

Evaluación de la efectividad de la vitamina E en la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2 sin fibrosis avanzada

Gonzalo Miranda Manrique* 1,2,a,b

El presente estudio forma parte de una tesis para obtener el Grado Académico de Magister en Docencia e Investigación: Gonzalo Francisco Miranda Manrique, Evaluación de la efectividad de la vitamina E en la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2 sin fibrosis avanzada [tesis de posgrado]. Lima: Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la efectividad de la vitamina E en la esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA) en pacientes diabéticos tipo 2 sin fibrosis avanzada.

Materiales y métodos: Estudio analítico de tipo cuasi experimental. Se formaron dos grupos, un grupo experimental que recibió vitamina E de 400 UI además del manejo convencional, y otro grupo de control con manejo convencional. El estudio incluyó a 71 pacientes en cada grupo. Ambos grupos fueron sometidos al cálculo de un puntaje de fibrosis hepática, ecografía hepática y a la medición de la transaminasa glutámico-pirúvica al inicio del estudio y tras 6 meses. Asimismo, para comparar concentraciones de los valores de puntaje de fibrosis y de la transaminasa glutámico-pirúvica dentro de un mismo grupo se empleó la prueba Wilcoxon, y para evaluar diferencias entre el grupo experimental y control se realizó la prueba de U de Mann-Whitney. Para comparar la severidad ecográfica se empleó la prueba de Wilcoxon. Luego se realizó la regresión logística. Se procedió a registrar la información en una ficha de recolección de datos haciendo uso del programa Microsoft Excel, posteriormente, se procedió a codificar y generar una base de datos con el paquete estadístico SPSS v. 23.

Resultados: Dentro de los resultados se halló que la vitamina E fue efectiva en reducir el puntaje fibrosis hepática, transaminasas y severidad ecográfica en forma significativa ($Z = -4,727$ y $p < 0,05$). De acuerdo al análisis de regresión lineal el nivel de TGP y de score de fibrosis no son explicados significativamente por las variables confusoras incluidas en el modelo al 95 % de confianza.

Conclusiones: La vitamina E a una dosis de 400 UI vía oral durante 6 meses es una intervención efectiva para controlar la progresión de la hepatopatía que puede cuantificarse mediante puntaje de fibrosis, disminución de transaminasas y valoración ecográfica tras 6 meses de seguimiento.

Palabras clave: Fibrosis; Vitamina E; Diabetes Tipo 2; Hígado Graso (Fuente: DeCS BIREME).

Evaluation of the effectiveness of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease among type 2 diabetes patients without advanced fibrosis

ABSTRACT

Objective: To determine the effectiveness of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) among type 2 diabetes patients without advanced fibrosis.

Materials and methods: A quasi-experimental analytical study consisting of two groups: an experimental one, which received vitamin E 400 IU in addition to the standard treatment, and a control group, which received only the standard treatment. The study included 71 patients in each group. Both groups underwent liver fibrosis scoring, liver ultrasound and glutamate pyruvate transaminase measurement at study baseline and after six months. Moreover, the Wilcoxon test was used to compare the concentrations of fibrosis score and glutamate pyruvate transaminase values within the same group, and the Mann-Whitney U test was used to evaluate the differences between the experimental and control groups. The Wilcoxon test was also used to compare ultrasound severity. Then, a logistic regression analysis was performed. The information was entered into a data collection sheet using Microsoft Excel; afterwards, a database was coded and created using IBM SPSS Statistics statistical software 23.0.

Results: Among the results, it was found that vitamin E was significantly effective in reducing liver fibrosis, transaminase

1 Hospital Nacional Dos De Mayo. Lima, Perú.

2 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.

a Medico asistente de endocrinología.

b Docente.

*Autor corresponsal.

and ultrasound severity scores ($Z = -4.727$ and $p < 0.05$). According to the logistic regression analysis, glutamate pyruvate transaminase levels and fibrosis score are not substantially explained by the confounding variables included in the model at 95 % confidence.

Conclusions: Vitamin E at a dose of 400 IU given orally for six months is an effective intervention to control the progression of liver disease, which can be quantified by fibrosis score, transaminase reduction and ultrasound assessment after a 6-month follow-up.

