

MANEJO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: ¿CUÁL ES MEJOR?

PHARMACOLOGICAL AND NON-PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: WHICH IS BETTER?

Rodríguez Cordero, Vilma Khaterine^{1*}, Aspiazu Hinostroza, Karla Alexandra², Prieto Fuenmayor, Carem Francelys³, Ortiz Benavides, Rina Elizabeth⁴
^{1,2,3,4} Catholic University of Cuenca. Cuenca-Ecuador
rortiz@ucacue.edu.ec



Recibido: 28 de noviembre de 2023

Aceptado: 20 de diciembre de 2023

Resumen

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una afección hepática crónica que afecta a una gran parte de la población adulta a nivel mundial. Se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado y está estrechamente relacionada con el síndrome metabólico (SM) y la diabetes mellitus (DM). El proceso fisiopatológico subyacente es complejo, debido a la interposición de diferentes factores y a la participación de múltiples sistemas. De ahí que, aun no exista un tratamiento estandarizado para su abordaje, sin embargo, si se han propuesto diferentes estrategias terapéuticas. El enfoque de tratamiento de la EHGNA es multimodal e incluye intervenciones dietéticas, ejercicio físico, y abordaje no farmacológico. Sin embargo, no se conoce con exactitud cuál de todas estas estrategias resulta la mejor opción para estos pacientes. La presente revisión narrativa tiene como propósito evaluar comparativamente el manejo farmacológico y no farmacológico de la EHGNA en el adulto.

Palabras clave: enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatosis hepática, evidencia clínica, terapéutica.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic liver condition that affects a large part of the adult population worldwide. It is characterized by fat accumulation in the liver and is closely related to metabolic syndrome (MetS) and diabetes mellitus (DM). The underlying pathophysiological process is complex, due to the interplay of different factors and the involvement of multiple systems. Hence, there is still no standardized treatment for its approach, however, different therapeutic strategies have been proposed. The treatment approach for NASH is multimodal and includes dietary interventions, physical exercise, and non-pharmacological approaches. However, it is not known exactly which of these strategies is the best option for these patients. The present narrative review aims to comparatively evaluate pharmacologic and nonpharmacologic therapy in the treatment of NAFLD in adults.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, clinical evidence, therapeutics. .

1 Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) se ha convertido en una de las afecciones hepáticas crónicas más predominante durante las últimas décadas, afectando cerca del 32% de la población adulta a nivel mundial (1). Se trata de una patología que registra una incidencia global de 46,9 casos por 1000 personas-año,

caracterizándose por ser hasta dos veces más frecuente en hombre que en mujeres, y por ser la principal causa de muerte relacionada con el hígado con mayor incremento en todo el mundo (1,2). Evidencia reciente ha demostrado la relación bidireccional entre esta hepatopatía y otras enfermedades crónicas no transmisibles como el síndrome metabólico (SM) o la diabetes mellitus (DM) (3), lo que

sumado al vínculo emergente entre la EHGNA y la enfermedad hepática terminal, el cáncer hepático primario o los trasplantes hepáticos (4), hacen de esta condición crónica, la principal causa de morbimortalidad hepática con mayor impacto en salud pública, debido a la importante carga económica que supone para los sistemas de salud (1). A pesar de lo anteriormente expuesto, aún no existen suficientes iniciativas ni políticas de salud integrales dirigidas a combatir la EHGNA, aunque las investigaciones en esta área sí se han comenzado a orientar hacia la comprensión del proceso fisiopatológico subyacente, así como a la búsqueda de las mejores estrategias terapéuticas para su abordaje. En este contexto, el tratamiento de la EHGNA se encuentra en un período de intensa investigación y descubrimiento, proponiéndose desde intervenciones en el estilo de vida hasta el desarrollo de fármacos novedosos enfocados en la regulación del metabolismo. Sin embargo, no se conoce con exactitud cuál de todas estas estrategias resulta la mejor opción para estos pacientes. Así, la presente revisión narrativa tiene como propósito evaluar comparativamente el manejo farmacológico y no farmacológico de la EHGNA en el adulto.

2 Metodología

La EHGNA se define como una afección crónica caracterizada por la acumulación de lípidos en forma de esteatosis macrovesicular en al menos un 5 % de las células hepáticas, en ausencia de una causa secundaria específica identificable, como la presencia de alguna enfermedad hepática crónica o el consumo excesivo de alcohol (≥ 30 g al día para los hombres y ≥ 20 g al día para las mujeres) (5). No obstante, la EHGNA si se trata de una entidad frecuentemente asociada con factores de riesgo metabólicos como la obesidad, la DM y el SM (6). El término de EHGNA abarca un amplio espectro de hallazgos clínico-patológicos que varía desde el hígado graso no alcohólico (HGNA) hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la cual puede evolucionar a fibrosis avanzada o cirrosis (4). Así, el HGNA se caracteriza solo por la presencia de esteatosis, sin inflamación ni abombamiento de los hepatocitos, por lo que representa la forma más leve de la EHGNA. En contraste, la EHNA si se distingue por la presencia de inflamación e injuria de las células hepáticas, además de esteatosis hepática (7).

2.1 Manifestaciones clínicas

Generalmente, la mayoría de los individuos con EHGNA suelen ser asintomáticos durante el desarrollo de la enfermedad, sin embargo, algunos de ellos pueden llegar a manifestar cansancio y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, acompañado de algunos signos inespecíficos como la hepatomegalia, o manifestaciones propias de trastornos metabólicos como la acantosis nigricans o lipomatosis. En fases más avanzadas de la enfermedad, se pueden presentar manifestaciones de enfermedad hepática terminal, incluyendo esplenomegalia (8). Ahora

bien, mientras que las manifestaciones extrahepáticas y las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con EHGNA, respectivamente, en un subgrupo de sujetos se ha identificado el desarrollo de complicaciones crónicas propias de la enfermedad hepática, registrándose entre un 4-8 % de fallecimientos por complicaciones de cirrosis y un 1-5 % de muertes por carcinoma hepatocelular (9). Así mismo, se ha evidenciado que los factores causantes y la progresión de la EHGNA puede variar de un paciente a otro, siendo igualmente heterogénea la respuesta al tratamiento. Para determinar la gravedad de la enfermedad hepática y ofrecer información pronóstica, se necesita información sobre la actividad de la enfermedad y, en particular, sobre la extensión de la fibrosis hepática (10).

