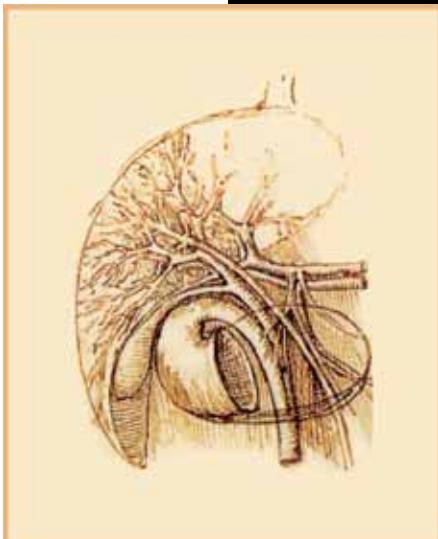


# Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica

## Conceptos Actuales

Raúl Carrillo Esper<sup>a</sup>, Jimena Muciño Bermejo<sup>b</sup>

Leonardo da Vinci



### Resumen

El hígado graso no alcohólico (HGNA) incluye dentro de su presentación evolutiva a la esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis y hepatocarcinoma. Se relaciona a obesidad, preferentemente abdominal, diabetes mellitus tipo II y síndrome metabólico (SM). En su fisiopatología están involucrados la sobrenutrición, vida sedentaria, factores genéticos y resistencia a la insulina. Su prevalencia es del 17 al 33%. La EHNA se presenta en el 30% de estos casos, de los cuales un 20 a 25% evoluciona a hepatocarcinoma. El HGNA es una de las causas más frecuentes de alteraciones en las pruebas de función hepática en pacientes asintomáticos. En su fase inicial, se caracteriza por malestar abdominal, fatiga, elevación de alanin aminotransferasa (AAT), gammaglutamil transpeptidasa (GGT), hepatomegalia, e hiperecogenicidad hepática en el ultrasonido. No es una enfermedad benigna, ya que el 32% de los enfermos progresan a fibrosis, el 20% a cirrosis y el riesgo de muerte relacionada

a disfunción hepática es del 12% a 10 años. Las alternativas terapéuticas están dirigidas a modificar el estilo de vida, la dieta y el empleo de medicamentos, que en conjunto impactan en la fisiopatología de la enfermedad, en especial en la resistencia a la insulina y SM.

**Palabras clave:** Hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico.

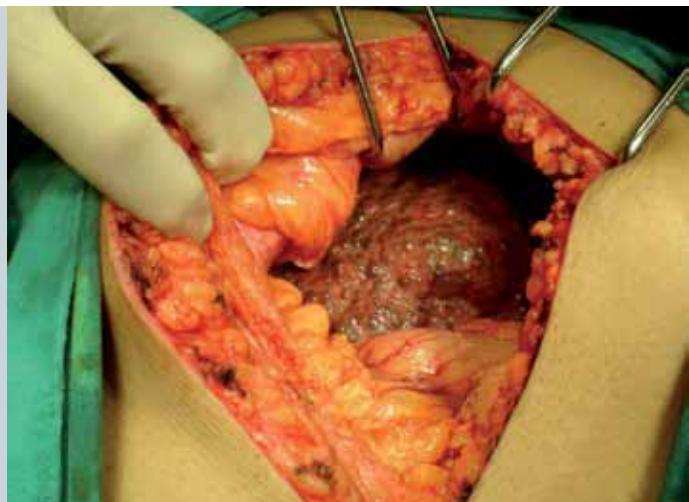
### Abstract

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) includes hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), cirrhosis, and hepatocellular carcinoma in its clinical presentation and evolution. It is related to obesity, especially abdominal, type 2 diabetes mellitus, and Metabolic Syndrome (SM). Overnutrition, sedentarism, genetic factors, and insulin resistance have been involved in its physiopathology. The prevalence of NAFLD ranges from 17 to 33%. NASH is present in 30% of these cases, 20 to 25% of which become hepatocellular carcinoma. NAFLD is one of the most frequent causes of alterations in hepatic function tests in asymptomatic patients. In its early stage, its main features are abdominal discomfort, fatigue, alanine-aminotransferase (ALAT) increase, gammaglutamyl transpeptidase (GGT), hepatomegaly, and hepatic hyperechogenicity on ultrasound scan. It is not a benign disease, since 32% of patients develop fibrosis, 20% fibrosis,

<sup>a</sup>Jefe del Servicio de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur

<sup>b</sup>Médico Residente de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur

El hígado graso no alcohólico (HGNA) incluye dentro de su presentación evolutiva a la esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis y hepatocarcinoma. Se relaciona a obesidad, preferentemente abdominal, diabetes mellitus tipo II y síndrome metabólico (SM).



Unmedica

and death risk related to hepatic dysfunction is 12% at 10 years. Therapeutic alternatives aim at modifying the life style and diet, and also include the prescription of drugs, all this affects the disease physiopathology, especially insulin resistance and metabolic syndrome.