Keywords: Fibrosis; Vitamin E; Diabetes Mellitus, Type 2; Fatty Liver (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática no alcohólica está ampliamente distribuida a nivel mundial, sobre todo en países industrializados, donde las incidencias de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemia son más comunes. Todo esto hace del hígado graso la enfermedad hepática más común en la sociedad occidental ^(2,11,24).

La mayor parte de los estudios sobre esteatosis hepática han excluido a los pacientes con diabetes, lo cual llama la atención dado que este grupo específico de pacientes es afectado en gran proporción por esta enfermedad ^(4,13,27). Por ello, urge establecer pautas con un nivel sólido de evidencia respecto al tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) dentro de las poblaciones de alto riesgo, como son los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

Los antioxidantes como la vitamina E tienen un potencial terapéutico debido a que la oxidación de ácidos grasos produce especies reactivas de oxígeno, que causan daño celular directo y activan citoquinas proinflamatorias como el factor de crecimiento beta 1, que promueve la fibrosis ^(1,23,25).

El estudio más grande que se ha realizado respecto a la esteatosis hepática y el uso de la vitamina E se ha desarrollado en población no diabética en el estudio PIVENS, denominado "Pioglitazone versus vitamina E versus placebo for the treatment of non diabetic patients with non alcoholic steatohepatitis (PIVENS)", donde la terapia con vitamina E demostró una mejora significativa en la esteatosis, inflamación, embalonamiento de hepatocitos y resolución de esteatohepatitis en pacientes adultos con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) avanzada que no tenían diabetes o cirrosis ^(3,5,12,29).

La evidencia actualmente disponible apoya la teoría de que la vitamina se asocia a una mejora de la actividad histológica y la suplementación puede optimizar los niveles de aminotransferasa para los pacientes con EHNA, hepatocarcinoma; sin embargo, se requiere más ensayos clínicos bien diseñados y a gran escala para examinar el efecto terapéutico de la vitamina E para estos trastornos ^(9,16,21,22).

El objetivo general fue determinar la efectividad de la vitamina E sobre *scores* de fibrosis hepática, y como objetivos secundarios, evaluar la efectividad mediante la reducción de los niveles de transaminasas y severidad ecográfica en el tratamiento de la EHGNA en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Es una investigación de tipo analítica y cuasi experimental. Se trabajó con una muestra de 142 pacientes del consultorio externo del Hospital Dos De Mayo que aceptaron formar parte del estudio. La selección no fue aleatoria, sino por conveniencia, y fue aprobado por el comité de ética hospitalario.

Variables y mediciones

Dentro de las variables principales se incluyeron el uso de vitamina E 400 UI como variable independiente; como variable dependiente, la efectividad del tratamiento evaluado mediante la disminución en el puntaje de fibrosis hepática usando el valor del "NAFLD score" y la disminución del nivel de transaminasas, así como el grado de esteatosis de acuerdo con la ecografía hepática.

En los criterios de inclusión se tomó en consideración a pacientes con diagnóstico reciente de diabetes *mellitus*, definido por ser menor o igual a dos años, pacientes con diagnóstico de EHGNA y pacientes cuyas edades fluctúan entre 18 y 65 años.

En el caso de los criterios de exclusión, se determinó que no podrían participar en el estudio aquellos pacientes con fibrosis avanzada definido como NAFLD score $>0,675$ (F3: fibrosis avanzada-F4 cirrosis), pacientes con ERC estadio IV-V, pacientes con cirrosis hepática de etiología alcohólica, viral o autoinmune, o con alguna otra enfermedad hepática conocida diferente de esteatohepatitis no alcohólica, pacientes con diagnóstico de hepatitis C o B y, por último, aquellos pacientes con bajo régimen de tratamiento de insulino terapia intensiva. Además, se evaluó pacientes con diabetes *mellitus* tipo II de reciente diagnóstico, a quienes se les realizó pruebas de función hepática, y se determinó la formación de dos grupos, uno experimental y el otro de control.