2.2 Patogénesis

La fisiopatología subyacente a la EHGNA es un fenómeno complejo y multisistémico que se caracteriza por la acumulación ectópica de lípidos que termina en el desarrollo de esteatosis hepática. Esta se produce como consecuencia de una síntesis excesiva de triglicéridos (TG) en los hepatocitos (11) (Figura 1). La mayor parte del sustrato disponible para esta síntesis lipídica proviene del tejido adiposo blanco, de la lipogénesis de novo (LDN) y de la ingesta de una dieta rica en grasa y carbohidratos (12). Así, la LDN se trata de una ruta metabólica que fomenta la acumulación de lípidos, asociándose estrechamente con la resistencia a la insulina (RI) (13).

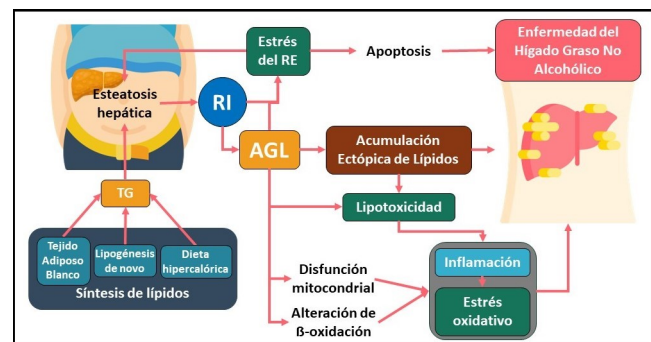


Fig. 1: Proceso fisiopatológico de la EHGNA. La patogénesis de la EHGNA se caracteriza por la acumulación ectópica de lípidos, inducida por la liberación de ácidos grasos libres en el hígado. El estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico y la Lipotoxicidad, son factores intervinientes en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Para mayor detalle, ver explicación en el texto. AGL: ácidos grasos libres; RE: retículo endoplasmático. RI: resistencia a la insulina; TG: triglicéridos.

La RI es un estado premórbido que promueve la liberación de ácidos grasos libres (AGL), los cuales son almacenados en el hígado como TG, formando depósitos ectópicos de grasa e induciendo así el desarrollo de la

EHGNA (12). Ahora bien, el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplasmático (RE) y la lipotoxicidad, también son procesos interconectados que contribuyen al desarrollo y la progresión de la enfermedad. El aumento de los AGL en el hígado, conduce a una alteración de la β -oxidación y a una disfunción mitocondrial, lo que resulta en un aumento de la inflamación y estrés oxidativo (14). De manera similar, la lipotoxicidad, efecto tóxico inducido por altas concentraciones de lípidos en tejidos no adiposos, también conduce al daño tisular a través de la producción de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, daño que favorece la progresión de la EHGNA a la EHNA (15). Por su parte, el estrés de RE, una respuesta protectora para restablecer la homeostasis proteica, se trata de otro factor que contribuye a la esteatosis hepática y la progresión a EHNA, ya que activa vías intracelulares que terminan en apoptosis celular, produciendo de esta forma la muerte de los hepatocitos y adipocitos (16,17).

Los factores dietéticos desempeñan un papel crucial en el desarrollo de EHGNA. En este sentido, una dieta rica en grasas, conduce por si sola a la obesidad, a la RI y a esteatosis hepática, induciendo un estado inflamación de bajo grado y fibrosis (18), mientras que, la adición de fructosa a la dieta, aumenta la expresión génica de fibrosis hepática, inflamación, estrés del RE y apoptosis de adipocitos (19). La fructosa tiene un metabolismo hepático selectivo, siendo capaz de desencadenar respuestas de estrés hepático, promoviendo la acumulación de grasa en el hígado, el aumento de la lipogénesis, la alteración de la oxidación de ácidos grasos, la inflamación y fibrosis hepática, siendo así un factor de riesgo significativo para la progresión de la EHGNA (20).

2.3 Diagnóstico

Una de las formas de comenzar con la sospechosa diagnóstica de esta enfermedad, es a través de la detección incidental de ciertos hallazgos en pruebas de laboratorio o estudios de imagen. En este sentido, los pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas como las transaminasas hepáticas y/o gamma-glutamil transferasa, aquellas que presentan esteatosis hepática en una ecografía abdominal, y los sujetos que presentan algunos componentes del SM, tienen más probabilidades de padecer EHGNA (6). No obstante, el diagnóstico de esta enfermedad se trata más de un proceso de exclusión que de inclusión, por lo que primero se deben descartar otras causas más comunes de enfermedad hepática crónica, como hepatitis, enfermedades autoinmunes, genéticas o colestásicas y, especialmente, el consumo de alcohol crónico (6,21).

Si bien es cierto que, se han creado y probado diferentes herramientas diagnósticas no invasivas, tales como la elastografía transitoria controlada por vibración (22), o las escalas de puntuación de fibrosis, como la puntuación de fibrosis NAFLD (23) o la puntuación FIB-4 (24), la mejor forma de diagnosticar, clasificar y estadificar la EHGNA sigue siendo una biopsia hepática (25). De hecho, no es

posible diagnosticar la EHGNA sin examinar histológicamente el tejido hepático, sin embargo, la realización de este procedimiento solo es planteado cuando las pruebas de fibrosis no invasivas son positivas (6,21).

Una vez obtenida las muestras histológicas del hígado, se debe proceder a aplicar la escala de actividad de EHGNA (NAS, por su siglas en inglés) (cuadro 1) (26), la cual es un sistema de puntuación que va de 0 a 8 puntos, siendo el diagnóstico confirmado por un puntaje ≥ 1 , ya que por definición, en la EHGNA, debe haber un mínimo de 5% de hepatocitos con acumulación lipídica. No obstante, se debe resaltar que, el diagnóstico de esta patología también debe basarse en la identificación de otros patrones y lesiones histopatológicas, como la presencia de fibrosis en puente, esteatosis macrovesicular, inflamación lobular y abombamiento de hepatocitos (27). Además, para describir la fibrosis hepática debe utilizarse una escala de cinco puntos, basada en hallazgos histopatológicos de cicatrización fibrótica (cuadro 1) (28).

