



REVISIÓN

Enfermedad del hígado graso no alcohólico, asociación con la enfermedad cardiovascular y tratamiento (II). Tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico



Ángel Brea^{a,*}, Xavier Pintó^b, Juan F. Ascaso^c, Mariano Blasco^d, Ángel Díaz^e, Pedro González-Santos^f, Antonio Hernández-Mijares^g, Teresa Mantilla^h, Jesús Millánⁱ, Juan Pedro-Botet^j y Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis

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

^b Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, Idibell, CiberObn, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico, Valencia, España

^d Área Sanitaria de Delicias, Atención Primaria, Zaragoza, España

^e Centro de Salud de Bembibre, Bembibre, León, España

^f Departamento de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

^g Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Universitat de València, Valencia, España

^h Centro de Salud de Prosperidad, Atención Primaria, Madrid, España

ⁱ Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

^j Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 24 de junio de 2016; aceptado el 28 de junio de 2016

Disponible en Internet el 28 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedad del hígado graso no alcohólica;

Resumen La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) comprende una serie de lesiones hepáticas histológicamente similares a las inducidas por el alcohol en personas con un consumo del mismo muy escaso o nulo. La importancia de la EHGNA radica en su alta prevalencia en nuestras sociedades occidentales y, desde el punto de vista hepático, en su progresiva evolución desde esteatosis a esteatohepatitis, cirrosis y cáncer de hígado. Durante la última

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abrea@riojasalud.es (Á. Brea).

Esteatohepatitis no
alcohólica;
Riesgo
cardiovascular;
Enfermedades
cardiovasculares;
Arteriosclerosis;
Tratamiento

KEYWORDS

Nonalcoholic fatty
liver disease;
Nonalcoholic
steatohepatitis;
Cardiovascular risk;
Cardiovascular
diseases;
Arteriosclerosis;
Treatment

década se ha observado que la EHGNA da lugar a un incremento del riesgo cardiovascular con aceleración de la arteriosclerosis y de los episodios cardiovasculares, principal causa de su morbimortalidad. Esta revisión actualizada a enero de 2016 consta de 2 partes. En esta segunda parte se revisarán el tratamiento de la EHGNA y su influencia sobre la enfermedad cardiovascular, así como los fármacos empleados en el control de los factores de riesgo cardiovascular que muestran un efecto beneficioso sobre esta hepatopatía.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Nonalcoholic fatty liver disease, association with cardiovascular disease and treatment (II). The treatment of nonalcoholic fatty liver disease

Abstract Disease nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) comprises a series of histologically similar to those induced by alcohol consumption in people with very little or no liver damage same. The importance of NAFLD is its high prevalence in our Western societies, from the point of view liver in its progressive evolution from steatosis to steatohepatitis, cirrhosis and liver cancer. During the last decade it has been observed that NAFLD leads to an increased cardiovascular risk with accelerated atherosclerosis and cardiovascular events, the leading cause of morbidity and mortality. This updated January 2016 revision consists of two parts. In this second part, the treatment of NAFLD and its influence on cardiovascular disease and drugs used in the control of cardiovascular risk factors showing a beneficial effect on the liver disease will be reviewed.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

En la primera parte de esta revisión¹ se analizó la asociación de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) con la enfermedad cardiovascular (ECV). En esta segunda parte se revisan el tratamiento de la EHGNA, su influencia sobre la ECV y los fármacos empleados en el control de los factores de riesgo que muestran un efecto beneficioso sobre esta hepatopatía.

Introducción

Dada la doble vertiente de la EHGNA en cuanto a enfermedad hepática progresiva y su asociación con las enfermedades cardiovasculares, los objetivos terapéuticos deberían abarcar la mejora de ambas complicaciones. Algunas de las actuaciones para conseguir dichos objetivos comparan la mejoría de las alteraciones histológicas hepáticas con la disminución del riesgo cardiovascular. Nos centraremos principalmente en las terapias ensayadas para revertir los cambios histológicos que configuran esta enfermedad, aunque se reparará su influencia en el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados a la misma, lo que permitiría, de forma complementaria, disminuir la carga arteriosclerótica acelerada debida a la presencia de esta hepatopatía. Por otra parte, se examinará la influencia de los fármacos que tienen un beneficio sobre el control de los FRCV o sobre la ECV, que a su vez hayan demostrado una influencia positiva sobre las características clínicas o histológicas de la EHGNA.

Modificaciones del estilo de vida como tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico

La dieta, el ejercicio y la pérdida de peso constituyen la base terapéutica de la EHGNA. Si el paciente adopta un estilo de vida adecuado que incluya estos 3 componentes puede enlentecer el avance de la hepatopatía, obteniendo muy probablemente un beneficio añadido en forma de reducción de su riesgo cardiovascular.

Pérdida de peso

Diversos estudios han demostrado de forma clara que hasta una modesta reducción ponderal produciría una mejora de la resistencia a la insulina (RI), de los niveles de transaminasas (ALT), de la infiltración grasa y de los fenómenos inflamatorios²⁻⁵. En pacientes obesos mórbidos sometidos a dietas muy bajas en calorías la cantidad de grasa hepática determinada por resonancia nuclear magnética se redujo hasta un 40% tras perder 9kg en 6 semanas⁶⁻⁸. Otros han señalado resultados similares al disminuir la ingesta en 500 kcal diarias durante 6 meses^{7,9}. Desde el punto de vista histológico, está bien demostrado que perder peso mejora la esteatosis, la inflamación, la balonización y la severidad histológica de la enfermedad valorada por el sistema *NAFLD activity score* (NAS)¹⁰. En cambio, hay opiniones divergentes de que mejore la fibrosis^{11,12}.

Un metaanálisis de estudios de reducción ponderal muestra que una pérdida de peso igual o superior al 7% mejora la esteatosis, la balonización y la inflamación, aunque no la fibrosis. Sin embargo, en dicho metaanálisis se constató que menos del 50% de los pacientes logran esa reducción mayor del 7%, y que disminuir el peso corporal entre el 7 y el 5% mejora el contenido de grasa hepática¹³. Otro metaanálisis, que evaluó los efectos del cambio de estilo de vida en pacientes obesos, demostró que la pérdida media conseguida al cabo de 2-3 años era solo del 3,5%, cifra por debajo de lo óptimo para que haya cambios histológicos¹⁴. Dos recientes estudios han evaluado el impacto histológico de perder peso, demostrando que cuanto mayor es la reducción ponderal, mayor es el beneficio, tanto en el NAS como en la resolución de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), obteniéndose, si la reducción es superior al 10%, una mejora de la fibrosis con independencia del estadio de partida^{15,16}. Al igual que el polimorfismo rs738409[G]/1148M de la fosfolipasa patatán-like que contiene la proteína 3 (PNPLA3) ocasiona un mayor riesgo de desarrollar esteatosis, sus portadores tienen una respuesta 3 veces mayor que la población general en la reducción del contenido de grasa intrahepática tras modificar el estilo de vida¹⁷. Un consenso basado en la evidencia concluye que las recomendaciones dietéticas para los pacientes con hígado graso no alcohólico deben incluir una reducción de 600 a 800 calorías en la ingesta diaria habitual o la restricción calórica de 25-30 kcal/kg por día del peso corporal ideal¹⁸. La guía conjunta de la *American Association for the Study of Liver Diseases*, el *American College of Gastroenterology* y la *American Gastroenterological Association* (AASLD/AGA/ACG) aconseja una pérdida de peso de al menos el 3-5% para recuperarse de la esteatosis, y mayor del 10% para observar cambios en la necrosis y la inflamación¹⁹.

Desde el punto de vista cardiovascular, un metaanálisis¹³ confirma que la pérdida de peso reduce el riesgo cardiovascular, sobre todo porque mejora los factores de riesgo derivados de los metabolismos glucémico y lipídico asociados a la obesidad. Es preciso recordar que la influencia de perder peso sobre el pronóstico cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica solo ha sido aclarada tras un metaanálisis que demuestra que la pérdida de peso, si es intencionada, mejora la supervivencia y disminuye un 33% el riesgo de episodios cardiovasculares. En caso contrario —de no ser intencionada—, los aumenta²⁰.

Dieta

La mejor dieta para tratar la EHGNA permanece sin estar claramente establecida⁸. No obstante, parece que una dieta baja en grasa reduciría el depósito lipídico hepático²¹, si bien un metaanálisis de 3 pequeños ensayos controlados y aleatorizados que compararon el efecto de la restricción calórica con una dieta baja en hidratos de carbono frente a una dieta baja en grasa concluyó que ambos regímenes dietéticos producían reducciones similares en el peso corporal, en el contenido de grasa hepática medida por resonancia nuclear magnética espectroscópica y en los niveles séricos de ALT, así como mejoras similares de la sensibilidad a la insulina estimada mediante *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), en los triglicéridos plasmáticos y en los niveles de

adiponectina. Sin embargo, la dieta baja en hidratos de carbono redujo en mayor medida la circunferencia de la cintura y la glucemia plasmática en comparación con una dieta baja en grasas, la cual mejoró el perfil lipídico de manera más consistente¹³. Una reciente revisión concluye que hay muy pocos datos sobre los macronutrientes y la EHGNA, especialmente en los modelos humanos. Un mayor consumo de hidratos de carbono simples, bebidas endulzadas y ácidos grasos saturados puede exacerbar la EHGNA y causar la acumulación de más grasa en el hígado, mientras que una mayor ingesta de fibra y de hidratos de carbono de bajo índice glucémico, los ácidos grasos monoinsaturados y los omega-3, la soja y la proteína de suero de leche tienden a ser favorables para mejorar la EHNA. Por otra parte, parece que la dieta baja en hidratos de carbono, baja en grasas y con alto contenido de proteínas es de ayuda para los pacientes con EHGNA²². De cualquiera de las formas, parece que sustituir la grasa saturada de la dieta por grasa poliinsaturada y monoinsaturada beneficiaría tanto el riesgo cardiovascular como a la EHGNA²³.