Evaluación de la efectividad de la vitamina E en la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2 sin fibrosis avanzada

Los pacientes fueron sometidos a *score* de fibrosis hepática, ecografía y a la medición de las concentraciones de TGP al inicio del estudio y a los seis meses.

Análisis estadístico

En la presente investigación se procedió a registrar la información haciendo uso del programa Microsoft Excel, posteriormente, se procedió a codificar y generar una base de datos haciendo uso del paquete estadístico SPSS v. 23, a fin de consolidar la información recogida de la ejecución del instrumento de investigación. El análisis estadístico fue realizado preliminarmente mediante un análisis descriptivo univariado, basado en la obtención de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central (promedio) y medidas de dispersión (varianza y desviación estándar), así como gráficos de barras y figuras.

Dentro de la estrategia para el contraste de la hipótesis planteada en la investigación, se realizó un análisis a nivel inferencial, se consideró que el tratamiento con vitamina E fue efectivo si lograba una reducción significativa del puntaje de fibrosis hepática y/o una reducción de 30 % de los niveles de transaminasas glutámico pirúvica y/o consiguiera la disminución de la severidad ecográfica de la esteatosis hepática luego de 6 meses de tratamiento. Para comparar las concentraciones de TGP y *score* de fibrosis se empleó la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas, de igual forma para comparar los cambios en el patrón ecográfico al 95 % de confianza.

Consideraciones éticas

El desarrollo del presente estudio contó con la aprobación del Comité de Ética, el Área de Docencia y Apoyo en la Investigación del Hospital Nacional Dos de Mayo, además del compromiso del autor como personal de la institución. Todos los pacientes que formaron parte del estudio accedieron voluntariamente a participar y fueron orientados respecto a su naturaleza, para lo cual contaron con un consentimiento informado por escrito.

El comité de ética consideró que para la aprobación del estudio, por ser cuasi experimental, estar basado en opciones de tratamiento estandarizadas en pacientes con diabetes y no estar probándose el uso de un nuevo fármaco ni una dosis nueva, no era necesaria su inscripción como parte de un ensayo clínico en el Instituto Nacional de Salud (INS) para su realización.

RESULTADOS

Variación en puntaje de NALFD score

Con relación a este objetivo general, se trataba de pacientes que se encontraban dentro del espectro de la enfermedad por hígado graso no alcohólico con bajo riesgo probable de tener fibrosis avanzada, es decir, en estadios iniciales de la EHGNA, en quienes, de acuerdo con las pruebas de U de Mann-Whitney y test de Wilcoxon, se puede apreciar, en el grupo experimental, una disminución del puntaje NAFLD score en forma significativa respecto al control (Figura 1, Tabla 1).

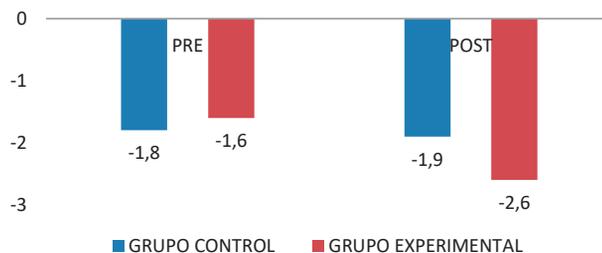


Figura 1. Variación NALFD score

Tabla 1. Diferencia de medias de puntaje NAFLD score

| Variación de puntaje NAFLD SCORE G.E. vs. G.C. | |
|---|--------|
| U de Mann-Whitney | 461,5 |
| W de Wilcoxon | 1637,5 |
| Z | -4,179 |
| p | 0,000 |

Nota: **p*-valor < 0,05 "significativo".

Interpretación

<-1,455: predictor de ausencia de fibrosis significativa (F0-F2 fibrosis)

≤-1,455 a ≤0,675: puntuación indeterminada

>0,675: predictor de presencia de fibrosis significativa (F3: fibrosis avanzada-F4 cirrosis)

De acuerdo con uno de los objetivos secundarios respecto a la efectividad de la vitamina E con relación al nivel de transaminasas, se observa que las transaminasas del grupo control al inicio del estudio tuvo un valor promedio de 67,75 comparado con 69,15 del grupo experimental; asimismo, a los 6 meses las transaminasas tuvieron un valor promedio de 66,62 comparado con un 38,70 del grupo experimental. Por tanto, se observó que en los pacientes hubo una reducción de las transaminasas debido al uso de la vitamina E.