Tabla 1: Escala de actividad de enfermedad del hígado graso no alcohólico y grados de fibrosis hepática (26).

Escala de actividad de enfermedad del hígado graso no alcohólico		
Parámetro	Categorías	Puntaje
Esteatosis hepática		
Porcentaje de hepatocitos con esteatosis	Ausente	0
	Grado 1: 5-33 %	1
	Grado 2: 34-66 %	2
	Grado 3: >66 %	3
Abombamiento de hepatocitos		
Presencia de injurias en el hepatocito	Ausente	0
	Raro	1
	Prominente	2
Actividad necro-inflamatoria		
Nivel de actividad inflamatoria y necrótica en tejido hepático	Ausente	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Severo	
Escala de fibrosis hepática		
Estadio 0	Sin fibrosis	
Estadio 1	Fibrosis pericelular	
Estadio 2	Fibrosis pericelular y portal	
Estadio 3	Fibrosis en puente	
Estadio 4	Cirrosis	

2.4 MANEJO TERAPÉUTICO DE LA EHGNA

El abordaje terapéutico de la EHGNA se centra en el manejo de los factores de riesgo a los que se asocia, entre los

que se incluye los componentes del SM, la DM, obesidad y RI, por lo que involucra diversos enfoques, destacando las terapias conservadoras, quirúrgicas, farmacológicas y/o no farmacológicas. De esta forma, la EHGNA amerita una intervención multimodal direccionada a la pérdida de peso, modificaciones en el estilo de vida y, en algunos casos, la optimización mediante medicamentos (27).

2.5 Abordaje no farmacológico

2.5.1 Intervenciones dietéticas

Las modificaciones nutricionales, como la reducción de la ingesta calórica total, la inducción de cetosis, la disminución del consumo de azúcar y la minimización de la ingesta de carbohidratos, pueden contribuir en la protección del hígado, conformando así las intervenciones dietéticas como enfoque terapéutico viable para la EHGNA (29), siendo la restricción calórica (RC), la intervención más frecuentemente empleada. En este sentido, en las guías europeas se sugiere a la dieta mediterránea como una opción viable para la RC, ya que se ha demostrado que mejora el metabolismo, reduce la progresión de la esteatosis, optimiza el perfil lipídico y reduce el riesgo de eventos cardiovasculares (6,30), además de reducir el riesgo de EHGNA en cerca de un 20 % (31), de mejorar la RI, reducir el sobrepeso, obesidad, adiposidad visceral y la esteatosis hepática (32–34). La dieta mediterránea se basa principalmente en el consumo de cereales integrales, legumbres, pescado, frutas, verduras, y aceite de oliva, alimentos que aportan una alta concentración de ácidos grasos saturados y ácidos grasos monoinsaturados, aunque limita la contribución energética provenientes de lípidos a un 40 % (30). La dieta cetogénica, se trata de otra intervención dietética empleada recientemente en el manejo de la EHGNA, aunque la evidencia preclínica y clínica sobre su eficacia es contrastante (35,36). Esta dieta se basa en el consumo de un alto contenido de grasas a expensa de una baja cantidad de proteínas, carbohidratos y otros nutrientes, lo que se traduce metabólicamente, en una alteración del estado redox del hígado y del flujo mitocondrial, promoviendo la cetogénesis sin interferir en la síntesis de triglicéridos, hecho que mejora importantemente la adiposidad visceral y la RI (37), resultado que se ve reforzado por la reducción del consumo de carbohidratos (38). Otras intervenciones dietéticas como las dietas hiperproteicas, hipocalóricas y bajas en grasas, dietas basadas en la restricción de azúcar, el ayuno intermitente, etc. (39–41), también han sido probadas en pacientes con EHGNA, sin embargo, son existe suficiente evidencia clínica que garantice su seguridad y eficacia.

2.5.2 Intervención física

La intervención física en los pacientes con EHGNA, basada en la práctica combinada o aislada de ejercicios aeróbicos y de resistencia, ha demostrado ser eficaz en el manejo y control de los trastornos metabólicos e inflamatorios subyacente a esta enfermedad, así como en la reducción de los depósitos lipídicos en el hígado (42,43).

En un ensayo clínico donde se sometió a pacientes con EHGNA a un programa individualizado de ejercicio físico, se encontró que, tras una intervención de 12 semanas, los parámetros de perfil hepático mejoraron significativamente, al igual que se observó una reducción en los niveles de cierto marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y la ferritina, mientras que, la metagenómica de la microbiota fue enriquecida, disminuyendo el puntaje de fibrosis en diferentes escalas (44). Así, la realización periódica de ejercicios de resistencia se trata de una estrategia segura que se asocia a una optimización significativa del estado metabólico de los pacientes con EHGNA, así como a una reducción de su progresión (45,46). En tanto que, el ejercicio aeróbico ha demostrado ser eficaz en la mejoría de la fibrosis hepática y del abombamiento de los hepatocitos, así como en la reducción de medidas antropométricas como la circunferencia abdominal y el índice de masa corporal (47).

Evidencia preclínica y clínica sugiere que, la intervención combinada con RC y ejercicio físico en los pacientes con EHGNA, reduce la esteatosis hepática, el contenido hepático de lípidos, mejora el metabolismo de la glucosa, aumenta el consumo de energía y regula la homeostasis metabólica, por lo que se ha propuesto que la aplicación dual de estas estrategias tendría un mejor efecto en el manejo de los pacientes con EHGNA (48–51).