**Key Words:** *Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome.*

En 1980, Ludwig, acuñó el término esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) al describir una serie de 20 pacientes sin antecedente de ingesta de alcohol, con datos bioquímicos e histológicos compatibles con hepatitis alcohólica.<sup>1</sup>

Actualmente se reconoce a la esteatohepatitis como parte del espectro del hígado graso no alcohólico (HGNA) la hepatopatía crónica más prevalente en Estados Unidos y muchas partes del mundo.<sup>1</sup> El objetivo del presente trabajo es dar a conocer a la comunidad médica los conceptos más relevantes relacionados al HGNA.

## EPIDEMIOLOGÍA

Según el método diagnóstico, la frecuencia del HGNA es del 3 al 36.9% en población general. Es más prevalente en pacientes en la cuarta a sexta décadas de la vida, de género masculino, raza hispana o con síndrome metabólico (SM).<sup>1</sup> Un estudio multicéntrico que utilizó resonancia magnética para el diagnóstico de esteatosis, encontró una

prevalencia de 45% de población hispana, 33% de población aria, 24% de afroamericanos, 42% de hombres y 24% de mujeres<sup>2</sup> La incidencia de hígado graso en población adulta en la Ciudad de México es de 14%.<sup>2</sup>

En Estados Unidos, la tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición<sup>3</sup> reportó que 23% de la población general presentaba elevaciones de aminotransferasas sin causa aparente, y, probablemente, presenten HGNA. Los determinantes asociados a la elevación de aspartato aminotransferasa (ALT) fueron el sobrepeso y la obesidad central. En Japón,<sup>3</sup> un estudio de cohorte, que utilizó la elevación de aminotransferasas como marcador de HGNA estimó una incidencia en 3/1000 personas año, identificando al aumento de peso como evento precedente. Un estudio transversal que evaluaba por clínica, ultrasonido y laboratorio la presencia de HGNA y/o SM, encontró una prevalencia de 11.7% de la población adulta (18% hombres, 16.7 mujeres,  $p = 0.05$ ), 1.7% de las personas entre 7 y 18 años, y una prevalencia significativamente mayor en áreas urbanas (23%) que en rurales (12.9%). La glicemia en ayuno alterada, y/o dislipidemia combinada, fueron los factores más relacionados al desarrollo de HGNA.<sup>3</sup> Otro estudio transversal, realizado en población adulta<sup>3</sup> evaluó la presencia HGNA y/o SM mediante clínica, pruebas de función hepática y ultrasonografía; 35.2% presentaban HGNA, y 25.9% SM. Los niveles elevados de glucosa en ayuno, (102 ±

**Tabla 1.** Causas de hígado graso no alcohólico

Metabólicas <sup>73</sup>		Tóxicas <sup>73</sup>	
Congénitas	Adquiridas	Fármacos	Metales
Abetalipoproteinemia	Diabetes mellitus	I-Asparaginasa	Antimonio
Hepatoesteatosis familiar	Obesidad	Azacitidina	Bario
Galactosemia	Hiperlipidemia	Metotrexate	Cromo
Glucogenosis	Kwashiorkor	Azaserina	Fósforo
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Marasmo	Bleomicina	Talio
Homocistinuria	Ayuno prolongado	Puromicina	Uranio
Deficiencia sistémica de carnitina		Tetraciclinas	
Tirosinemia		Amiodarona	
Síndrome de Weber-Christian		Dicloroetileno	
Enfermedad de Wilson		Estrógenos	
		Orotato	
		Tamoxifeno	
		Glucocorticoides	
		Antirretrovirales	

38.8 mg/dl) colesterol total ( $231.9 \pm 37.2$  mg/dl) y lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD) ( $35 \pm 12$  mg/dl) en conjunto, se correlacionaban con la presencia de esteatosis hepática grado II-III.

De Lusong<sup>3</sup> reportó una prevalencia de HGNA de 12.2% en una población adulta en Filipinas. La población afectada tenía una edad promedio de 42.2 años; 71% eran mujeres, 60% provenían de áreas urbanas, 60% presentaban índice de masa corporal (IMC) mayor a 30, y 9% tenían sobrepeso.

Radu<sup>4</sup> investigó la prevalencia de HGNA/ EHNA mediante ultrasonografía (US) en pacientes hospitalizados por problemas gastrointestinales, sin historia de ingesta de alcohol, enfermedad de Wilson, cirugía gastrointestinal, enteropatía hepática, o ingesta de fármacos hepatotóxicos; encontró una prevalencia de EHNA de 20%, con una prevalencia de 32.7% entre aquellos pacientes con sobrepeso u obesidad ( $p > 0.001$ ).

