foster PP, Rosenblatt KP, Kuro-O M. Klotho Regulates 14-3-3 ζ monomerization and binding to the ASK1 signaling complex in response to oxidative stress. *PLoS One*. 2015;10:e0141968.
66. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:639–44.
67. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: A critical review. *Drug Saf*. 2008;31:53–65.
68. Ikenaga N, Peng Z-W, Vaid KA, Liu SB, Yoshida S, Sverdlov DY, et al. Selective targeting of lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) suppresses hepatic fibrosis progression and accelerates its reversal. *Gut*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312473>.
69. Bowlus CL, Montano-Loza AJ, Invernizzi P, Chazouillères O, Hirschfield G, Metselaar HJ, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography for the prediction of fibrosis in patients with primary sclerosing cholangitis in a randomized trial of simtuzumab. *J Hepatol*. 2016;64 Suppl.: S434.
70. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, Cheung O, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2007;46:1081–90.
71. Araya J, Rodrigo R, Pettinelli P, Araya AV, Poniachik J, Videla LA. Decreased liver fatty acid delta-6 and delta-5 desaturase activity in obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:1460–3.
72. Siriwardhana N, Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. Health benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids. In: Kim SK, editor. *Advances in food and nutrition research.*, 65; 2012. p. 211–22.
73. Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res*. 2008;47:147–55.
74. Zhang MJ, Spite M. Resolvins: Anti-inflammatory and pro-resolving mediators derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Annu Rev Nutr*. 2012;32:203–27.
75. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M, EPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*. 2014;147:377–840.
76. He XX, Wu XL, Chen RP, Chen C, Liu XG, Wu BJ, et al. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11:e0162368.
77. Bhat S, Sharma A. Current drug targets in obesity pharmacotherapy – A review. *Curr Drug Targets*. 2017;18:983–93.
78. 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.
79. Mingrone G, Panunzi S, de Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1577–85.
80. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1567–76.
81. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: The Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2240–9.
82. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: Comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Ann Surg*. 2009;250:234–41.
83. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149:379–86.
84. Klebanoff MJ, Corey KE, Chhatwal J, Kaplan LM, Chung RT, Hur C. Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis: A clinical and cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2017;65:1156–64.
85. Taitano AA, Markow M, Finan JE, Wheeler DE, Gonzalez JP, Murr MM. Bariatric surgery improves histological features of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:429–37.
86. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg*. 2015;25:2280–9.
87. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137:532–40.
88. Maffioli GD, Stanford FC, Campoverde Reyes KJ, Stanley TL, Singhal V, Corey KE, et al. Comparing outcomes of two types of

- bariatric surgery in an adolescent obese population: Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy. *Front Pediatr.* 2016;4:78.
89. 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;242:610–20.
90. Lee Y-M, Low HC, Lim LG, Dan YY, Aung MO, Cheng CL, et al. Intra-gastric balloon significantly improves nonalcoholic fatty liver disease activity score in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2012;76:756–60.