2.5.3 Intervención quirúrgica

Las intervenciones quirúrgicas se tratan de otra estrategia disponible para la pérdida de peso. De estas, la cirugía bariátrica, se ha promocionado como una alternativa eficaz en el control de diferentes trastornos metabólicos, incluido la DM (52). Ante esto, la cirugía bariátrica se ha propuesto como una alternativa viable en los pacientes con EHGNA y sobrepeso u obesidad que no han respondido satisfactoriamente a los cambios de estilo de vida. Un estudio demostró que esta intervención quirúrgica contribuyó en la resolución de la EHGNA y en la regresión de la fibrosis hepáticas (53). Así mismo, se ha observado que la cirugía bariátrica, no solo mejora los hallazgos histológicos del hígado de los pacientes con EHGNA (54,55), sino que también, tiene un efecto beneficioso sobre el control de la DM, dislipidemias, hipertensión arterial, en disminución del índice de masa corporal y en la reducción de la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares (56).

2.6 Abordaje farmacológico

2.6.1 Fármacos hepatoprotectores

El grupo de receptores nucleares conocido como receptores X del farnesol (RXF), regula la producción de ácidos biliares, el metabolismo de los glicolípidos, la inflamación hepática y la fibrosis, siendo sus agonistas capaces de potenciar la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, de reducir la producción de ácidos biliares y de aumentar la sensibilidad a la insulina (57). Así, en diferentes ensayos clínicos se ha evidenciado que este grupo de agentes hepatoprotectores reduce los marcadores de fibrosis y de

inflamación hepática, mejora la RI, y se asocia con mejores resultados histopatológicos hepáticos (58,59).

El ácido ursodesoxicólico, un ácido biliar sintético producido naturalmente en el cuerpo humano, posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (60), que podrían ser útiles en la protección hepática de los pacientes con EHGNA. Así, estudios demostraron que la administración continua de este fármaco, reducía los niveles de enzimas hepáticas en plasma, mejoraba la sensibilidad a la insulina, el perfil lipídico y promovía el control glicémico, disminuyendo, además, la degeneración lipídica hepática (61,62).

2.6.2 Antidiabéticos orales

En los pacientes con DM tipo 2 (DM2), la EHGNA es una condición prevalente que se vincula con hallazgos alterados de la hemoglobina glucosilada, del perfil lipídico, y de algunos valores de funcionalidad hepática, así como también con sobrepeso y obesidad (63). De ahí que, los antidiabéticos sean utilizados con frecuencia en el tratamiento clínico de los pacientes con HGNA y DM2.

Los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1RA) son una nueva clase de antidiabéticos en donde se encuentra la liraglutida, la semaglutida, la dulaglutida y la exenatida, entre otros. Evidencia indica que estos medicamentos pueden ayudar a tratar a los pacientes con EHGNA reduciendo el peso corporal, mejorando la IR, mejorando los niveles de enzimas hepáticas y reduciendo los depósitos de lípidos hepáticos en pacientes con DM2 (64). En este sentido, liraglutida disminuye el contenido lipídico hepático, reduce la RI, induce regresión de la EHNA, reduce el peso corporal y la circunferencia abdominal (65,66,66). Semaglutida, por su parte, ha demostrado tener un efecto significativo en la reducción de los niveles de aminotransferasas y PCR en plasma (67), lo que se tradujo en una disminución de la inflamación y degeneración celular hepática de pacientes con EHNA, así como en la mejoría de los trastornos metabólicos (68,69). Dulaglutida, reduce el contenido hepático de lípidos, los niveles de enzimas hepáticas y el peso corporal de pacientes diabéticos con EHGNA (70,71). Al igual que exenatida, que también ha demostrado ser efectiva en la reducción de contenido hepático de lípidos, en la reducción de peso corporal, de los niveles glucosa y enzimas hepáticas en plasma, y en la disminución de los puntajes de fibrosis hepática en los pacientes con DM2 y EHGNA (72,73). En consecuencia, en los últimos años, estos medicamentos se han utilizado con frecuencia en estudios clínicos sobre la EHGNA.

Otra nueva clase de antidiabéticos orales son los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2i), los cuales reducen los niveles de glicemia al impedir que los riñones reabsorban la glucosa. Según la evidencia disponible, este grupo de fármacos son capaces de reducir la fibrosis y esteatosis hepática en pacientes diabéticos con EHGNA (74), así como también disminuye la concentración plasmática de marcadores inflamatorios, de enzimas hepáticas y de glucosa, promoviendo, además, mejorías en

parámetros antropométricos (75,76). Dichos efectos han sido observados, en diferente medida, en varios de los integrantes de este grupo de antihiperlipemiantes, como la empagliflozina (77,77), ipragliflozina (78,79), dapagliflozina (80,81) y canagliflozina (82,83), aunque la evidencia disponible sobre este último fármaco es contrastante. En relación a la metformina, la principal representante de las biguanidas, la evidencia se inclina a que este insulinosensibilizante no tiene un efecto positivo en el manejo de la EHGNA de los pacientes con DM, ya que diferentes estudios demuestran que su impacto en parámetros metabólicos, histopatológicos o funcionales del hígado, es neutro, bajo o poco significativo (84,85), aunque sí podría tener un efector protector contra el carcinoma hepatocelular y otros tumores (86).

Ahora bien, las tiazolidinedionas son un grupo de fármaco que mejoran la RI en los pacientes obesos con DM2, al actuar como agonistas del receptor activador del proliferador peroxisomal (PPAR)- γ , activando así esta vía intracelular. El único medicamento para diabéticos incluido en las directrices de tratamiento de la EHNA es la pioglitazona (87). Este medicamento demostró eficacia en la reducción de la esteatosis hepática, la inflamación y la RI en pacientes con DM2 y EHGNA (88), al igual que mejoró la RI, los hallazgos histopatológicos hepáticos y los niveles de enzimas hepáticas en pacientes no diabéticos con EHGNA (89). Otro estudio también reportó que la administración de pioglitazona, mejoró notablemente la fibrosis hepática, el daño hepático previo y el metabolismo de los sujetos con EHNA (90).