De los pacientes con HGNA: 88.4% reportaron al menos un criterio de SM, 88.4% presentaban obesidad central, 68.87% tenían intolerancia a la glucosa/diabetes, 62.58% eran hipertensos,

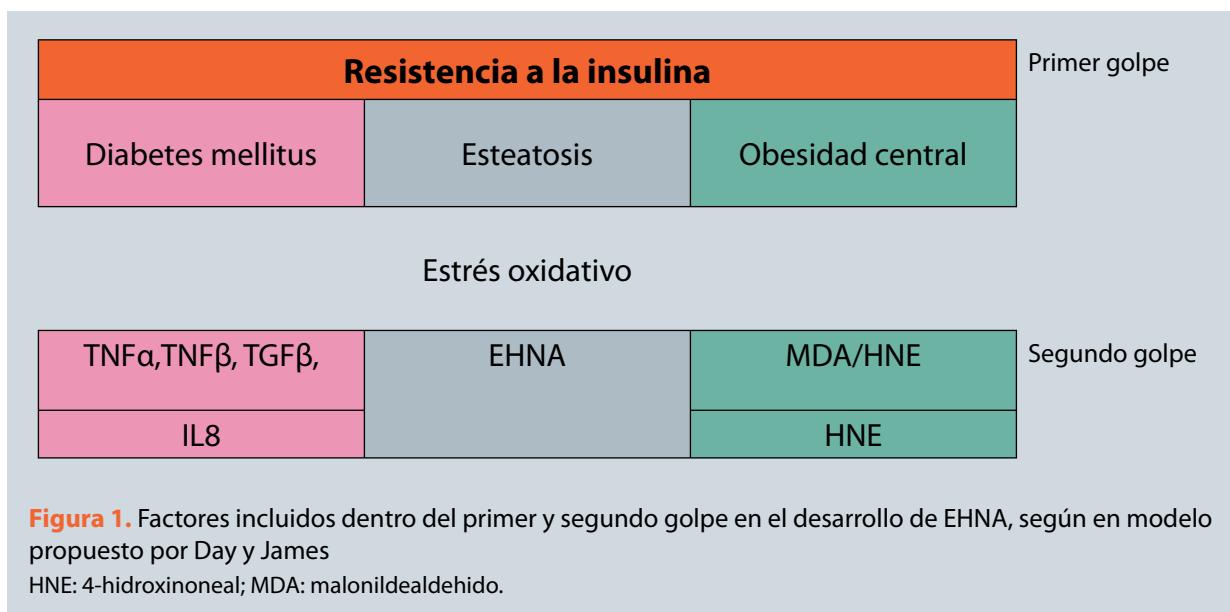
56.16%, con hipertrigliceridemia, 38.78% tenían concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) baja, 61.09% cumplían al menos 3 criterios de SM y 14.07% cumplían los 5 criterios.

En pacientes pediátricos, la esteatohepatitis se está convirtiendo en la principal causa de referencia a un especialista; 42% de los escolares mexicanos con sobrepeso/obesidad, tienen elevación de ALT. Durante la pubertad, se presenta resistencia fisiológica a la insulina que, en púberes obesos, puede desencadenar el desarrollo de diabetes mellitus (DM)2/ HGNA; 1/3 de los púberes obesos jamás recuperan la sensibilidad normal a la insulina.<sup>4</sup>

## ETIOLOGÍA

Las entidades asociadas a HGNA se enumeran en la **tabla 1**. Los componentes del SM (entre ellos, la obesidad) son factores de riesgo asociados a HGNA:

- 80% de los pacientes obesos presentan HGNA. En pacientes sometidos a cirugía bariátrica, la prevalencia por biopsia, es de 86% de esteatosis, 74% de fibrosis, 24% de EHNA y 2% de



- cirrosis. Existe una correlación entre el IMC y el grado de esteatosis, y la cantidad de grasa visceral e intrabdominal (marcadores de resistencia a la insulina) son mejores predictores de esteatosis hepática que la grasa corporal total.<sup>4</sup>
- En adultos con hiperlipidemia, 64% presentan elevación de enzimas hepáticas (47% ALT, 45% GGT), y 50% presentan cambios ultrasonográficos de EHNA. Existe una asociación entre la hipertrigliceridemia severa y/o la hiperlipidemia mixta con la aparición de HGNA por US. La hiperglicemia es un predictor de cambios ultrasonográficos de HGNA.<sup>4</sup>
  - 75% de los pacientes con HGNA presentan intolerancia a la glucosa y/o DM; ésta última podría ser un factor pronóstico de progresión a cirrosis y/o carcinoma hepatocelular (CHC).

También se ha documentado mayor incidencia de HGNA en otros escenarios que condicionan incremento del aporte hepático de ácidos grasos, como derivación biliopancreática, resección extensa del intestino delgado, cortocircuito gástrico, cortocircuito yeyunoileal, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulosis yeyunal con sobrecrecimiento bacteriano, anemia grave y nutrición parenteral total.