Dieta mediterránea

La dieta mediterránea merece una mención específica por su influencia tanto sobre el hígado como en la ECV. Además de que la adherencia a una dieta de este tipo previene o mejora el síndrome metabólico (SM) y sus componentes²⁴, está demostrada su influencia en la severidad de la EHGNA. Así, en un estudio de casos y controles probó que una buena adherencia a la dieta mediterránea se asocia con menor grado de RI, un nivel inferior de ALT y una menor posibilidad de desarrollar una esteatohepatitis²⁵. En individuos diagnosticados de EHGNA mediante biopsia, al comparar la dieta mediterránea frente a otra con alto contenido en hidratos de carbono pero baja en grasas, se demostró que, sin que hubiera diferencia en la pérdida de peso entre los grupos, la mediterránea disminuyó significativamente (39% frente al 7%) la esteatosis medida por resonancia. También hubo cambios favorables en la RI determinada por HOMA y en los valores de presión arterial. Este estudio sugiere que en personas con EHGNA la dieta mediterránea puede tener beneficios más allá de la gestión de la dislipidemia²⁶.

Desde el punto de vista cardiovascular, la dieta mediterránea se ha mostrado útil tanto en prevención primaria (estudio PREDIMED)²⁷ como secundaria (estudio LYON)²⁸. Una revisión sistemática confirma que el seguimiento de esta dieta disminuye un 38% la morbimortalidad cardiovascular. Por cada 2 puntos de un sistema que cuantifica de adherencia a la dieta mediterránea, se reduce un 13% el riesgo de ECV²⁹.

Fructosa

La fructosa, empleada comúnmente en los refrescos como edulcorante, ha sido asociada de forma independiente al riesgo de desarrollar una EHGNA y a la severidad de la misma, tanto en los estudios poblacionales como en un estudio aleatorizado¹³. Sin embargo, un metaanálisis de los estudios con fructosa no constató influencia de esta en el desarrollo de la EHGNA, si no es por el exceso calórico que pudiera aportar, y que contribuiría al aumento de la grasa

intrahepática determinado por resonancia nuclear magnética y a mayores valores de las transaminasas³⁰.

Alcohol

Los datos con respecto a la posibilidad de consumir alcohol en la EHGNA son contradictorios. Mientras algunos propugnan que su empleo a dosis bajas puede proteger del desarrollo de la enfermedad^{31,32}, otros desaconsejan su consumo una vez establecida^{33,34}. Un estudio japonés, de 10 años de seguimiento, afirmó que entre 40 y 280 g semanales de alcohol protegen del desarrollo de esteatosis³⁵. Otro estudio incluso muestra que, en presencia de EHGNA, un consumo moderado de alcohol reduce la probabilidad de desarrollar placas o estenosis carotídeas³⁶. Recientemente, un metaanálisis de más de 40.000 personas afirmó que el consumo moderado de alcohol (< 40 g/día) tiene un efecto protector sobre la EHGNA independientemente del índice de masa corporal (IMC), reduciendo su prevalencia un 31%, con un mayor beneficio en las mujeres (53% de reducción) que en los hombres (30%). El consumo de alcohol disminuye en casi un 50% la progresión a EHNA, dato que no deja de ser sorprendente³⁷. La guía AASLD/AGA/ACG limita el consumo de alcohol a 4 bebidas al día para los varones y a 2 para las mujeres¹⁹. No obstante, datos recientes derivados de los grandes estudios prospectivos de cohortes sugieren que los efectos conjuntos del alcohol y de la obesidad pueden aumentar sinérgicamente el riesgo de lesión hepática, el riesgo de muerte por hepatopatía y el desarrollo de un hepatocarcinoma. Por tanto, esta es una área que requiere más investigación clínica³⁸⁻⁴⁰.

Desde el punto de vista cardiovascular, un consumo muy moderado parece ser beneficioso frente a la abstinencia. Así, una ingesta de 1-2 bebidas diarias reduce un 25% la mortalidad cardiovascular, un 29% el infarto de miocardio, un 25% la mortalidad coronaria y un 13% la mortalidad total⁴¹.

Ejercicio

Examinaremos primero como el ejercicio puede prevenir la EHGNA y posteriormente como su práctica puede contribuir al tratamiento de la misma

Ejercicio y prevención de la EHGNA

Muchos estudios epidemiológicos han confirmado una relación inversa entre la EHGNA y actividad física⁴². Así, la encuesta *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2003-2006⁴³ ha mostrado que los pacientes con EHGNA suelen tener una baja actividad física tanto de tiempo invertido como de actividad medida con acelerómetro. En otro estudio transversal de 72.359 adultos coreanos sanos, los que practicaban ejerciendo regularmente tenían un 28-53% de reducción del riesgo de EHGNA en casi todos los deciles del IMC⁴⁴. Diversos trabajos han revelado una asociación inversa entre varios tipos de actividad física y la prevalencia de la EHGNA, siendo esta asociación proporcional a la intensidad del ejercicio e independiente de la obesidad visceral, de la RI o del SM^{45,46}. La práctica de ejercicio regular en el tiempo de ocio previene el desarrollo de la esteatosis fundamentalmente a expensas de la disminución de grasa abdominal, pareciendo que su efecto es más

marcado si es anaeróbico⁴⁷. El estilo de vida individual cotidiano condiciona mucho la acumulación de grasa en el hígado. Así, se ha comprobado que permanecer sentado mucho tiempo propende a la EHGNA, de forma independiente a la actividad física total a lo largo del día⁴⁸. Incluso el tiempo invertido en ver la televisión se asocia a la EHGNA, con independencia de otros parámetros, incluido el ejercicio, aunque parece que se atenúa si se tiene en cuenta el IMC⁴⁹.

Ejercicio y beneficio hepático en la enfermedad del hígado graso no alcohólico

Un importante número de investigaciones han comprobado que el ejercicio reduce la grasa hepática y, en ocasiones, las transaminasas de los pacientes con EHGNA, independientemente de la pérdida de peso. Así, un estudio demostró que 3 sesiones semanales de 30 a 45 min en bicicleta produjeron en los pacientes con EHGNA una disminución significativa del contenido de los triglicéridos hepáticos y del tejido adiposo visceral, sin cambios en el peso corporal⁵⁰. De forma similar, hacer ejercicio durante 30-60 min, 5 veces a la semana durante 16 semanas, disminuyó un 10% la grasa hepática en ausencia de cambios en el peso corporal, pero no la secreción hepática de triglicéridos, a no ser que haya una reducción ponderal⁵¹. En otro estudio, 60 min semanales de ejercicio aeróbico disminuyeron el contenido hepático de triglicéridos y los niveles de ALT en sujetos con EHGNA⁵². Un metaanálisis de ensayos controlados —excluyendo ejercicio y dieta frente a dieta sola— concluyó que el ejercicio reduce un 37% la cantidad de grasa hepática pero en ningún caso mejora las transaminasas. Este beneficio es evidente aun sin pérdida de peso, o si esta es mínima, y con un nivel de ejercicio por debajo de las recomendaciones actuales para el tratamiento de la obesidad⁵³. La guía AASLD/AGA/ACG postula que en adultos con EHGNA el ejercicio solo puede reducir la esteatosis hepática, pero que su capacidad para mejorar otros aspectos de la histología hepática sigue siendo desconocida¹⁹. La reducción de triglicéridos hepáticos con el ejercicio queda refrendada por el primer estudio controlado y aleatorizado que evalúa estos aspectos, evidenciando que cualquier tipo de ejercicio aeróbico —sin tener en cuenta la frecuencia, la intensidad o la cantidad— reduce la grasa hepática sin bajar significativamente el peso⁵⁴. Aunque hay pocos datos sobre la mejora histológica que causa el ejercicio, una revisión sistemática observó una tendencia a reducir la inflamación, siendo los cambios en la fibrosis menos consistentes⁸. En pacientes con EHGNA diagnosticada por biopsia, parece que solo con el ejercicio intenso reduce la probabilidad de presentar una EHNA en un 35%, o la presencia de fibrosis en un 47%, sin que el ejercicio leve o moderado tenga este efecto preventivo⁵⁵. También el ejercicio de resistencia mejora la esteatosis medida por resonancia aun sin pérdida de peso⁵⁶. De igual forma, un estudio aleatorizado y controlado señaló que 3 meses de ejercicio de resistencia mejora el contenido de grasa medida por el índice hepatorenal ecográfico⁵⁷. Sin embargo, no se ha definido si es mejor el ejercicio aeróbico o mejor el de resistencia. En un estudio se demostró que ambos disminuían por igual la grasa hepática en la EHGNA⁵⁸.