Al realizar la prueba de Wilcoxon para determinar diferencia de medias del TGP dentro del grupo experimental se encuentra una distribución $Z = -7,287$ con un p -valor $< 0,05$, por lo que este valor evidencia que existe efectividad en el uso de la vitamina E en la reducción de las transaminasas en pacientes con EHGNA en diabéticos de diagnóstico reciente, al 95 % de confianza dentro del grupo experimental.

La prueba de rangos de U Mann Whitney se distribuye mediante $Z = -7,347$ con un valor $p = 0,00$ al comparar el grupo experimental y el grupo control al 95 % de confianza, por lo que este valor evidencia que existe efectividad en el uso de la vitamina E en la reducción de las

transaminasas al comparar las diferencias en la variación del nivel de transaminasas entre el grupo experimental y el grupo control en pacientes con EHGNA en diabéticos de diagnóstico reciente, al 95 % de confianza.

Diferencia de medias del TGP

En relación con el segundo objetivo específico se observa que los resultados de las ecografías en la evaluación inicial y final en el grupo experimental presentan diferencias con una distribución $Z = -4,727$ y $p < 0,05$ al 95 % de confianza (Figura 2). Asimismo, en el grupo control no se encontraron diferencias significativas. Se realizó la prueba de Wilcoxon para muestras independientes y se tomó como variable independiente la severidad ecográfica y la variación mediante el valor z como variable dependiente (Tabla 2).

Entonces, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula en el grupo experimental, por lo que se considera que los resultados de la ecografía en la evaluación inicial y final del grupo experimental presentan diferencias significativas con una menor severidad ecográfica asociada al uso de la vitamina E.

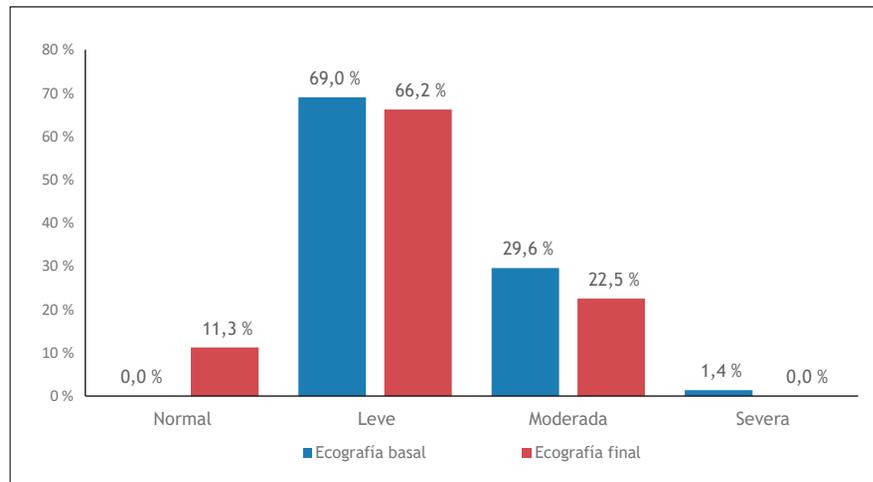


Figura 2. Comparación ecográfica basal y final en grupo experimental

Tabla 2. Estadísticos de prueba del resultado de la ecografía

| Grupo | | Ecografía final- ecografía basal |
|--------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Control | Z | 0,000 |
| | Sig. asintótica (bilateral) | 1,000 |
| Experimental | Z | -4,727 |
| | Valor p | 0,001 |

Evaluación de la efectividad de la vitamina E en la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2 sin fibrosis avanzada

Análisis de variables confusoras

Se determinó mediante un análisis de variables confusoras a través de un modelo de regresión para determinar si las variables tales como edad, IMC, variación del peso, creatinina, urea, albúmina, nivel de Hba1c y colesterol influyen de forma significativa en los niveles de transaminasas y puntaje de NAFLD score.