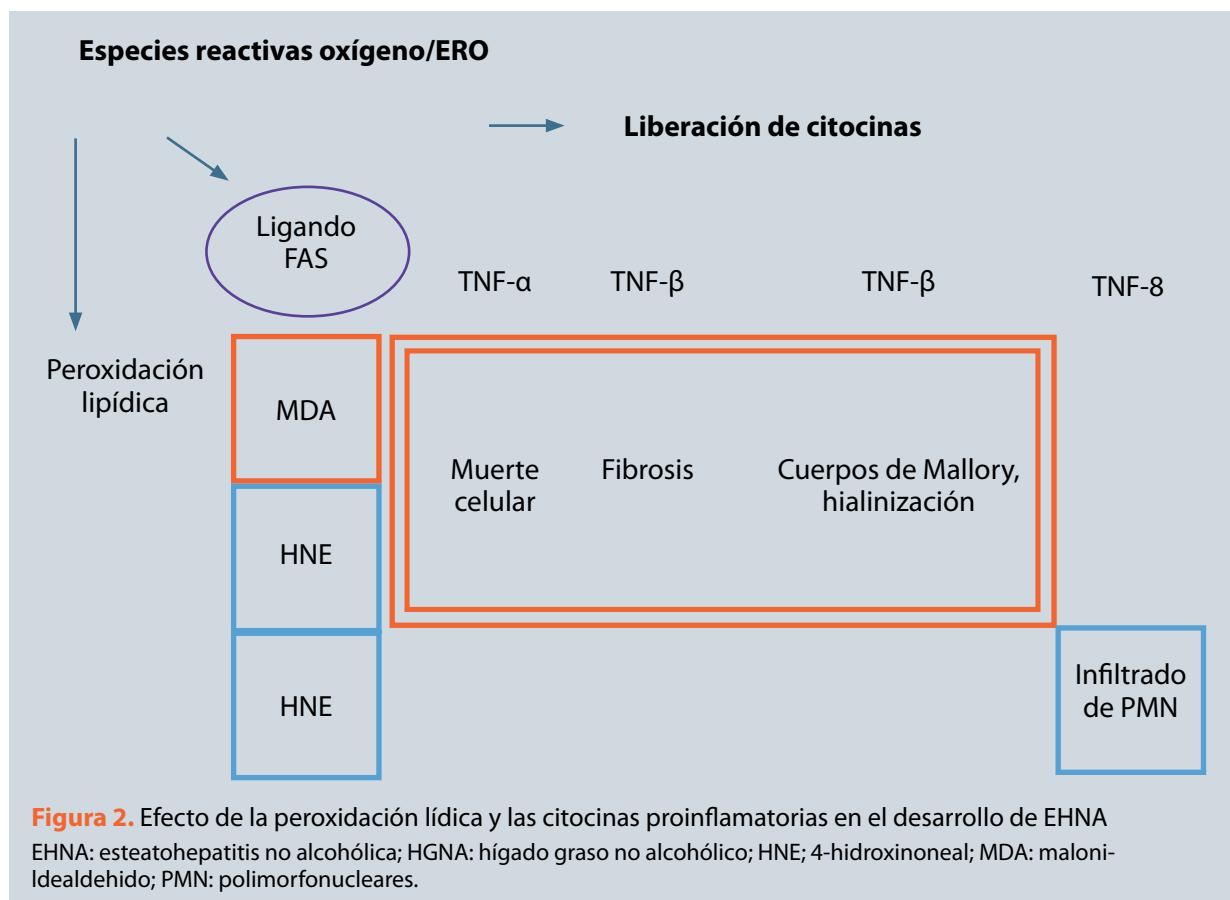
## FISIOPATOLOGÍA

Actualmente se emplea el modelo de “doble golpe” propuesto por Day y James. El primer golpe al hepatocito es la disregulación del metabolismo de los ácidos grasos, y el segundo está dado por alteraciones genéticas o ambientales que provocan inflamación, necrosis y activación de la cascada fibrogénica (**figura 1**).

En el hepatocito, los ácidos grasos libres (AGL) son oxidados en la mitocondria, esterificados a triglicéridos y convertidos en fosfolípidos y ésteres de colesterol, para ser secretados como lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD). Cuando los triglicéridos se acumulan en el hígado, aparece la esteatosis hepática, característica histológica distintiva del HGNA.

Al incrementar el aporte de AGL al hígado, estos actúan como ligandos para el factor de transcripción PPAR- $\alpha$ , y aumenta la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria, microsomas peroxisomas; los productos de la oxidación de AGL, (peróxido de hidrógeno, superóxido y peróxidos lipídicos) generan peroxidación lipídica y estrés oxidativo.