En conjunto, todos los estudios anteriores apuntan que los médicos deben recomendar activamente a los pacientes

con EHGNA la práctica de ejercicio regular. Esto es especialmente aplicable a los pacientes no obesos, en los que no cabe prescribirles dietas de adelgazamiento⁵⁹. Si bien, a día de hoy, no hay un consenso claro sobre las prescripciones específicas de ejercicio con respecto a la frecuencia, duración, intensidad, combinación del anaerobio con el de resistencia, o la adición de la restricción calórica⁶⁰, este debe ser parte de los cambios globales en el estilo de vida. Cuando se responde a cuánta cantidad de ejercicio, es probablemente seguro decir que tanto como sea posible, y que más es probablemente mejor. Algunos expertos fijan la recomendación en 150-300 min de ejercicio semanal llevados a cabo en no menos de 3 días⁶¹. Puede encontrarse una explicación de los beneficios fisiopatológicos hepáticos del ejercicio en una revisión reciente⁶².

Desde el punto de vista cardiometabólico, hay evidencia sustancial de que el ejercicio beneficia la comorbilidad vascular y metabólica asociadas a la EHNA, incluyendo la RI, la dislipidemia, la inflamación, la hipertensión⁶³ y la disfunción endotelial⁶⁴, lo que reduce el riesgo de morbimortalidad coronaria, cardiovascular y hepática⁶⁵. Se ha demostrado una relación dosis-respuesta en cuanto a dichos efectos preventivos del ejercicio⁶⁶. De hecho, una mejora de un equivalente metabólico en el estado de forma cardiorrespiratoria (3,5 ml/kg/min) se asocia con un 13 y un 15% de reducción de la mortalidad por cualquier causa y el riesgo de episodios cardiovasculares, respectivamente^{66,67}. Por el contrario, el tiempo de sedestación tiene relación con la mortalidad total⁶⁸.

Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica ha mostrado en estudios no aleatorizados una mejora de los componentes del SM con una drástica reducción de la esteatosis hepática y una disminución de la balonización y de la inflamación que pudieran estar presentes en la EHGNA, quedando menos claro su efecto sobre la fibrosis^{69,70}. No obstante, si la cirugía conlleva una pérdida ponderal excesivamente rápida —mayor de 1,6 kg a la semana— pueden agravar la esteatohepatitis y la fibrosis⁷¹. Un metaanálisis que incluyó 15 estudios sobre la influencia de la bariátrica en la EHGNA evidenció una mejora en la esteatosis, la esteatohepatitis y la fibrosis, así como una reducción del IMC⁷². Una revisión de la fundación Cochrane sobre la cirugía bariátrica como tratamiento de la EHNA no identificó ensayos clínicos aleatorizados o ensayos controlados cuasi-aleatorizados, pero sí examinaron 21 estudios de cohortes. Aunque hubo mejoras consistentes en la esteatosis y en las puntuaciones inflamatorias, 4 estudios reportaron cierto deterioro de la fibrosis a los 5 años tras la cirugía⁷³. Las guías americanas¹⁹ especifican que: 1) la cirugía bariátrica no está contraindicada en individuos obesos con EHGNA y EHNA sin cirrosis establecida; 2) no se ha establecido la mejor modalidad, la seguridad y la eficacia de la cirugía bariátrica en la cirrosis causada por la EHNA, y 3) es prematuro considerar a la cirugía para el tratamiento de la EHNA como una opción establecida específicamente. Más recientemente, otra revisión sistemática observa mejoras significativas en la esteatosis (50%), la balonización (68%), la inflamación (50%), la fibrosis (12%) y una disminución en las enzimas hepáticas: ALT (11 U/l), AST (4 U/l), GGT (18 U/l).

Con referencia al punto 2 de las mencionadas guías, no parece que la cirugía empeore la cirrosis. Como en las revisiones anteriores, se subraya la alta heterogeneidad entre los estudios, lo que impide sacar conclusiones definitivas⁷⁴. En cuanto al tipo de intervención, la derivación gástrica en Y de Roux parece más eficaz que la banda gástrica para lograr una mejoría en el NAS, mejorando todos los parámetros relacionados con la EHGNA⁷⁵. Aunque el factor más influyente fue una mayor pérdida de peso, esta no explica la totalidad del beneficio logrado.

Desde el punto de vista cardiovascular, los cambios metabólicos inducidos por la cirugía bariátrica que pueden contribuir a la disminución del riesgo son muchos y complejos. De entrada mejora la RI, y si no lo hace, la EHGNA suele persistir⁷⁶. La cirugía bariátrica logra una remisión del 80% de la diabetes⁷⁷; una mejora de un 65% de la dislipemia —definida como colesterol HDL < 40 mg/dl, o colesterol LDL > 160 mg/dl, o TG > 200 mg/dl—⁷⁸, y una disminución del 25% de las LDL oxidadas⁷⁹. Con respecto a la hipertensión arterial, se han descrito remisiones del 38%, con disminuciones de la presión arterial sistólica y diastólica de 8 y 5 mmHg, respectivamente. Sin embargo, otros autores no encuentran diferencias tensionales pre y posquirúrgicas, por lo que algunos opinan que el papel de la cirugía bariátrica sobre la hipertensión está por dilucidar⁸⁰. Por otra parte, se ha comprobado que mejora la hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción diastólica⁸¹. Un metaanálisis de estudios observacionales demuestra que la cirugía de la obesidad reduce un 50% la mortalidad total, un 46% la ECV, un 54% el infarto miocárdico y un 51% los ictus⁸². También un estudio de más de 800 casos y controles seguidos durante 10 años observa que el pontaje gástrico disminuye la mortalidad en un 52%⁸³. La explicación fisiopatológica del efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular puede examinarse en una publicación reciente⁸⁰.

Tratamiento farmacológico de la enfermedad del hígado graso no alcohólico

En los últimos 10 años se han investigado múltiples fármacos para tratar la EHGNA, que actuarían en diferentes niveles de la secuencia de las vías fisiopatológicas que median desde la esteatosis simple a la enfermedad avanzada. Sin embargo, hasta la fecha ninguno ha demostrado la capacidad de revertir totalmente las lesiones hepáticas ni de disminuir la morbimortalidad asociada a ella. En la presente revisión se expondrán los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados sobre los efectos de 5 fármacos —glitazonas, vitamina E, pentoxifilina, ácido obeticoólico y liraglutida— sobre la histología hepática en la EHGNA (tabla 1). También se repasará un pequeño grupo de medicamentos empleados en el control de los FRCV, que a su vez repercuten beneficiosamente sobre la EHGNA.

Glitazonas

Actúan como agonistas de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas gamma (PPAR γ), mejorando la sensibilidad a la insulina, aumentando la captación periférica y la oxidación de los ácidos grasos libres (AGL), y disminuyendo su síntesis intrahepática. Además, aumentan

Tabla 1 Principales fármacos que mejoran histológicamente la enfermedad del hígado graso no alcohólico

Fármaco	Mecanismo de acción	Efecto histológico	Inconvenientes
Glitazonas (Pioglitazona)	Agonista PPAR γ	Mejoría de la esteatosis, de la necroinflamación y de la fibrosis	Aumento de peso. Cáncer de vejiga. Pérdida de masa ósea. Insuficiencia cardíaca
Vitamina E	Disminución del estrés oxidativo	Mejoría de la esteatosis y de la inflamación	Seguridad a largo plazo no demostrada. Falta de experiencia en diabéticos y pacientes con cirrosis
Pentoxifilina	Inhibición del TNF α y disminución del estrés oxidativo	Mejoría de la esteatosis, de la inflamación y de la fibrosis	Falta de datos a partir de grandes ensayos clínicos aleatorizados
Ácido obeticólico	Agonista FXR. Disminuye la resistencia a la insulina. Acción inmunomoduladora y antiinflamatoria	Mejoría de la esteatosis, de la necroinflamación y de la fibrosis	Prurito. Disminución del cociente cHDL/cLDL
Liraglutida	Agonista GLP1. Mejoría de la resistencia	Mejoría de la esteatosis, de la necroinflamación y de la esteatohepatitis	Efectos gastrointestinales. Administración subcutánea a la insulina

cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; FXR: receptor nuclear farnesoide; GLP1: péptido similar al glucagón 1; PPAR γ : proliferador de peroxisomas gamma; TNF α : factor de necrosis tumoral α .