2.6.3 Fármacos hipolipemiantes

Las estatinas, unos de los hipolipemiantes más frecuentemente indicados en pacientes con enfermedades cardiometabólicas, también pareciera tener un efecto beneficioso en la EHGNA, al reducir su progresión y el depósito de colesterol intrahepático (91,92). Así, las estatinas podrían reducir los riesgos de descompensación cirrótica, la esteatosis e inflamación hepática, así como la fibrosis (93). De hecho, la evidencia señala que la administración de rosuvastatina o atorvastatina, no solo reduce el contenido lipídico hepático, sino que también, disminuye el riesgo de desarrollar esteatosis hepática en una proporción importante de pacientes con EHGNA (94,95). Otro hipolipemiente estudiado, es la ezetimiba, un inhibidor de la absorción de colesterol, el cual mejora significativamente el hígado graso en ratas al estimular el transportador de eflujo de colesterol (96). En pacientes con EHGNA, la ezetimiba logró reducir considerablemente los niveles séricos de colesterol total y mejorar las puntuaciones de fibrosis hepática (97). Otros estudios reportan que este fármaco mejora la histología y metabolismo hepático, disminuyendo significativamente el contenido hepático de grasa (95,98); no obstante, algunas investigaciones revelan que la ezetimiba no tiene ningún efecto sobre parámetros hepáticos de pacientes con EHGNA (99,100).

2.6.4 Fármacos antihipertensivos

El empleo de fármacos antihipertensivos en los pacientes con EHGNA, se fundamenta en uno de sus procesos fisiopatológicos, en donde la vasoconstricción intrahepática inducida por factores proinflamatorios, induce la progresión de la enfermedad (101,102). La investigación clínica ha demostrado que los individuos con EHGNA suelen desarrollar hipertensión arterial, y que esta, a su vez, induce la progresión de fibrosis hepática y, por ende, de la EHNA (103). No obstante, la evidencia sobre la posible utilidad de los antihipertensivos en el manejo de la EHGNA, se netamente preclínica. Así, en estudios realizados en modelos animales, se ha demostrado que la administración de bosentan, valsartan, ambrisentan, telmisartan o losartan, mejora la función vascular intrahepática, reduce los hallazgos histopatológicos hepáticos, previene la esteatosis e inhibe la fibrosis hepática (104,105,106).

2.6.5 Otros fármacos

Los agonistas de los receptores activados por la proliferación de peroxisomas, representa un grupo de agentes terapéuticos que también han sido propuestos para el tratamiento de la EHGNA. El saroglitazar, un agonista dual PPAR- α/γ , regula tanto el metabolismo de la glucosa como el de los lípidos (107). Se encontró que este agente era capaz de mejorar significativamente la esteatosis hepática y la concentración de enzimas hepáticas en pacientes con esta enfermedad, así como también logró reducir los niveles de lípidos aterogénicos en sangre y su depósito intrahepático. Estos efectos beneficiosos también fueron reportados con la administración de otros agonistas de PPAR como el lanifibranor (108), elafibranor (109), pemafibrato (110).

De manera similar, los agonistas del receptor β de la hormona tiroidea (THR- β), también podrían ser empleados en el manejo de la EHGNA, sin embargo, la mayor parte de la evidencia disponible es preclínica, donde el principal efecto de este grupo de fármacos, es la reducción del contenido hepático de lípidos y de los niveles plasmáticos de colesterol, aminotransferasas y glucosa (111,112). Actualmente, un grupo de investigadores se encuentran desarrollando un ensayo clínico que busca evaluar la eficacia y seguridad de estos agentes en pacientes con EHNA (113,114).

3 Resultados y discusión

La EHGNA, una condición metabólica que afecta a múltiples sistemas, suele coexistir con otras enfermedades como la DM2 y el SM, factores que, si bien agravan su progresión, también aportan una idea de cómo esta hepatopatía debería ser manejada. Actualmente, no existe un enfoque terapéutico estandarizado para la EHGNA, sin embargo, los cambios en el estilo de vida constituyen un tratamiento fundamental. Diferentes guías clínicas prácticas destacan que un cambio en el estilo de vida puede conducir a una pérdida de peso en individuos con sobrepeso u obesidad que padecen EHGNA (6,115). De hecho, se propone que estos cambios en los hábitos psicobiológicos sean la primera

opción terapéutica para los pacientes con esta condición (116).

Así, entre las intervenciones dietéticas, la dieta mediterránea es la que cuenta con mayor cantidad de evidencia disponible, representando también la de mayor eficacia y seguridad para los pacientes con EHGNA. Si bien se han propuesto otras dietas para el manejo de estos pacientes, como la cetogénica o el ayuno intermitente, ante la ausencia de suficientes estudios clínicos que realmente evalúen el impacto de estas intervenciones, no es posible verificar la seguridad y eficacia de estas (31). En relación a la intervención física, si bien existe evidencia de que la actividad física aerobia y de resistencia tiene un impacto beneficioso en el perfil metabólico de los individuos, los estudios citados previamente no cuentan con un tamaño muestral representativo, por lo que sus resultados podrían estar sesgados. A esto se le suma el hecho de que los investigadores solo se enfocaron en evaluar el efecto de la intervención física en ciertos parámetros antropométricos, metabólicos e inflamatorios (117), mas no evaluaron directamente el impacto del ejercicio en la fibrosis hepática de los pacientes con EHGNA, por lo que actualmente no se cuenta con suficiente evidencia clínica de que las intervenciones físicas podrían tener una influencia significativamente positiva en los pacientes con esta condición.

La cirugía bariátrica, otra de las estrategias no farmacológicas, se ha posicionado como una alternativa terapéutica para los pacientes con EHGNA y obesidad, aunque, como cualquier otro procedimiento quirúrgico, esta no está exenta de riesgos, sobre todo en el periodo postoperatorio, momento en el que la tasa de complicaciones es más alta, particularmente, en los pacientes con cirrosis (118), por lo que la seguridad y eficacia de esta intervención quirúrgica necesita mayor investigación como para ser considerada apta para los pacientes con EHGNA.