El estrés oxidativo genera disminución de 50% en la actividad enzimática de la cadena respiratoria incrementando la relación ADP/ATP, lo que la peroxidación lipídica. Algunos productos intermedios de la peroxidación lipídica (malonildealdehi-



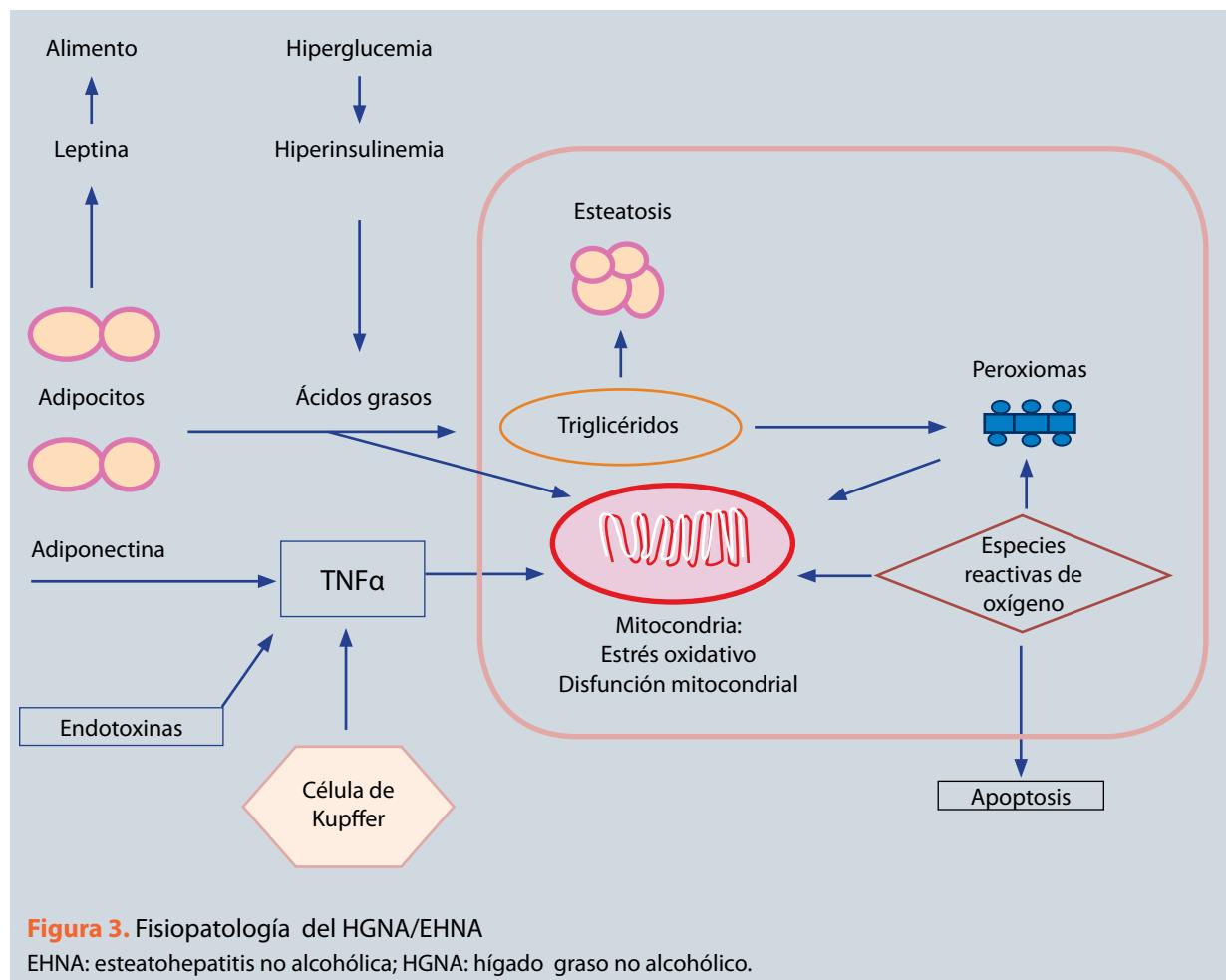
do y 4-hidroxinoneal) son quimiotácticos de neutrófilos, estimulan las células estelares hepáticas y aumentan la secreción del factor transformador de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), provocando inflamación y fibrosis (**figura 2**).

Los pacientes con HGNA presentan menor capacidad para generar antioxidantes y sistemas de depuración de especies reactivas de oxígeno (ERO). Además, tienen menor secreción de apo $\beta$  postprandial y defectos en la lipidación de esta lipoproteína, lo que aumenta su susceptibilidad a la hepatotoxicidad inducida por amiodarona o tetraciclina.

En situaciones de estrés biológico (exceso de lípidos, hipoxia, hiperinsulinemia), existe una respuesta del retículo endoplásmico que incluye activación de proteínas que causan resistencia a la insulina, apoptosis mediada por caspasa 4, inflamación mediada por el factor nuclear kB (NF- $\kappa$ B) y disfunción mitocondrial.

La deficiencia de ácido pantoténico, el consumo excesivo de alcohol y la deficiencia de coenzima A (que puede ocurrir por ácido valproico o aspirina) dan lugar a una beta oxidación deficiente de los AGL. La malnutrición proteica, la deficiencia de colina o abetalipoproteinemia generan defectos en la secreción o síntesis de LMBD.