la adiponectina. En estudios a corto plazo con glitazonas se ha visto una mejoría analítica e histológica^{84,85} sobre todo con pioglitazona, fármaco que pudiera mejorar incluso la fibrosis^{86,87}. En un estudio de un año de seguimiento la rosiglitazona no disminuyó la inflamación, ni la fibrosis, aunque disminuía los niveles de ALT y la esteatosis⁸⁸. La prolongación del tratamiento durante 2 años de la mayor parte de los pacientes de esta serie no constató ninguna mejoría más allá de las obtenidas en el primer año⁸⁹. El mayor metaanálisis de los estudios con glitazonas en pacientes con EHGNA incluyó 11 ensayos aleatorizados, con 862 participantes (el 38% diabéticos), y evidenció una mejoría de la esteatosis, la balonización de los hepatocitos y la necroinflamación, así como un retraso de la progresión de la fibrosis hepática. Además mejoró la RI del tejido adiposo y muscular¹⁴. Dos metaanálisis más corroboran estos resultados⁹⁰, incluyendo una mejora de la fibrosis con pioglitazona⁹¹. Los efectos de las glitazonas tienden a desaparecer al poco tiempo de su retirada⁹². La guía AASLD/AGA/ACG solo permite el empleo de la pioglitazona para tratar a los pacientes con esteatohepatitis demostrada mediante biopsia. No obstante, se expresan dudas sobre su seguridad y eficacia a largo plazo, debido al aumento del riesgo de episodios coronarios con rosiglitazona y a que la pioglitazona se asocia a riesgo de cáncer de vejiga, pérdida de masa ósea, aumento de peso, tumefacción dolorosa de las piernas e insuficiencia cardíaca congestiva¹⁹. La pioglitazona reduce la progresión de la arteriosclerosis medida tanto por los cambios del grosor intimo-medial (GIM) carotídeo⁹², como por el análisis de las placas de ateroma mediante ecografía intravascular de las arterias coronarias⁹³. El efecto preventivo cardiovascular de la pioglitazona se ha evidenciado sobre todo en prevención secundaria, a partir de los análisis *post hoc* del estudio *Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events* (PROACTIVE)⁹⁴. Así, se observó que los pacientes tratados con pioglitazona que habían presentado previamente

un infarto de miocardio mostraban una reducción del 28% del riesgo de infarto, del 39% del riesgo de un síndrome coronario agudo (SCA), y una disminución de un 19% en el objetivo compuesto infarto, revascularización coronaria, SCA y muerte de origen cardíaco, así como de un 47% en el riesgo de sufrir un ictus⁹⁵. También en pacientes que han sufrido un ictus la pioglitazona reduce en un 47% las posibilidades de tener un nuevo accidente cerebrovascular⁹⁶. Por otra parte, en diabéticos de alto riesgo la pioglitazona reduce un 16% las posibilidades de muerte, infarto e ictus⁹⁴. Por último, un metaanálisis de 19 ensayos controlados aleatorizados corroboró que los pacientes tratados con pioglitazona tenían tasas significativamente más bajas de muerte, infarto e ictus⁹⁷. Asimismo, la publicación del seguimiento de los pacientes del PROACTIVE durante 6 años demostró que, independientemente del tiempo en que los pacientes tomaron pioglitazona, esta reducía el número de episodios cardiovasculares al compararlos con los que nunca la recibieron⁹⁸.

Vitamina E

Como antioxidante, una serie de estudios preliminares *in vitro* e *in vivo* presagiaban la posibilidad de que la vitamina E (α -tocoferol) fuera útil para mejorar los hallazgos de la EHGNA. Dos son los ensayos clínicos más importantes. En el estudio *Pioglitazone versus Vitamin E versus Placebo for the Treatment of Nondiabetic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis* (PIVENS), con 247 pacientes biopsiados y afectados de EHNA, se comprobó que una dosis de 800 UI/día mejora los niveles de ALT, de la esteatosis y de la inflamación, pero no de la fibrosis⁹⁹. El estudio *Treatment of NAFLD in Children* (TONIC) demostró que en los niños tratados con 800 UI/día de vitamina E en comparación con placebo producía solo una disminución de la balonización,

sin mejorar ni otros parámetros histológicos ni las transaminasas, aunque sí la puntuación del NAS y el porcentaje de NASH resueltos¹⁰⁰. Sin embargo, algunos autores desaconsejan la vitamina E en vista que diversos metaanálisis o revisiones sistemáticas han comprobado que su empleo aumenta la mortalidad total —39 muertes por cada 10.000 pacientes que tomen 400 IU/día^{13,101,102}—, eleva el riesgo de ictus hemorrágico¹⁰³ e incrementa la probabilidad de desarrollar un cáncer de próstata en los mayores de 50 años¹⁰⁴. Pese a ello, la guía AASLD/AGA/ACG opina que 800 UI/día de vitamina E mejora la histología hepática en adultos no diabéticos con esteatohepatitis diagnosticada por biopsia, por lo que debe considerarse como un tratamiento farmacológico de primera línea para esta población de pacientes, si bien, hasta que estén disponibles nuevos datos que apoyen su eficacia, la desaconseja para el tratamiento de la EHNA en pacientes diabéticos, EHGNA sin biopsia hepática, cirrosis, y EHNA o cirrosis criptogénicas¹⁹. Un metaanálisis reciente de 5 estudios y 401 pacientes indica que administrar 400 UI/día de vitamina E mejora la histología —esteatosis, inflamación y balonización— de la EHNA, incluida la fibrosis. Además, produce una mejoría de las concentraciones de transaminasas y de fosfatasa alcalina. Los propios autores comentan que esto mejoraría el grado de evidencia reseñado actualmente por las guías¹⁰⁵. Otro metaanálisis más pequeño —de 3 artículos— da similares resultados¹⁰⁶.

Desde el punto de vista cardiovascular, la vitamina E no tiene ningún efecto preventivo ni terapéutico^{107,108}.

Pentoxifilina

La pentoxifilina inhibe múltiples citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF α), y tiene efectos antioxidantes, disminuyendo la producción de radicales libres de oxígeno y aumentando la síntesis hepática de glutatión¹⁰⁹. Los estudios *in vitro* también sugieren que la pentoxifilina posee un papel antifibrogénico sobre las células estrelladas hepáticas activadas por la degradación del colágeno extracelular y reduciendo las citoquinas fibrogénicas^{109,110}. Sin embargo, la evidencia que apoya el uso de la pentoxifilina es de moderada calidad. Un metaanálisis de 5 pequeños estudios aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo de 145 pacientes con EHGNA demostró que la pentoxifilina mejora el peso, las transaminasas, los niveles de TNF α , el NAS y la inflamación lobulillar, aunque no la balonización ni la fibrosis¹¹¹. De forma similar, otro metaanálisis de esos mismos estudios confirmó la mayoría de los resultados del previo. Para ellos, la pentoxifilina podría reducir la actividad de las transaminasas, el NAS y mejorar los parámetros histológicos: esteatosis, inflamación y fibrosis. También reduce el IMC y la glucemia basal, pero no los niveles de TNF α . Sería aconsejable hacer más estudios controlados con placebo, con un tamaño muestral importante, bien diseñados y aleatorios para confirmar estos resultados¹¹².

Desde el punto de vista de su aplicación en el campo cardiovascular, un metaanálisis de 6 estudios con 221 pacientes que presentaban una fracción de eyección sistólica inferior al 40% señaló que el conjunto de pacientes que toman 1.200 mg/día de pentoxifilina durante 6 meses disminuyen un 71% la mortalidad por insuficiencia cardíaca¹¹³. Una

revisión Cochrane¹¹⁴ reveló que la pobreza de datos impide extraer ninguna conclusión del beneficio de la pentoxifilina sobre la claudicación intermitente, siendo este el principal objetivo terapéutico cardiovascular por el que se prescribe en España.

Ácido obeticólico

Es un derivado del ácido quenodesoxicólico, que es un agonista natural del FXR, un receptor nuclear farnesoide que regula el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. En modelos animales, el ácido obeticólico (OCA) disminuye la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la RI^{115,116}, controla la homeostasis lipídica, y produce una disminución de la esteatosis hepática al reducir la lipogénesis *de novo*^{117,118}. Se ha comprobado que el OCA posee propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, inhibiendo el factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$)¹¹⁹. En un ensayo inicial en fase 2, doble ciego y controlado, se administraron durante 6 semanas 25 y 50 mg al día de OCA a pacientes con diabetes tipo 2 y EHGNA. El fármaco fue bien tolerado, aumentó la sensibilidad a la insulina y redujo las enzimas hepáticas y los marcadores de inflamación y de fibrosis¹²⁰. Más recientemente ha visto la luz un estudio en fase IIb, promovido por la administración estadounidense, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (FLINT)¹²¹, en el que se trató durante 72 semanas con OCA a 147 pacientes con EHNA frente a 142 tratados con placebo. El estudio se suspendió prematuramente, pues un análisis intermedio planificado de antemano mostró que un mayor número de pacientes en tratamiento con OCA alcanzaron el objetivo primario de mejora histológica de 2 puntos en el NAS sin empeorar la fibrosis (45% frente al 21%; riesgo relativo: 1,9; IC 95%: 1,3-2,8). El tratamiento con OCA dobló la posibilidad de mejora histológica —esteatosis, balonización e inflamación—, incluida la fibrosis. Como efectos secundarios, el OCA produjo una reducción del cociente colesterol HDL/colesterol LDL y el desarrollo de prurito en más de un 20% de quienes lo emplearon, si bien desaparecía al retirar el fármaco, aunque también desaparecía la disminución de transaminasas. Dado que es un único estudio, se precisan otros de mayor duración y tamaño que confirmen sus beneficios y la seguridad a largo plazo, sobre todo desde que se le ha achacado que, en el estudio FLINT, el OCA mejora más la puntuación del NAS que la histología, que tiene una tasa importante de no respondedores, y que su efecto es poco pronunciado en pacientes no diabéticos¹²²⁻¹²⁵.

No se dispone de ningún dato sobre la influencia del OCA sobre el riesgo cardiovascular.