Ahora bien, con respecto al manejo farmacológico, si bien existe evidencia clínica que soporta su administración en pacientes con EHGNA, se debe tener en cuenta el perfil de seguridad y tolerabilidad de alguno de ellos. En este sentido, los fármacos GLP-1RA se caracterizan por producir reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, pérdida de apetito, entre otros (68,119). Los SGLT2i también presentan varias reacciones adversas, como la hipoglucemia, cetoacidosis e infecciones urogenitales (120). Por su parte, la administración de agonistas RXF podría producir trastornos gastrointestinales, enfermedades de la piel e hipercolesterolemia, efectos que podrían limitar el uso de estos agentes en pacientes con EHGNA (121). En tanto que, los agentes antihipertensivos, hipolipemiantes, los hepatoprotectores, los agonistas de THR- β y de PPAR, deben ser sometidos a ensayos clínicos que incluyan pacientes con EHGNA, con grandes tamaños muestrales y con periodos de evaluación más largos, de manera que se pueda dilucidar el verdadero impacto clínico de estos compuestos en el manejo de la enfermedad.

4 Conclusiones

La optimización del estilo de vida mediante una dieta adecuada y la práctica regular de ejercicio se postulan como los cimientos fundamentales en el abordaje de la EHGNA. Su combinación con fármacos antidiabéticos, antihipertensivos, hipolipemiantes o hepatoprotectores, podría regular eficazmente el metabolismo de la glucosa y los lípidos, mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir la inflamación y la fibrosis hepáticas, así como el depósito ectópico de lípidos en tejido hepático. Los agonistas PPAR, los agonistas RXF y los agonistas THR- β , son nuevos fármacos metabólicos que se encuentran actualmente en fase de ensayos clínicos, evidenciándose que su eficacia sigue siendo subóptima debido a la complejidad fisiopatológica de la EHGNA, a las limitaciones de los objetivos del tratamiento y a la seguridad de los fármacos, por los que los esfuerzos en investigación deberían estar dirigidos en la comprensión profunda de todos los procesos moleculares subyacentes al desarrollo de EHGNA.

5 Fuente de Financiamiento

Este estudio fue autofinanciado.

6 Conflicto de Intereses

No existen conflictos personales, profesionales, financieros o de otro tipo.

Referencias Bibliográficas

- Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851–61.
- Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(5):1605–16.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20.
- Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212–24.
- Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3):531–44.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402.
- Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type2 diabetes: An update. *J Diabetes Investig*. 2022;13(6):930–40.
- Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022;22:63.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84.
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547–54.
- Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab*. 2021;50:101238.
- Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15489.
- Luukkonen PK, Qadri S, Ahlholm N, Porthan K, Männistö V, Sammalkorpi H, et al. Distinct contributions of metabolic dysfunction and genetic risk factors in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2022;76(3):526–35.
- Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med*. 2020;152:116–41.
- Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol*. 2018;68(2):280–95.
- Li W, Cao T, Luo C, Cai J, Zhou X, Xiao X, et al. Crosstalk between ER stress, NLRP3 inflammasome, and inflammation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(14):6129–40.
- Flamment M, Kammoun HL, Hainault I, Ferré P, Foufelle F. Endoplasmic reticulum stress: a new actor in the development of hepatic steatosis: Current Opinion in Lipidology. 2010;21(3):239–46.
- Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4156.
- Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(8):1166–72.
- Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063–75.
- Lauschke VM. Practice guidance documents for the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease—recent updates and open questions. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2023;12(5):78084–784.

22. Abdelbary MS, Marzaban R, Gamal Eldeen H, Khairy M, Menesy M, Fahmy MH, et al. La utilidad clínica de la elastografía transitoria como una herramienta de imagenología para evaluar el impacto a corto plazo de la gastrectomía laparoscópica en manga, en conjunto con parámetros clínicos y bioquímicos e índices clínico-bioquímicos en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico: un estudio piloto egipcio. *Revista de Gastroenterología de México*. 2021;86(2):125–32.
23. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol*. 2013;19(8):1219–29.
24. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018;68(2):305–15.
25. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020;69(8):1382–403.
26. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810–20.
27. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Intern Med*. 2022;292(2):190–204.
28. 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(6):1313–21.
29. Risi R, Tozzi R, Watanabe M. Beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease: the role of carbohydrate restriction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2021;24(4):349–53.
30. Plaz Torres MC, Aghemo A, Lleo A, Bodini G, Furnari M, Marabotto E, et al. Mediterranean Diet and NAFLD: What We Know and Questions That Still Need to Be Answered. *Nutrients*. 2019;11(12):2971.
31. Hassani Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(6):1470–8.
32. Biolato M, Manca F, Marrone G, Cefalo C, Racco S, Miggiano GA, et al. Intestinal permeability after Mediterranean diet and low-fat diet in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(4):509–20.
33. Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T, et al. Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Liver Dis*. 2021;41(3):225–34.
34. Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, Deutsch M, Alexopoulou A, Papadopoulos N, et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr*. 2018;120(2):164–75.
35. Muyyarikkandy MS, McLeod M, Maguire M, Mahar R, Kattapuram N, Zhang C, et al. Branched chain amino acids and carbohydrate restriction exacerbate ketogenesis and hepatic mitochondrial oxidative dysfunction during NAFLD. *FASEB J*. 2020;34(11):14832–49.
36. Anekwe CV, Chandrasekaran P, Stanford FC. Ketogenic Diet-induced Elevated Cholesterol, Elevated Liver Enzymes and Potential Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. 2020;12(1):e6605.
37. Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K, Zhang XM, Hakkarainen A, Lehtimäki TE, et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(13):7347–54.
38. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev*. 2020;21(8):e13024.
39. Crabtree CD, Kackley ML, Buga A, Fell B, LaFountain RA, Hyde PN, et al. Comparison of Ketogenic Diets with and without Ketone Salts versus a Low-Fat Diet: Liver Fat Responses in Overweight Adults. *Nutrients*. 2021;13(3):966.
40. Markova M, Pivovarova O, Hornemann S, Sucher S, Frahnw T, Wegner K, et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152(3):571–585.e8.
41. Cohen CC, Li KW, Alazraki AL, Beysen C, Carrier CA, Cleeton RL, et al. Dietary sugar restriction reduces hepatic de novo lipogenesis in adolescent boys with fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2021;131(24):e150996.
42. Brouwers B, Schrauwen-Hinderling VB, Jelenik T, Gemmink A, Sparks LM, Havekes B, et al. Exercise training reduces intrahepatic lipid content in people with and people without nonalcoholic fatty liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;314(2):E165–73.
43. Wong VWS, Wong GLH, Chan RSM, Shu SST, Cheung BHK, Li LS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(6):1349–56.