La resistencia a la insulina incrementa la lipólisis periférica, síntesis de triglicéridos, y captación hepática de ácidos grasos.<sup>4</sup> En pacientes con EHNA, se ha documentado menor supresión de la producción de glucosa y ácidos grasos en respuesta a la insulina, independientemente del IMC o la grasa corporal total.<sup>5</sup> Al comparar el HGNA con los criterios ATP-III para SM, indicadores de SM, el HGNA tiene una sensibilidad de 73%, valor predictivo positivo de 81% y negativo de 87%.<sup>6</sup> La insulina puede tener efectos nocivos al hígado al generar estrés oxidativo, aumentar la expresión



**Figura 3.** Fisiopatología del HGNA/EHNA

EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; HGNA: hígado graso no alcohólico.

de una proteína lipogénica llamada SREBP (*sterol regulatory element-binding protein*) y estimular el desarrollo de tejido conectivo, en presencia de hiperglicemia.<sup>7</sup>

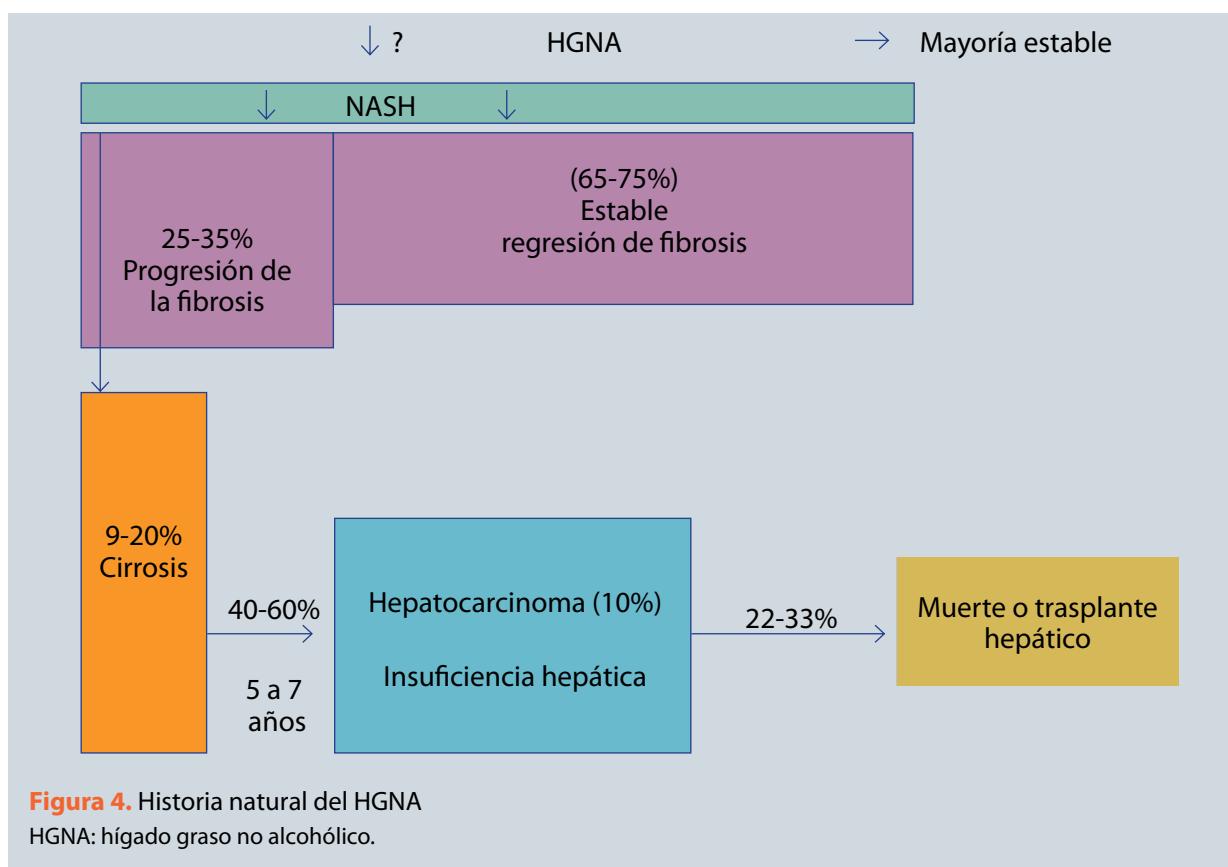
El tejido adiposo secreta hormonas y citocinas que modulan la resistencia a la insulina y cascada inflamatoria, en el HGNA.