Liraglutida

Las incretinas, como el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), son hormonas que se liberan por el tracto gastrointestinal tras las comidas en respuesta a la activación por los ácidos biliares del receptor acoplado a la proteína G (TGR5). El GLP-1 mejora la sensibilidad a la insulina, promueve la oxidación de los ácidos grasos e inhibe la liberación del factor de crecimiento de fibroblastos 21, un factor secretado por el hígado que actúa en la regulación del metabolismo glucídico y lipídico¹²⁶. La secreción de GLP-1 y los receptores hepáticos de GLP-1 se encuentran disminuidos en la EHGNA

y en la EHNA, mientras que la actividad sérica y la expresión hepática de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) se elevan en la EHNA¹²⁷. La liraglutida es un fármaco agonista de los receptores de GLP-1 que se utiliza para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y de la obesidad. En ensayos experimentales, la liraglutida demostró que reduce el contenido de grasa hepática y el componente inflamatorio asociado a la esteatohepatitis^{128,129}.

En estudios en pacientes, un metaanálisis del programa LEAD, que evaluaba el efecto de la liraglutida en 4.422 pacientes diabéticos a los que se les administraron 1,8 mg a la semana, durante 26 semanas, constató que este fármaco mejora las transaminasas, el contenido de grasa hepática evaluado por tomografía axial computarizada y el NAS¹³⁰. Estos resultados motivaron la realización de un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo (LEAN)¹³¹ que reclutó 52 pacientes con EHNA diagnosticada por biopsia —de los que solo el 30% eran diabéticos— que fueron tratados con 1,8 mg de liraglutida semanal durante 48 semanas. El fármaco consiguió una significativa resolución histológica de la EHNA con reducción de la esteatosis y la balonización (39% en el grupo de liraglutida frente a 9% del grupo control; $p=0,019$). También conseguía una mejora de la fibrosis que no fue estadísticamente significativa. Un subestudio del LEAN¹³², empleando una sofisticada metodología, ha demostrado que la acción de la liraglutida en la EHNA se basa en la disminución de la síntesis *de novo* de los triglicéridos hepáticos; en la mejora de la acción de la insulina con una disminución de la lipólisis del tejido adiposo de forma independiente a la pérdida de peso; en la disminución de las adipocitoquinas (leptina, resistina y proteína quimiotáctica de monocitos-1 [MCP1]); en el incremento de la adiponectina, efecto que podría explicar la mejora de la EHNA y la disminución de fibrosis, al disminuir los factores proinflamatorios, y por último, en la disminución de la producción de glucosa hepática y de la hiperglucemia en ayunas al mejorar la sensibilidad a la insulina. Su principal inconveniente es que puede provocar efectos gastrointestinales, sobre todo náuseas, y que requiere administración subcutánea.

Desde el punto de vista cardiometabólico, además de mejorar el control glucémico y reducir peso, la liraglutida puede disminuir las concentraciones de colesterol LDL y de triglicéridos¹³³, así como reducir el perímetro de la cintura y el porcentaje de pacientes con SM¹³⁴. Sin embargo, se ha observado que puede aumentar la frecuencia cardíaca¹³⁵, aunque se desconoce su trascendencia clínica, que está siendo explorada en el ensayo *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results — A Long-Term Evaluation (LEADER)*¹³⁶, finalizado en diciembre del 2015 y pendiente de publicar sus resultados.

Influencia de los fármacos con efectos preventivos en el sistema cardiovascular sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico

Se exploran a continuación el escaso número de fármacos que, además de haber demostrado una disminución del riesgo cardiovascular, o del control de los FRCV, ejercen alguna influencia beneficiosa sobre las características clínicas o histológicas de la EHNA.

Hipolipemiantes

Estatinas

Los inhibidores de HGM-CoA reductasa tienen un papel bien establecido tanto en el tratamiento de la dislipidemia¹³⁶ como en la prevención cardiovascular al disminuir la morbimortalidad total y cardiovascular^{137,138}.

Pese a su posible hepatotoxicidad, se sabe desde hace tiempo que no existe riesgo hepático en el empleo de las estatinas en pacientes con EHNA, inclusive con elevaciones basales discretas de transaminasas^{139,140}.

Desde el punto de vista del beneficio hepático, en los pacientes con EHNA las estatinas pueden disminuir las concentraciones de transaminasas y de TNF α , así como el grado de esteatosis evaluado radiológicamente¹⁴¹. Además, consiguen mejorar el grado histológico de inflamación, pero no la fibrosis¹⁴². Estos efectos son independientes de su poder hipolipemiante. Dos metaanálisis no hallaron ninguna evidencia de la eficacia de las estatinas en la mejora histológica hepática de objetivos histológicos «duros»^{143,144}, aunque en un estudio reciente parece que las estatinas podrían mejorar la EHNA y la fibrosis¹⁴⁵. Las estatinas han mostrado disminuir la probabilidad del desarrollo de un hepatocarcinoma en diversos estudios observacionales y en 2 metaanálisis de los mismos^{146,147}. Dado que los diseños de los trabajos y el origen de las poblaciones son heterogéneos, se necesitan más estudios específicos para generalizar estos resultados.

Desde el punto de vista cardiovascular, un análisis *post hoc* del estudio GREACE¹⁴⁸ demostró no solo que las estatinas son seguras en individuos con una función hepática anormal, presumiblemente debido a la EHNA, sino que las personas con esteatosis que recibieron atorvastatina, con una dosis media de 24 mg/día durante 3 años, tuvieron una reducción significativa en los episodios cardiovasculares comparadas con las que no tomaron (10% frente a 30%; $p<0,0001$), así como una reducción del 36% en los niveles de transaminasas. En este estudio se observó que las estatinas beneficiaban más a los pacientes con EHNA que a las personas sin esta hepatopatía: aquellos con cardiopatía isquémica, sospecha de EHNA y elevación de ALT experimentaron un 39% de reducción de episodios cardiovasculares con respecto a los que tenían transaminasas normales, alcanzando un número necesario de pacientes a tratar de solo 5, para encontrar beneficio. En los análisis *post-hoc* de otros 2 estudios —*Treatment Effect in Metabolic Syndrome Without Perceptible Diabetes (ATTEMPT)*¹⁴⁹ e *Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL)*¹⁵⁰— que emplearon diversas dosis de atorvastatina en prevención primaria y secundaria, respectivamente, demostraron una mejora de las transaminasas de los pacientes que presentaron elevaciones basales de las mismas. En el ATTEMPT hubo, además, una resolución ecográfica de la esteatosis, y en el IDEAL, en pacientes con aumento de ALT —probablemente por EHNA—, 80 mg/día de atorvastatina frente a 20-40 mg/día de simvastatina redujeron un significativo 44% la tasa de episodios cardiovasculares. Por tanto, parece que las transaminasas moderadamente anormales, además de mejorar a mayor dosis de estatina, pueden ser un marcador útil para la identificación de sujetos con riesgo cardiovascular particularmente alto y que específicamente necesitan una intervención farmacológica agresiva¹⁵¹.

Fibratos

Los fibratos actúan sobre los PPAR α regulando el metabolismo intrahepático de los lípidos, disminuyendo la RI y mejorando el perfil lipídico. Pese a ello, en estudios preliminares ni el clofibrato ni el fenofibrato mejoraron las alteraciones analíticas o histológicas propias de la EHGNA¹⁵². Sin embargo, un estudio prospectivo y aleatorizado en pacientes no diabéticos con SM y EHGNA, establecido por la combinación de elevación de ALT y ecografía compatible, mostró que el 42% de los pacientes tratados con fenofibrato y el 70% con la combinación fenofibrato más atorvastatina ya no tenía estos 2 marcadores de EHGNA al final del ensayo¹⁵³. Un metanálisis de 145 pacientes¹³ corrobora que los fibratos no mejoraron las transaminasas, la esteatosis ni la histología. No obstante, hay que recordar, como atestiguan 2 metaanálisis de los ensayos efectuados con estos fármacos^{154,155}, que los fibratos reducen la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con la alteración lipídica más frecuente en la EHGNA: la dislipidemia aterogénica, caracterizada por hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo. El fenofibrato, debido a su inferior potencial miopático, puede ser prescrito de forma concomitante con las estatinas para mejorar la dislipidemia aterogénica, especialmente en aquellos con SM o diabetes tipo 2^{156,157}. Colectivamente, aunque no se ha demostrado que los fibratos mejoren la histología de la EHGNA, ofrecen un tratamiento seguro y eficaz para las personas con dislipidemia y esteatosis hepática¹⁵⁸.

Ezetimiba

La ezetimiba reduce el colesterol plasmático inhibiendo su absorción intestinal a través del receptor NPC1L1. En combinación con las estatinas se ha comprobado que disminuye la morbilidad cardiovascular en prevención secundaria¹⁵⁹.

Desde el punto de vista de la fisiopatología hepática, la presencia de colesterol libre influye en la progresión de la esteatosis simple a la EHNA. La ezetimiba bloquea el receptor NPC1L1 presente en el hígado, mejorando así, en ratones obesos, la sensibilidad a la insulina y la grasa intrahepática¹⁶⁰. Dos estudios realizados en humanos sugieren que la ezetimiba se acompaña de una mejoría de las enzimas hepáticas, y si bien uno de ellos no encontró cambios ecográficos relevantes¹⁶¹, el otro describe una mejora en los fenómenos inflamatorios¹⁶². La adición de ezetimiba a una dieta de reducción ponderal disminuye un 18% el contenido de grasa hepática por resonancia espectroscópica¹⁶³. Los datos sobre la histología hepática no son uniformes. Así, un estudio¹⁶⁴ trató con ezetimiba 10 mg/día durante 24 meses a 45 pacientes diagnosticados de EHNA por biopsia, mejorando la RI, el perfil lipídico, los marcadores de daño hepático y la inflamación. El estadio de fibrosis progresó en el 9%, se mantuvo sin cambios en el 88% y regresó en el 3%. En otro estudio tratan con ezetimiba a 32 pacientes con EHGNA durante 6 meses. Se consiguió una disminución de los niveles de colesterol, con mejora de la balonización y de la fibrosis¹⁶⁵. Otros autores observan una mejora en la fibrosis y en la balonización, mientras que no en la esteatosis, la inflamación o el NAS¹⁶⁶.