Para explicar la influencia de las variables independientes en el TGP, se utilizó un modelo de regresión lineal, al 95 % de confianza, el cual requiere del cumplimiento del supuesto de análisis de varianza y la prueba t de Student (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de regresión lineal

| Modelo | Coeficientes no estandarizados | | Coeficientes estandarizados | | |
|------------------------|--------------------------------|----------------|-----------------------------|--------|-------|
| | B | Error estándar | Beta | t | Sig. |
| (Constante) | -83,547 | 39,950 | | -2,091 | 0,041 |
| Edad | 0,245 | 0,218 | 0,138 | 1,121 | 0,266 |
| IMC | -0,288 | 0,374 | -0,118 | -0,772 | 0,443 |
| Variación del peso | 0,354 | 0,176 | 0,316 | 2,013 | 0,048 |
| Creatinina | 23,464 | 22,384 | 0,128 | 1,048 | 0,299 |
| Hba1c | 4,024 | 2,607 | 0,191 | 1,543 | 0,128 |
| Colesterol | 0,034 | 0,045 | 0,096 | 0,766 | 0,447 |
| Albúmina | 8,502 | 4,704 | 0,223 | 1,808 | 0,076 |
| Puntaje de NAFLD score | 0,151 | 0,241 | 0,076 | 0,627 | 0,533 |

Variable dependiente: TGP

*p-valor < 0,05 "significativo"

Asimismo, se evaluó el coeficiente de determinación para medir la proporción de variabilidad respecto a la variable de score de fibrosis en relación con el modelo establecido. Se obtuvo un nivel de coeficiente de determinación de 0,191 (19,1 %), es decir que este modelo de variables confusoras solo explica la variación de la variable dependiente en 19,1 %. Generalmente, al estar por debajo de 60 %, se puede concluir que no hay una mayor influencia en la variable dependiente al 95 % de nivel de confianza. Por tanto, se observa que el nivel de score de fibrosis no es explicado significativamente por las variables independientes (confusoras incluidas en el modelo) al 95 % de confianza.

DISCUSIÓN

En este estudio se tomó como parámetro de referencia la medición de la variación en los niveles de transaminasas y en los patrones ecográficos mediante la suplementación con vitamina E de 400 UI por vía oral durante 6 meses que duró el estudio, dosis que fueron efectivas en lograr dicho objetivo general.

Respecto al primer objetivo específico en relación con el uso de la vitamina E y la variación en los niveles de score de fibrosis, se consideró efectivo la respuesta al tratamiento por haberse encontrado diferencias significativas mediante las pruebas estadísticas respectivas.

La respuesta bioquímica respecto a la dosis y tiempo de seguimiento a la suplementación se condice con estudios previos, en los cuales se ha visto mejoría en parámetros hepáticos y hallazgos histológicos en un lapso que oscila entre 4 a 96 semanas y a dosis entre 100-1200 IU/d con similar eficacia ^(5,7,8).

Respecto a la efectividad en cuanto a la variación en parámetros ecográficos, se encontró que fue efectiva la suplementación con vitamina E.

Lo que sí se ha reportado es que, cuando se utiliza con los factores de riesgo clínicos apropiados, el cálculo del score de fibrosis es útil para valorar el grado de fibrosis avanzada.

Asimismo, la ecografía sería útil para valorar, por ende, los estadios iniciales de la enfermedad por hígado graso no alcohólico ⁽¹⁰⁾. A pesar de la capacidad del ultrasonido en la detección de la esteatosis hepática moderada, no puede substituir la biopsia del hígado en la evaluación del grado de fibrosis ni puede diferenciar esteatohepatitis de esteatosis ⁽¹⁵⁾.

Estos resultados son similares en otros estudios, como el de Vajro, que encontró una disminución del grado de esteatosis en un periodo breve de 5 semanas en población no diabética de edad pediátrica a una dosis de 400 mg. Resultados similares fueron reportados por Yakaryilmaz,

quien encontró una disminución en el grado de esteatosis a una dosis de 800 mg en un periodo de 24 semanas ^(10,16).