1. La leptina condiciona resistencia a la insulina en los hepatocitos. Los modelos animales deficientes de leptina, presentan obesidad masiva, y no desarrollan fibrosis hepática ante un estímulo necroinflamatorio.<sup>8</sup>

En pacientes con HGNA y fibrosis existen niveles elevados de leptina, pero no hay una relación estadísticamente significativa entre el grado de fibrosis y los niveles de leptina al des-

cartar confusores como edad, género, índice de masa corporal, diabetes y resistencia a la insulina.<sup>9</sup> Los pacientes con HGNA, tienen altos niveles de leptina y bajos del receptor soluble a leptina, sugiriendo resistencia a la leptina.<sup>10</sup>

2. La adiponectina,<sup>11</sup> disminuye la producción hepática de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y ejerce efectos antagónicos en los receptores tisulares del mismo. La administración de adiponectina inhibe la producción hepática de glucosa y favorece la disminución de los niveles plasmáticos de ácidos grasos y su betaoxidación en músculo. Los niveles de adiponectina son significativamente menores en pacientes con HGNA, y existe una correlación inversa entre niveles de adiponectina y resistencia a la insulina.<sup>12</sup>

**Figura 4.** Historia natural del HGNA

HGNA: hígado graso no alcohólico.

3. El TNF $\alpha$  es una citocina proinflamatoria relacionada a la resistencia a la insulina; se encuentra elevada en pacientes con EHNA,<sup>13</sup> pero tiene menor correlación con el desarrollo de EHNA que la hipoadiponectinemia.<sup>14</sup>
4. La resistina,<sup>15</sup> proteína sintetizada en el tejido adiposo y macrófagos,<sup>16</sup> se ha relacionado a la resistencia a la insulina y exacerbación de la respuesta inflamatoria. Se encuentra elevada en pacientes con HGNA, y sus niveles se correlacionan con el grado histológico de esteatohepatitis.<sup>17</sup>

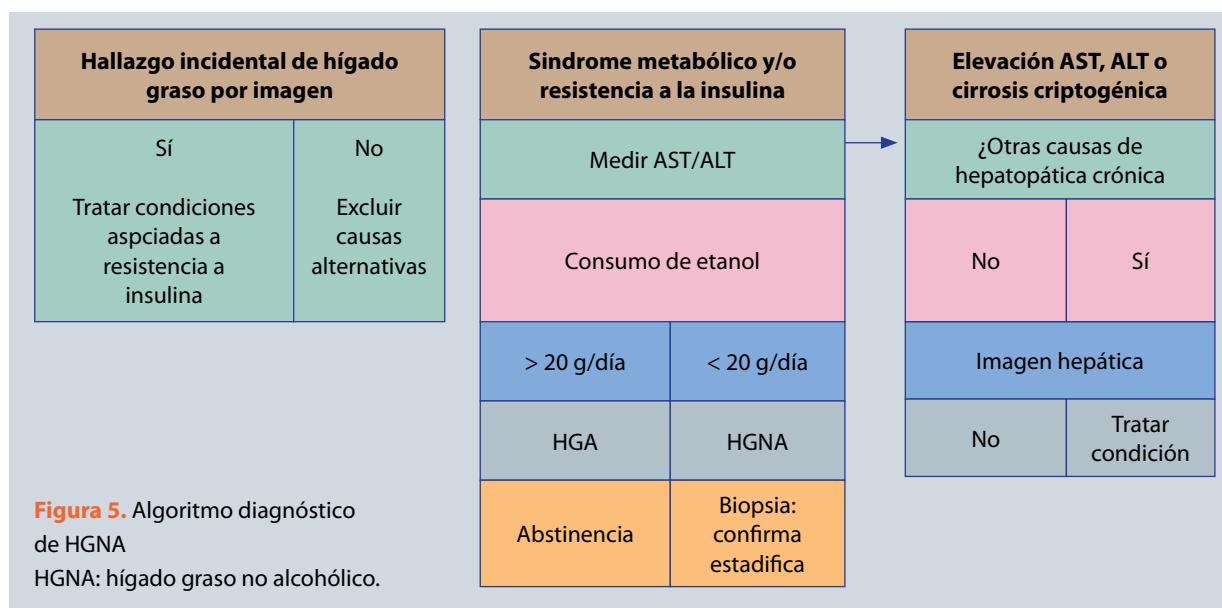
El angiotensinógeno II probablemente juega un papel importante en la fisiopatología de HGNA, ya que sus antagonistas mejoran las pruebas de función hepática y atenúan la fibrosis en modelos experimentales.<sup>14</sup>

Hasta 30% de los pacientes con HGNA tienen altos niveles séricos de ferritina, y se ha encontrado

asociación entre la hiperferritinemia y resistencia a la insulina, así como los niveles de hierro hepático con el grado de fibrosis,<sup>18</sup> pero no se ha demostrado correlación entre los niveles de hierro y la mortalidad, o progresión a cirrosis en pacientes con EHNA. En pacientes con EHNA, hay una mayor prevalencia de heterocigocidad para la mutación responsable de la hemocromatosis, pero la homocigocidad no incrementa el riesgo de HGNA.<sup>19</sup>

Los pacientes con EHNA tienen sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado en comparación con individuos controles, lo que contribuye al desarrollo de esteatohepatitis debido a la capacidad de las bacterias y levaduras para generar etanol y acetaldehído, desconjugación de sales biliares, inactivación de lipotropos hepáticos, incluyendo colina, y liberación de citocinas (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8) mediada por endotoxinas y lipopolisacárido.