Ácidos grasos polinsaturados ω 3

En pacientes con antecedentes de ECV, los suplementos de ácidos grasos polinsaturados omega-3 (ω 3) reducen el riesgo

de enfermedad coronaria fatal y muerte súbita en un 10%, aunque esta última reducción no fue significativa, según se desprende de diversos metaanálisis efectuados de ensayos controlados y aleatorizados¹⁶⁷. A largo plazo, parece que, además de la muerte súbita, lograrían reducir la mortalidad cardíaca y el infarto de miocardio en pacientes de prevención secundaria con estos suplementos¹⁶⁸. Otros posibles efectos cardiovasculares beneficiosos de los ω 3 son la reducción de la trigliceridemia y la mejora de la hemodinámica vascular y cardíaca, de la función endotelial, de la inflamación, de la trombosis y de la arritmia, así como del control autonómico¹⁶⁹. Su papel en prevención primaria queda menos claro¹⁷⁰. Varios estudios¹⁷¹⁻¹⁷⁴ y un metaanálisis¹⁷⁵ confirman que la influencia en el hígado de los ω 3 es clara tanto si son aportados por la dieta como si son administrados como suplementos, ya que mejoran los niveles de transaminasas y el contenido de grasa hepática en pacientes con esteatosis, si bien tienen escaso efecto en la histología. Para la guía AASLD/AGA/ACG¹⁹ es prematuro recomendar ω 3 en la EHGNA, pero preconiza su empleo en los pacientes con esteatosis si tienen hipertrigliceridemia. Los principales ω 3 dietéticos provenientes del consumo de pescado son el eicosapentanoico (EPA) y el docosahexanoico (DHA). Su contribución al tratamiento de la EHGNA como agentes purificados dista de estar bien establecido. El DHA parece reducir el contenido de grasa hepática^{176,177}, pero no mejora las transaminasas ni en adultos, ni en población infantil^{178,179}. Los datos del empleo de EPA purificado también parecen ser controvertidos; así, mientras un estudio demostró que mejora la esteatosis, la inflamación y la fibrosis¹⁸⁰, en otro estudio no se encontró ninguna utilidad en su empleo en la esteatohepatitis¹⁸¹.

Antidiabéticos

Metformina

Esta biguanida ha demostrado su utilidad tanto en el tratamiento de la diabetes como en el enlentecimiento de la progresión de la intolerancia a los hidratos de carbono¹⁸². En el estudio UKPDS 34 redujo también un 36% de la mortalidad total¹⁸³. Además, la metformina puede ejercer un efecto cardioprotector al disminuir la rigidez arterial y mejorar los marcadores de la función endotelial^{184,185}.

Inicialmente, diversos estudios realizados en pacientes con EHGNA diagnosticados por biopsia aseguraban que el empleo de la metformina se asocia a una disminución de las transaminasas y del volumen hepático ecográfico, así como de una mejora de la infiltración grasa y de los fenómenos necroinflamatorios^{186,187}. Sin embargo, tanto el ensayo aleatorizado más grande hecho en niños (TONIC¹⁰⁰) como 2 revisiones sistemáticas^{188,189} concluyeron que, independientemente de la dosis o de la presencia de la diabetes, la metformina no mejora más allá de lo que lo hace una intervención sobre el estilo de vida, ni las transaminasas —aunque estas sí disminuyeron en la revisión de Li et al.¹⁸⁹— ni la histología del hígado. Por este motivo la guía AASLD/AGA/ACG no la recomienda como tratamiento específico de EHGNA o EHNA, pero se puede emplear en diabéticos que presenten estas hepatopatías¹⁹. Sin embargo, queda acreditado por sendos metaanálisis que la metformina en pacientes diabéticos se asocia con una

reducción del 62% en el riesgo de desarrollar un cáncer de hígado¹⁹⁰, y que su empleo en personas diabéticas con cirrosis mejora su supervivencia¹⁹¹. De hecho, en la fase de cirrosis de los pacientes diabéticos con EHGNA la metformina reduce la mortalidad total un 53%, sin producir acidosis láctica¹⁹².

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

Los inhibidores de la DPP-4 (iDPP4) no parece que disminuyan el riesgo de episodios cardiovasculares, pero tampoco se han asociado con un mayor riesgo de producirlos a tenor de un metaanálisis de pequeños ensayos controlados y aleatorizados¹⁹³. La saxagliptina pudiera incrementar los ingresos por insuficiencia cardíaca¹⁹⁴.

En la EHNA ocurre un 30% de incremento de la actividad DPP-4¹⁹⁵, existiendo una relación entre esa actividad y grado de esteatohepatitis, lo que proporcionaría una base racional para su aplicación clínica. La experiencia con estos fármacos es, no obstante, escasa y se precisarían estudios más amplios. Aun así, en un pequeño ensayo de 4 meses en pacientes con EHGNA, la sitagliptina mejoró la ALT, la esteatosis cuantificada por resonancia, la balonización y el NAS¹⁹⁶. Un metaanálisis de 2 estudios y muy pocos pacientes muestra que la sitagliptina reduciría las transaminasas¹⁹⁷. Asimismo, la linagliptina mejora la sensibilidad a insulina y la esteatosis en obesos¹⁹⁸.

Antihipertensivos

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) son importantes moduladores del sistema renina-angiotensina-aldosterona utilizados en el tratamiento de la hipertensión y la proteinuria. Está ampliamente demostrado que disminuyen la mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio y el ictus, y mejoran los resultados clínicos en la insuficiencia cardíaca crónica¹⁹⁹. Además, aumentan la sensibilidad a la insulina²⁰⁰, lo que incrementa su papel cardioprotector al reducir la probabilidad de desarrollar una diabetes, como han puesto de manifiesto 2 metanálisis^{201,202}.

ARA II

En los ensayos iniciales los ARA II parecían disminuir la fibrosis hepática²⁰³. Más adelante, en un pequeño estudio de 7 pacientes se comprobó que el losartán mejoraba la esteatosis, la inflamación y la necrosis. Sin embargo, en otro estudio abierto y aleatorizado, de 12 meses de duración, el losartán combinado con rosiglitazona no mejoró la histología hepática⁹¹. En un pequeño ensayo con 54 pacientes hipertensos, diagnosticados mediante biopsia de EHNA, se comparó el efecto a 20 meses del telmisartán frente al del valsartán. Ambos obtuvieron resultados similares, pero el telmisartán produjo mejoras superiores en los lípidos plasmáticos, la sensibilidad a la insulina, la esteatosis hepática, la necroinflamación y la fibrosis²⁰⁴. Un último estudio realizado en pacientes bajo tratamiento con simvastatina constató que el losartán era superior al amlodipino en la mejoría de los índices de esteatosis hepática²⁰⁵. Por todo lo anterior, es difícil evaluar la eficacia real de los ARA II frente a la EHGNA y la EHNA. Pese a ello, son

recomendados por la última guía de la sociedad gastroenterológica japonesa para pacientes con esteatosis e hipertensión arterial²⁰⁶.

Influencia de la mejora de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en el riesgo vascular

Hasta la fecha no está demostrado que la mejora de la EHGNA mejore el riesgo cardiovascular asociado a ella. Un subestudio preespecificado del *Welcome*¹⁷⁷ fue el primero en demostrar que mejorando la EHGNA disminuye el GIM carotídeo, un marcador vicario de ECV. Este ensayo, que usó 4g/día de una combinación de DHA y EPA durante 18 meses, demostró que la mejora de la gravedad del EHGNA expresada por la disminución del porcentaje de grasa hepática evaluado por resonancia espectroscópica y la necroinflamación evaluada por la citoqueratina 18 (CK-18), un marcador sérico de apoptosis del hepatocito altamente sensible y específico en el diagnóstico de EHNA, se asoció con un enlentecimiento de la progresión del GIM. La toma de ω 3 no influyó en el GIM, aunque la concentración tisular de DHA se relacionó con la disminución del porcentaje de grasa hepática. Es imprescindible la realización de nuevos estudios para dilucidar si la mejora de la EHGNA produce un beneficio cardiovascular.