44. Huber Y, Pfirmann D, Gebhardt I, Labenz C, Gehrke N, Straub BK, et al. Improvement of non-invasive markers of NAFLD from an individualised, web-based exercise program. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(8):930–9.
45. Jia GY, Han T, Gao L, Wang L, Wang SC, Yang L, et al. [Effect of aerobic exercise and resistance exercise in improving non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2018;26(1):34–41.
46. Takahashi A, Abe K, Fujita M, Hayashi M, Okai K, Ohira H. Simple resistance exercise decreases cytokeratin 18 and fibroblast growth factor 21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A retrospective clinical study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(22):e20399.
47. O’Gorman P, Naimimohasses S, Monaghan A, Kennedy M, Melo AM, Ní Fhloinn D, et al. Improvement in histological endpoints of MAFLD following a 12-week aerobic exercise intervention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1387–98.
48. Gao Y, Zhang W, Zeng LQ, Bai H, Li J, Zhou J, et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biol.* 2020;36:101635.
49. Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut.* 2021;70(11):2085–95.
50. Cheng R, Wang L, Le S, Yang Y, Zhao C, Zhang X, et al. A randomized controlled trial for response of microbiome network to exercise and diet intervention in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2022;13(1):2555.
51. Franco I, Bianco A, Mirizzi A, Campanella A, Bonfiglio C, Sorino P, et al. Physical Activity and Low Glycemic Index Mediterranean Diet: Main and Modification Effects on NAFLD Score. Results from a Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 2020;13(1):66.
52. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741–52.
53. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology.* 2015;149(2):379–88; quiz e15–16.
54. Chauhan M, Singh K, Thuluvath PJ. Bariatric Surgery in NAFLD. *Dig Dis Sci.* 2022;67(2):408–22.
55. Nickel F, Tapking C, Benner L, Sollors J, Billeter AT, Kennigott HG, et al. Bariatric Surgery as an Efficient Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Prospective Study with 1-Year Follow-up: BariScan Study. *Obes Surg.* 2018;28(5):1342–50.
56. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(3):160–9.
57. Kunne C, Acco A, Duijst S, de Waart DR, Paulusma CC, Gaemers I, et al. FXR-dependent reduction of hepatic steatosis in a bile salt deficient mouse model. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(5):739–46.
58. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marshall 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(3):574–582.e1.
59. 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(9972):956–65.
60. Chen YS, Liu HM, Lee TY. Ursodeoxycholic Acid Regulates Hepatic Energy Homeostasis and White Adipose Tissue Macrophages Polarization in Leptin-Deficiency Obese Mice. *Cells.* 2019;8(3):253.
61. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011;54(5):1011–9.
62. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, Kodzoeva K, Pirogova I, Chesnokov E, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(10):959–75.
63. Ali A, Amin MJ, Ahmed MU, Taj A, Aasim M, Tabrez E. Frequency of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its associated risk factors among Type-2 diabetics. *Pak J Med Sci.* 2022;38(1):28–33.
64. Petit JM, Vergès B. GLP-1 receptor agonists in NAFLD. *Diabetes Metab.* 2017;43 Suppl 1:2S28–2S33.
65. 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(10019):679–90.
66. Feng W, Gao C, Bi Y, Wu M, Li P, Shen S, et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes.* 2017;9(8):800–9.
67. Newsome P, Francque S, Harrison S, Ratziu V, Van Gaal L, Calanna S, et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):193–203.
68. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of

- Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113–24.
69. Dickson I. Semaglutide is safe and efficacious for NASH resolution. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(1):6.
 70. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Choudhary NS, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia.* 2020;63(11):2434–45.
 71. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, et al. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res.* 2017;47(11):1206–11.
 72. Liu L, Yan H, Xia M, Zhao L, Lv M, Zhao N, et al. Efficacy of exenatide and insulin glargine on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(5):e3292.
 73. Unsal İO, Calapkulu M, Sencar ME, Cakal B, Ozbek M. Evaluation of NAFLD fibrosis, FIB-4 and APRI score in diabetic patients receiving exenatide treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):283.
 74. Colosimo S, Ravaoli F, Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, Barbanti FA, et al. Effects of antidiabetic agents on steatosis and fibrosis biomarkers in type 2 diabetes: A real-world data analysis. *Liver Int.* 2021;41(4):731–42.
 75. Wong C, Yaow CYL, Ng CH, Chin YH, Low YF, Lim AYL, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:609135.
 76. Dwinata M, Putera DD, Hasan I, Raharjo M. SGLT2 inhibitors for improving hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease complicated with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Clin Exp Hepatol.* 2020;6(4):339–46.
 77. Taheri H, Malek M, Ismail-Beigi F, Zamani F, Sohrabi M, Reza Babaei M, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Steatosis and Fibrosis in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Without Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Adv Ther.* 2020;37(11):4697–708.
 78. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, Nonaka M, Hyogo H, Fujii H, et al. Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun.* 2022;6(1):120–32.
 79. Miyake T, Yoshida S, Furukawa S, Sakai T, Tada F, Senba H, et al. Ipragliflozin Ameliorates Liver Damage in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Open Med (Wars).* 2018;13:402–9.
 80. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, Jojima T, Iijima T, Murohisa T, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):285–92.
 81. Tobita H, Yazaki T, Kataoka M, Kotani S, Oka A, Mishihiro T, et al. Comparison of dapagliflozin and teneeligliptin in nonalcoholic fatty liver disease patients without type 2 diabetes mellitus: a prospective randomized study. *J Clin Biochem Nutr.* 2021;68(2):173–80.
 82. Akuta N, Watanabe C, Kawamura Y, Arase Y, Saitoh S, Fujiyama S, et al. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: Preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatol Commun.* 2017;1(1):46–52.
 83. Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, et al. SGLT2 Inhibitor Treatment Outcome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Complicated with Diabetes Mellitus: The Long-term Effects on Clinical Features and Liver Histopathology. *Intern Med.* 2020;59(16):1931–7.
 84. 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 Jan;1(1):57–64.
 85. Komorizono Y, Hosoyamada K, Imamura N, Kajiya S, Hashiguchi Y, Ueyama N, et al. Metformin dose increase versus added linagliptin in non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An analysis of the J-LINK study. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(3):832–7.
 86. Pinyopornpanish K, Leerapun A, Pinyopornpanish K, Chattapakorn N. Effects of Metformin on Hepatic Steatosis in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Insights from the Cellular to Patient Levels. *Gut Liver.* 2021;15(6):827–40.
 87. Cusi K. A diabetologist's perspective of non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Knowledge gaps and future directions. *Liver Int.* 2020;40 Suppl 1:82–8.
 88. Della Pepa G, Russo M, Vitale M, Carli F, Vetrani C, Masulli M, et al. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA.IT randomised trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;178:108984.
 89. 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(18):1675–85.
 90. 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(22):2297–307.
 91. Zhang QQ, Lu LG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(1):78–84.

92. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*. 2016;65(8):1109–23.
93. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1521-1530.e8.
94. 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(1):71–7.
95. Cho Y, Rhee H, Kim YE, Lee M, Lee BW, Kang ES, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Med*. 2022;20(1):93.
96. Tanaka Y, Ikeda T, Ogawa H, Kamisako T. Ezetimibe Markedly Reduces Hepatic Triglycerides and Cholesterol in Rats Fed on Fish Oil by Increasing the Expression of Cholesterol Efflux Transporters. *J Pharmacol Exp Ther*. 2020;374(1):175–83.
97. Takeshita Y, Takamura T, Honda M, Kita Y, Zen Y, Kato K ichiro, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2014;57(5):878–90.
98. 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(1):101–7.
99. Lee HY, Jun DW, Kim HJ, Oh H, Saeed WK, Ahn H, et al. Ezetimibe decreased nonalcoholic fatty liver disease activity score but not hepatic steatosis. *Korean J Intern Med*. 2019;34(2):296–304.
100. Noto D, Petta S, Giammanco A, Spina R, Cabibbi D, Porcasi R, et al. Lifestyle versus ezetimibe plus lifestyle in patients with biopsy-proven non-alcoholic steatohepatitis (LISTEN): A double-blind randomised placebo-controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(5):1288–91.
101. Van der Graaff D, Kwanten WJ, Couturier FJ, Goverts JS, Verlinden W, Brosius I, et al. Severe steatosis induces portal hypertension by systemic arterial hyporeactivity and hepatic vasoconstrictor hyperreactivity in rats. *Lab Invest*. 2018;98(10):1263–75.
102. Francque S, Laleman W, Verbeke L, Van Steenkiste C, Casteleyn C, Kwanten W, et al. Increased intrahepatic resistance in severe steatosis: endothelial dysfunction, vasoconstrictor overproduction and altered microvascular architecture. *Lab Invest*. 2012;92(10):1428–39.
103. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(9):979–85.
104. van der Graaff D, Chotkoe S, De Winter B, De Man J, Casteleyn C, Timmermans JP, et al. Vasoconstrictor antagonism improves functional and structural vascular alterations and liver damage in rats with early NAFLD. *JHEP Rep*. 2022;4(2):100412.
105. Bravo M, Raurell I, Barberá A, Hide D, Gil M, Estrella F, et al. Synergic effect of atorvastatin and ambrisentan on sinusoidal and hemodynamic alterations in a rat model of NASH. *Dis Model Mech*. 2021;14(5):dmm048884.
106. Park JG, Mok JS, Han YI, Park TS, Kang KW, Choi CS, et al. Connectivity mapping of angiotensin-PPAR interactions involved in the amelioration of non-alcoholic steatohepatitis by Telmisartan. *Sci Rep*. 2019;9(1):4003.
107. Siddiqui MS, Idowu MO, Parmar D, Borg BB, Denham D, Loo NM, et al. A Phase 2 Double Blinded, Randomized Controlled Trial of Saroglitazar in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(12):2670–2.
108. Francque SM, Bedossa P, Ratzu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1547–58.
109. Ratzu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and γ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147-1159.e5.
110. Nakajima A, Eguchi Y, Yoneda M, Imajo K, Tamaki N, Suganami H, et al. Randomised clinical trial: Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(10):1263–77.
111. Kannt A, Wohlfart P, Madsen AN, Veidal SS, Feigh M, Schmoll D. Activation of thyroid hormone receptor- β improved disease activity and metabolism independent of body weight in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2021;178(12):2412–23.
112. Caddeo A, Kowalik MA, Serra M, Runfola M, Bacci A, Rapposelli S, et al. TG68, a Novel Thyroid Hormone Receptor- β Agonist for the Treatment of NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):13105.
113. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2019;394(10213):2012–24.
114. Harrison SA, Bashir M, Moussa SE, McCarty K, Pablo Frias J, Taub R, et al. Effects of Resmetirom on Noninvasive Endpoints in a 36-Week Phase 2 Active

- Treatment Extension Study in Patients With NASH. *Hepatol Commun.* 2021;5(4):573–88.
115. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328–57.
 116. Glen J, Floros L, Day C, Pryke R, Guideline Development Group. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ.* 2016;354:i4428.
 117. 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(1):157–66.
 118. Younus H, Sharma A, Miquel R, Quaglia A, Kanchustambam SR, Carswell KA, et al. Bariatric Surgery in Cirrhotic Patients: Is It Safe? *Obes Surg.* 2020;30(4):1241–8.
 119. Dichtel LE. The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Semaglutide, for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2021;74(4):2290–2.
 120. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(4):295–311.
 121. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2184–96.