En el estudio PIVENS, que es el estudio multicéntrico con mayor nivel de evidencia en población no diabética, se corroboró una disminución del grado de esteatosis en un periodo de 24 semanas, pero a una dosis más baja de 800 UI ^(6,18,26,30).

Una de las fortalezas del presente estudio fue que se realizó en población diabética de reciente inicio, a diferencia de los estudios a gran escala, como el estudio PIVENS, en adultos, o TONIC, en población pediátrica, realizados en población no diabética y que no tenían cirrosis, en los cuales ya se había descrito efectividad en el uso de la vitamina E en parámetros de función hepática como niveles de transaminasas y hallazgos histopatológicos ^(12,15,17,20).

Otro aspecto relevante, determinado mediante las pruebas de correlación, consistió en que el resultado logrado, fundamentalmente en la disminución de la severidad de la esteatosis por ecografía y en la reducción en el score de fibrosis avanzada así como los niveles de transaminasas, fue un efecto independiente de la variación en el IMC, nivel de hemoglobina glicosilada, perfil de lípidos, edad o dosis de tratamiento con metformina como parte de su medicación habitual tomando en cuenta que existen reportes en nuestro medio de estudios observacionales que han evaluado que la hipertrigliceridemia y mayor nivel de hemoglobina glicosilada se relacionan con una mayor frecuencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes diabéticos tipo 2 con diagnóstico reciente ^(11,28).

Una limitación de este estudio fue no contar con estudios por imágenes que permitan diferenciar esteatosis de esteatohepatitis. Por el alto costo en nuestro medio no se pudo realizar una elastosonografía de transición (fibroscan) como método de valoración de fibrosis, lo cual es muy útil en pacientes con sospecha de tener una fibrosis aún incipiente.

Otra limitación del estudio, como ya se mencionó, fue que no se pudo determinar si hubo variaciones en los hallazgos histológicos. Para sobrellevar esa limitación se realizó el uso de paneles predictivos clínicos de fibrosis significativa mediante el NAFLD score ⁽²⁾.

En resumen, en base a este estudio y otros, la evidencia actualmente disponible apoya la teoría de que la vitamina E puede reducir la fibrosis en aquellos sin fibrosis avanzada mediante la puntuación de score (NAFLD score), niveles de aminotransferasas, así como otros parámetros de función hepática como el grado de esteatosis. Cabe resaltar que uno de los aportes del presente estudio consiste en haber involucrado población

diabética que no cuenta con fibrosis significativa en quienes un diagnóstico precoz e intervención oportuna puede revertir o enlentecer el proceso ^(6,7,9,19).

En conclusión, en este estudio se determinó que existe efectividad en el uso de la vitamina E de 400 UI por vía oral durante 6 meses para evitar la progresión de la fibrosis, etapa evaluada mediante el NALFD score en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico con EHGNA sin fibrosis significativa tras 6 meses de seguimiento.

Por otro lado, se encontró una disminución en los niveles de transaminasas tras 6 meses de seguimiento en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico con EHGNA sin fibrosis significativa. Asimismo, se encontró que existe efectividad en el uso de la vitamina E de 400 UI en parámetros de función hepática como mejora de la valoración de esteatosis por ecografía tras 6 meses de seguimiento en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico con EHGNA sin fibrosis significativa. Además, la vitamina E en el grupo de pacientes estudiados fue efectiva en mejorar parámetros de función hepática luego de 6 meses de tratamiento en forma independiente del IMC del paciente y del nivel de control glucémico.

Por tanto, se podría considerar la suplementación con vitamina E como parte de una intervención precoz en pacientes diabéticos con enfermedad por EHGNA de reciente inicio sin fibrosis significativa. No obstante, aún son necesarios más ensayos clínicos bien diseñados y a gran escala para examinar el efecto terapéutico de la vitamina E para estos trastornos a nivel histológico.