Conclusión

En la presente revisión se describen las medidas de estilo de vida y farmacológicas que pudieran mejorar alguna de las fases de la EHGNA. A pesar de existir 5 principios activos que pudieran ofertar alguna mejora histológica de la enfermedad, ninguno posee la evidencia clínica suficiente para establecer su indicación de uso en todos los pacientes con EHGNA. Actualmente, múltiples fármacos están siendo objeto de investigación como posibles agentes terapéuticos de la EHGNA. De momento, la pérdida ponderal y el ejercicio son las estrategias terapéuticas más adecuadas y costo-efectivas para un proceso de tan alta prevalencia en todas las poblaciones.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Brea A, Pintó X, Ascaso J, Blasco M, Díaz A, González-Santos P, et al. Enfermedad del hígado graso no alcohólico, asociación con la enfermedad cardiovascular y tratamiento. (I). Enfermedad del hígado graso no alcohólico y su asociación con la enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler*. 2016.
- Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol*. 1997;27:103–7.
- 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.
- 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.
- Huang MA, Greenson 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.
- Lewis MC, Phillips ML, Slavotinek JP, Kow L, Thompson CH, Toouli J. Change in liver size and fat content after treatment with Optifast very low calorie diet. *Obes Surg*. 2006;16:697–701.
- Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Heilbronn LK, Volaufova J, Smith SR, Alfonso AJ, et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1355–62.
- Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *J Hepatol*. 2012;56:255–66.
- Shah K, Stuffelbam A, Hilton TN, Sinacore DR, Klein S, Villareal DT. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:2162–8.
- Kleiner DE, Brunt EM, van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313–21.
- Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:121–9.
- Tendler D, Lin S, Yancy WS, Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A pilot study. *Dig Dis Sci*. 2007;52:589–93.
- Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55:885–904.
- Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: Clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:1153–67.
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149:367–78.
- Glass LM, Dickson RC, Anderson JC, Suriawinata AA, Putra J, Berk BS, et al. Total body weight loss of $\geq 10\%$ is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1024–30.
- Shen J, Wong GL, Chan HL, Chan RS, Chan HY, Chu WC, et al. PNPLA3 gene polymorphism and response to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:139–46.
- Arab JP, Candia R, Zapata R, Muñoz C, Arancibia JP, Poniachik J, et al. Management of nonalcoholic fatty liver disease: An evidence-based clinical practice review. *World J Gastroenterol*. 2014;20:12182–201.
- Chalasanani 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 Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55:2005–23.
- Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1368–77.
- Westerbacka J, Lammi K, Häkkinen AM, 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.
- Nseir W, Hellou E, Assy N. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:9338–44.
- Conlon BA, Beasley JM, Aebbersold K, Jhangiani SS, Wylie-Rosett J. Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients*. 2013;5:4093–114.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Eposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1299–313.
- Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, Georgoulis M, Deutsch M, Tiniakos D, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2014;33:678–83.
- Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59:138–43.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–90.
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mameille N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779–85.
- Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:20–6.
- Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:416–23.
- Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2008;47:1947–54.
- Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, Kayashima E, Mitsumune T, Taniguchi H, et al. Alcohol consumption appears to protect against non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:378–88.
- 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.
34. Seitz HK, Mueller S, Hellerbrand C, Liangpunsakul S. Effect of chronic alcohol consumption on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015;4:147–51.
 35. Hashimoto Y, Hamaguchi M, Kojima T, Ohshima Y, Ohbora A, Kato T, et al. Modest alcohol consumption reduces the incidence of fatty liver in men: A population-based large-scale cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:546–52.
 36. Sinn DH, Gwak GY, Cho J, Son HJ, Paik YH, Choi MS, et al. Modest alcohol consumption and carotid plaques or carotid artery stenosis in men with non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2014;234:270–5.
 37. Sookoian S, Castaño GO, Pirola CJ. Modest alcohol consumption decreases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of 43 175 individuals. *Gut*. 2014;63:530–2.
 38. Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Iloeje U, Chen CJ. Obesity and alcohol synergize to increase the risk of incident hepatocellular carcinoma in men. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:891–8, 898.e1–2.
 39. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: Analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ*. 2010;340:c1240.
 40. Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Barrett-Connor E, Iloeje U, et al. Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: A prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2013;177:333–42.
 41. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
 42. Johnson NA, George J. Fitness versus fatness: Moving beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:370–81.
 43. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Biredinc A, Stepanova M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: A population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:772–81.
 44. Bae JC, Suh S, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Oh KW, et al. Regular exercise is associated with a reduction in the risk of NAFLD and decreased liver enzymes in individuals with NAFLD independent of obesity in Korean adults. *PLoS One*. 2012;7:e46819.
 45. Kwak MS, Kim D, Chung GE, Kim W, Kim YJ, Yoon JH. Role of physical activity in nonalcoholic fatty liver disease in terms of visceral obesity and insulin resistance. *Liver Int*. 2015;35:944–52.
 46. Oni ET, Kalathiya R, Aneni EC, Martin SS, Blaha MJ, Feldman T, et al. Relation of physical activity to prevalence of nonalcoholic fatty liver disease independent of cardiometabolic risk. *Am J Cardiol*. 2015;115:34–9.
 47. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvi-El I, Goldiner I, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: A population-based study. *Hepatology*. 2008;48:1791–8.
 48. Trenell MI. Sedentary behaviour, physical activity, and NAFLD: Curse of the chair. *J Hepatol*. 2015;63:1064–5.
 49. Helajärvi H, Pahkala K, Heinonen OJ, Juonala M, Oikonen M, Tammelin T, et al. Television viewing and fatty liver in early midlife. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*. *Ann Med*. 2015;1–8.
 50. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*. 2009;50:1105–12.
 51. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55:1738–45.
 52. St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;50:68–76.
 53. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;57:157–66.
 54. Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol*. 2015;63:174–82.
 55. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB, et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:460–8, quiz 9.
 56. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011;60:1278–83.
 57. Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, Vaisman N, Webb M, Harari G, et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *World J Gastroenterol*. 2014;20:4382–92.
 58. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology*. 2013;58:1287–95.
 59. Montesi L, Caselli C, Centis E, Nuccitelli C, Moscatiello S, Suppini A, et al. Physical activity support or weight loss counseling for nonalcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2014;20:10128–36.
 60. Gerber LH, Weinstein A, Pawloski L. Role of exercise in optimizing the functional status of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2014;18:113–27.
 61. Keating SE, George J, Johnson NA. The benefits of exercise for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:1247–50.
 62. Guo R, Liang EC, So KF, Fung ML, Tipoe GL. Beneficial mechanisms of aerobic exercise on hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14:139–44.
 63. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al., American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1334–59.
 64. Pugh CJ, Cuthbertson DJ, Sprung VS, Kemp GJ, Richardson P, Umpleby AM, et al. Exercise training improves cutaneous microvascular function in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;305:E50–8.
 65. Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: Lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation*. 2010;122:743–52.
 66. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:789–95.
 67. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: A meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:2024–35.
 68. Patel AV, Bernstein L, Deka A, Feigelson HS, Campbell PT, Gapsstur SM, et al. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Epidemiol*. 2010;172:419–29.

69. Benaiges D, Goday A, Pedro-Botet J, Más A, Chillarón JJ, Flores-le Roux JA. Bariatric surgery: To whom and when? *Minerva Endocrinol.* 2015;40:119–28.
70. 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.
71. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol.* 1991;12:224–9.
72. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1396–402.
73. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD007340.
74. 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.
75. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: A 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg.* 2014;260:893–9.
76. 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.
77. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122:248–56.e5.
78. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: A systematic review. *JAMA.* 2014;312:934–42.
79. Julve J, Pardini E, Pérez-Cuellar M, Ferrer R, Rossell J, Baena-Fustegueras JA, et al. Bariatric surgery in morbidly obese patients improves the atherogenic qualitative properties of the plasma lipoproteins. *Atherosclerosis.* 2014;234:200–5.
80. Tailleux A, Rouskas K, Pattou F, Staels B. Bariatric surgery, lipoprotein metabolism and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26:317–24.
81. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: A systematic review. *Heart.* 2012;98:1763–77.
82. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014;173:20–8.
83. Guidry CA, Davies SW, Sawyer RG, Schirmer BD, Hallowell PT. Gastric bypass improves survival compared with propensity-matched controls: A cohort study with over 10-year follow-up. *Am J Surg.* 2015;209:463–7.
84. 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.
85. 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.
86. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135:1176–84.
87. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: One-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology.* 2008;135:100–10.
88. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. 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.
89. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: Pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:66–75.
90. Mahady SE, Wong G, Craig JC, George J. Pioglitazone and vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: A cost utility analysis. *Hepatology.* 2012;56:2172–9.
91. Torres DM, Jones FJ, Shaw JC, Williams CD, Ward JA, Harrison SA. Rosiglitazone versus rosiglitazone and metformin versus rosiglitazone and losartan in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in humans: A 12-month randomized, prospective, open-label trial. *Hepatology.* 2011;54:1631–9.
92. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, d'Agostino RB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: A randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2572–81.
93. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: The PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:1561–73.
94. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279–89.
95. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: Results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1772–80.
96. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007;38:865–73.
97. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298:1180–8.
98. Erdmann E, Song E, Spanheimer R, van Troostenburg de Bruyn AR, Perez A. Observational follow-up of the PROactive study: A 6-year update. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:63–74.
99. 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.
100. Lavine JE, Schwimmer JB, van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: The TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:1659–68.
101. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142:37–46.
102. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for

- primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;297:842–57.
103. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c5702.
 104. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306:1549–56.
 105. Sato K, Gosho M, Yamamoto T, Kobayashi Y, Ishii N, Ohashi T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31:923–30.
 106. Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:3924–34.
 107. Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8:e56803.
 108. Fortmann SP, Whitlock EP, Burda BU. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer. *Ann Intern Med*. 2014;160:656.
 109. Préaux AM, Mallat A, Rosenbaum J, Zafrani ES, Mavier P. Pentoxifylline inhibits growth and collagen synthesis of cultured human hepatic myofibroblast-like cells. *Hepatology*. 1997;26:315–22.
 110. Raetsch C, Jia JD, Boigk G, Bauer M, Hahn EG, Riecken EO, et al. Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis. *Gut*. 2002;50:241–7.
 111. Du J, Ma YY, Yu CH, Li YM. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:569–77.
 112. Zeng T, Zhang CL, Zhao XL, Xie KQ. Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized double-blind, placebo-controlled studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:646–53.
 113. Champion S, Lapidus N, Cherié G, Spagnoli V, Oliary J, Solal AC. Pentoxifylline in heart failure: A meta-analysis of clinical trials. *Cardiovasc Ther*. 2014;32:159–62.
 114. Salhiyyah K, Forster R, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD005262.
 115. Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006;116:1102–9.
 116. Zhang Y, Lee FY, Barrera G, Lee H, Vales C, Gonzalez FJ, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:1006–11.
 117. Lambert G, Amar MJ, Guo G, Brewer HB, Gonzalez FJ, Sinal CJ. The farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis. *J Biol Chem*. 2003;278:2563–70.
 118. Wu W, Liu X, Peng X, Xue R, Ji L, Shen X, et al. Bile acids override steatosis in farnesoid X receptor deficient mice in a model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;448:50–5.
 119. Wang YD, Chen WD, Wang M, Yu D, Forman BM, Huang W. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor kappaB in hepatic inflammatory response. *Hepatology*. 2008;48:1632–43.
 120. 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.e1.
 121. 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.
 122. Ratziu V. Starting the battle to control non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2015;385:922–4.
 123. Musso G, Cassader M, Gambino R. Trials of obeticholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2015;386:27.
 124. Wong VW, Wong GL, Chan FK. Is obeticholic acid the solution to nonalcoholic steatohepatitis? *Gastroenterology*. 2015;148:851–2.
 125. Musso G. Obeticholic acid and resveratrol in nonalcoholic fatty liver disease: All that is gold does not glitter, not all those who wander are lost. *Hepatology*. 2015;61:2104–6.
 126. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132:2131–57.
 127. Bernsmeier C, Meyer-Gerspach AC, Blaser LS, Jeker L, Steinert RE, Heim MH, et al. Glucose-induced glucagon-like peptide 1 secretion is deficient in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014;9:e87488.
 128. Sharma S, Mells JE, Fu PP, Saxena NK, Anania FA. GLP-1 analogs reduce hepatocyte steatosis and improve survival by enhancing the unfolded protein response and promoting macroautophagy. *PLoS One*. 2011;6:e25269.
 129. Trevaskis JL, Griffin PS, Wittmer C, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Dolman CS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302:G762–72.
 130. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrønd B, Gough SC, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: Individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:234–42.
 131. 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;387:679–905(-)-X-L.
 132. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2016;64:399–408.
 133. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:843–54.
 134. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:1443–51.
 135. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J*. 2013;166:823–30.e5.
 136. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
 137. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
 138. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–405.

139. 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.
140. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N, Panel NLA5STFLE. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol*. 2006;97:77C–81C.
141. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: The St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:71–7.
142. Ekstedt M, Franzén 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.
143. Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic steatohepatitis — a case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:3–14.
144. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:79–104.
145. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015;63:705–12.
146. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144:323–32.
147. Pradelli D, Soranna D, Scotti L, Zambon A, Catapano A, Mancina G, et al. Statins and primary liver cancer: A meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22:229–34.
148. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: A post-hoc analysis. *Lancet*. 2010;376:1916–22.
149. Athyros VG, Giouleme O, Ganotakis ES, Elisaf M, Tziomalos K, Vassiliadis T, et al. Safety and impact on cardiovascular events of long-term multifactorial treatment in patients with metabolic syndrome and abnormal liver function tests: A post hoc analysis of the randomised ATTEMPT study. *Arch Med Sci*. 2011;7:796–805.
150. Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, Olsson AG, Wun CC, Laskey R, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol*. 2013;168:3846–52.
151. Lonardo A, Ballestri S, Targher G, Loria P. Diagnosis and management of cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:629–50.
152. 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.
153. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, Giouleme OI, Libelopoulous EN, Karagiannis A, et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: A randomised study. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:873–83.
154. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692–4.
155. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492–8.
156. Catapano AL, Reiner Z, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217 Suppl 1:S1–44.
157. Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Brea-Hernando A, Díaz-Rodríguez A, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. Use of expert consensus to improve atherogenic dyslipidemia management. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:36–44.
158. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2013;167:1109–17.
159. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
160. Ushio M, Nishio Y, Sekine O, Nagai Y, Maeno Y, Ugi S, et al. Ezetimibe prevents hepatic steatosis induced by a high-fat but not a high-fructose diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;305:E293–304.
161. 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.
162. 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;40:566–73.
163. Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EM, Barrett PH. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care*. 2010;33:1134–9.
164. Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2011;46:101–7.
165. Takeshita Y, Takamura T, Honda M, Kita Y, Zen Y, Kato K, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2014;57:878–90.
166. Musso G. Ezetimibe in the balance: can cholesterol-lowering drugs alone be an effective therapy for NAFLD? *Diabetologia*. 2014;57:850–5.
167. Kromhout D, de Goede J. Update on cardiometabolic health effects of ω -3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:85–90.
168. Casula M, Soranna D, Catapano AL, Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials [corrected]. *Atheroscler Suppl*. 2013;14:243–51.
169. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2047–67.
170. Roncaglioni MC, Tombesi M, Silletta MG. n-3 fatty acids in patients with cardiac risk factors. *N Engl J Med*. 2013;369:781–2.
171. 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.
172. Sofi F, Giangrandi I, Cesari F, Corsani I, Abbate R, Gensini GF, et al. Effects of a 1-year dietary intervention with n-3 polyunsaturated fatty acid-enriched olive oil on non-alcoholic fatty liver disease patients: A preliminary study. *Int J Food Sci Nutr*. 2010;61:792–802.
173. Zhu FS, Liu S, Chen XM, Huang ZG, Zhang DW. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6395–400.
174. Oya J, Nakagami T, Sasaki S, Jimba S, Murakami K, Kasahara T, et al. Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and

- non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study in Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:1179–85.
175. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012;56:944–51.
 176. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in non-alcoholic fatty liver disease: Results from the Welcome* study. *Hepatology.* 2014;60:1211–21.
 177. Bhatia L, Scorletti E, Curzen N, Clough GF, Calder PC, Byrne CD. Improvement in non-alcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression. *Atherosclerosis.* 2015;246:13–20.
 178. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Risé P, Galli C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: Double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child.* 2011;96:350–3.
 179. Pacifico L, Bonci E, di Martino M, Versacci P, Andreoli G, Silvestri LM, et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25:734–41.
 180. Tanaka N, Sano K, Horiuchi A, Tanaka E, Kiyosawa K, Aoyama T. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:413–8.
 181. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M, Group E-AS. No significant effects of ethyl-eicosapentaenoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology.* 2014;147:377–84.e1.
 182. Lily M, Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: Systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician.* 2009;55:363–9.
 183. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:854–65.
 184. Sofer E, Boaz M, Matas Z, Mashavi M, Shargorodsky M. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism.* 2011;60:1278–84.
 185. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, van der Kolk J, Lehert P, Bets D, et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2014;275:59–70.
 186. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet.* 2001;358:893–4.
 187. Loomba R, Lutchan G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: Pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:172–82.
 188. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274–85.
 189. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013;1:57–64.
 190. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2347–53.
 191. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:881–91.
 192. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology.* 2014;60:2008–16.
 193. Petrie JR. The cardiovascular safety of incretin-based therapies: A review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:130.
 194. Scirica BM, Braunwald E, Bhatt DL. Saxagliptin, alogliptin, and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2014;370:483–4.
 195. Balaban YH, Korkusuz P, Simsek H, Gokcan H, Gedikoglu G, Pinar A, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DDP IV) in NASH patients. *Ann Hepatol.* 2007;6:242–50.
 196. Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O, Celikel CA, Kalayci C, Duman DG. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012;75:240–4.
 197. Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:23–531.
 198. Kern M, Klötting N, Niessen HG, Thomas L, Stiller D, Mark M, et al. Linagliptin improves insulin sensitivity and hepatic steatosis in diet-induced obesity. *PLoS One.* 2012;7:e38744.
 199. Hypertension EETffMoA. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013;31:1925–38.
 200. Paschos P, Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: Implications for treatment. *World J Hepatol.* 2012;4:327–31.
 201. Andraws R, Brown DL. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am J Cardiol.* 2007;99:1006–12.
 202. Al-Mallah M, Khawaja O, Sinno M, Alzohaili O, Samra AB. Do angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers prevent diabetes mellitus? A meta-analysis. *Cardiol J.* 2010;17:448–56.
 203. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2004;40:1222–5.
 204. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:942–54.
 205. Fogari R, Maffioli P, Mugellini A, Zoppi A, Lazzari P, Derosa G. Effects of losartan and amlodipine alone or combined with simvastatin in hypertensive patients with nonalcoholic hepatic steatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:164–71.
 206. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2015;50:364–77.