Contribuciones de los autores: GMM participó en la conceptualización, investigación, metodología, recursos y redacción del borrador original.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por el autor.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci.* 2011; 4(2): 158-70.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002; 346(16): 1221-31.
3. Arun J, Sanyal. «Estudio sobre uso de vitamina E y pioglitazona vs. placebo en esteatohepatitis no alcohólica.» *N Engl J Med.*, 2010: 1684.
4. Dyson J, Day C. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2014; 32: 597-604.
5. Del Ben M, Polimeni L, Baratta F, Pastori D, Loffredo L, Angelico F. Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty

Evaluación de la efectividad de la vitamina E en la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2 sin fibrosis avanzada

- liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(26): 8341-50.
- Hannah WN Jr, Harrison SA. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(5): 1365-74.
 - Hong-Fang Ji, Sun Y, Shen L. Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase levels in patients with NAFLD, NASH and CHC: results from a meta-analysis. *Nutrition.* 2014; 30(9): 986-91.
 - Ji HF, Shen L. On the mechanism of action of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2011; 53(3): 1067.
 - Ji HF, Sun Y, Shen L. «Efecto de la suplementación de vitamina E en los niveles de transaminasas en pacientes con hígado graso no alcohólico, NASH, y CHC: Los resultados de un metaanálisis.» *Nutrition.* 2014; 991.
 - Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zmic I, Stanic M, Poropat G, Stimac D, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 4835-45.
 - Manrique GM. Parámetros metabólicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y diabetes tipo 2 controlados versus no controlados. *Rev Gastroenterol Perú.* 2016; 36(4): 336-9.
 - Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2(12): 1107-15.
 - Sumida Y, Naito Y, Tanka S, Saki K, Inada Y, Taketani H, et al. Long-term (C 2 year) efficacy of vitamin E for non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology.* 2013; 60: 1445-50.
 - Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38(1): 48-55.
 - Lavine JE, Schwimmer JB, Natta MLV, 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(16): 1659-68.
 - Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E, et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study. *Inter Med J.* 2007; 37: 229-35.
 - Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015; 313(22): 2263-73.
 - Amanullah I, Khan YH, Anwar I, Gulzar A, Mallhi TH, Raja AA. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgrad Med J.* 2019; 95(1129): 601-11.
 - Sumida Y, Yoneda M, Seko Y, Takahashi H, Hara N, Fujii H, et al. Role of vitamin E in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med.* 2021; 177: 391-403.
 - Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int.* 2017; 37(Suppl. 1):97-103.
 - Banini BA, Sanyal AJ. Current and future pharmacologic treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017; 33(3): 134-41.
 - Issa D, Patel V, Sanyal AJ. Future therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2018; 38(Suppl. 1): 56-63.
 - Perumpail BJ, Li AA, John N, Sallam S, Shah ND, Kwong W, et al. The Role of vitamin E in the treatment of NAFLD. *Diseases.* 2018; 6(4): 86.
 - Pacana T, Sanyal AJ. Vitamin E and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012; 15(6): 641-8.
 - Nagashimada M, Ota T. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life.* 2019; 71(4): 516-22.
 - Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ.* 2021; 372: m4747.
 - Athyros VG, Polyzos SA, Kountouras J, Katsiki N, Anagnostis P, Doulas M, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus; New Kids on the Block. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020; 18(2): 172-81.
 - Blazina I, Selph S. Diabetes drugs for nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Syst Rev.* 2019; 8(1): 295.
 - Caldwell S. NASH Therapy: omega 3 supplementation, vitamin E, insulin sensitizers and statin drugs. *Clin Mol Hepatol.* 2017; 23(2): 103-8.
 - Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(13): 3777-85.

Correspondencia:

Gonzalo Francisco Miranda Manrique

Dirección: Avenida Salaverry 2180 dpto. 202. Lima, Perú.

Teléfono: +51 959655844

Correo electrónico: sith1685@hotmail.com

Recibido: 26 de junio de 2022

Evaluado: 26 de septiembre de 2022

Aprobado: 23 de noviembre de 2022

© La revista. Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.

 Licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Gonzalo Francisco Miranda Manrique  <https://orcid.org/0000-0003-0162-1952>