En pacientes con EHNA, el desarrollo de fibrosis perisinusoidal es consecuencia de un proceso in-



flamatorio crónico que activa a las células estelares hepáticas. Los mecanismos de activación de esas células incluyen aumento en la producción hepática de factor transformador de crecimiento beta (TGF- $\alpha$ ) en respuesta a los productos de peroxidación lipídica, liberación de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y TGF- $\alpha$ . También liberación de factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), una molécula profibrogénica, mediada por hiperinsulinemia, y aumento en la producción de TGF- $\alpha$  en las células de Kupffer y endotelio sinusoidal inducido por leptina.

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) la hipoxia crónica intermitente se relaciona con un aumento en los niveles hepáticos de peroxidación lipídica y citocinas proinflamatorias, inflamación lobular y fibrosis hepática (**figura 3**).

### HISTORIA NATURAL

La mayoría de los pacientes con esteatosis hepática permanecen estables. De los pacientes con esteatohepatitis 25 a 35% progresan a fibrosis, 65-75% permanecen estables o presentan regresión de la fibrosis y 9 a 20% progresan a cirrosis<sup>1</sup> (**figura 4**).

Se ha encontrado que hay una mayor incidencia de SM, obesidad, y DM2 en pacientes con cirrosis hepática criptogénica que en pacientes con cirrosis secundaria a virus de hepatitis C, alcohol o hepatitis autoinmune, probablemente estos casos de

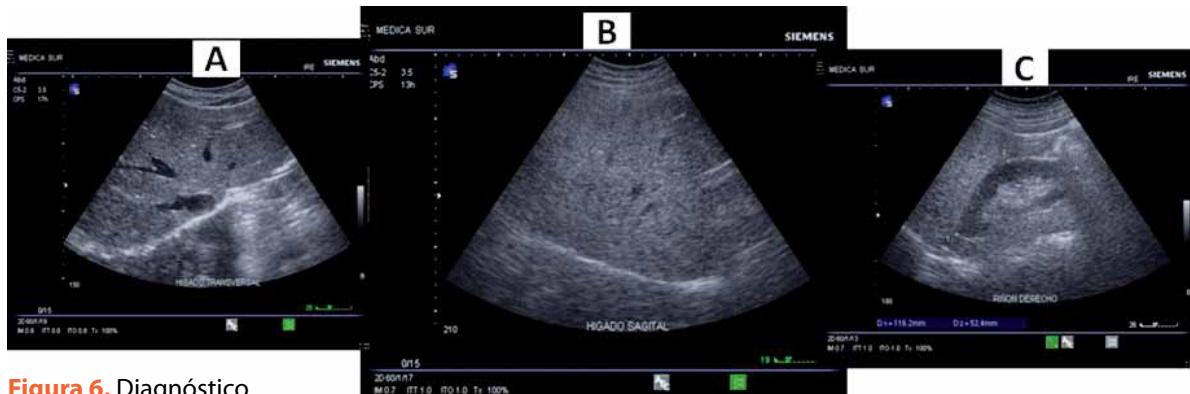
“cirrosis criptogénica” correspondan en realidad a estadios avanzados de HGNA.<sup>20</sup>

En los primeros 5 años tras el diagnóstico de cirrosis asociada a EHNA, 40% de los pacientes presentan complicaciones de cirrosis, y 62% lo harán en los primeros 7 años. Este curso clínico es similar al de los pacientes con cirrosis por VHC, pero con mayor mortalidad; 33% a 7 años, con una sobrevida de 9.3 meses tras el diagnóstico de cirrosis.<sup>21</sup>

No se ha establecido si el carcinoma hepatocelular (CHC) forma parte de los desenlaces posibles de la HGNA; se ha descrito una asociación entre EHNA y desarrollo de CHC. En pacientes con cirrosis no atribuible a alcohol o virus C, se ha reportado con mayor frecuencia componentes del SM sugerentes de EHNA (hipertrigliceridemia, diabetes), y valores normales de aminotransferasas.<sup>22</sup>

Se ha descrito que 10% de los pacientes con cirrosis relacionada a EHNA desarrollan CHC tras 7 años de seguimiento.<sup>30</sup> A mayor edad, menores concentraciones séricas de AST y menor índice de actividad histológica son factores de riesgo para el desarrollo de CHC en pacientes con EHNA con fibrosis avanzada.<sup>23</sup>

La población con HGNA tiene una sobrevida menor a la población sana; los factores de riesgo para progresión de la enfermedad/mortalidad incluyen alteraciones en la glucosa en ayuno, diabetes mellitus, mayor índice de masa corporal, y mayor edad.<sup>24,25</sup>



**Figura 6.** Diagnóstico ultrasonográfico de la esteatohepatitis no alcohólica. A) Hígado de características ultrasonográficas normales. B y C) Patrón ultrasonográfico de la EHNA caracterizado por aumento de la ecogenicidad en relación al riñón derecho

Independientemente de la progresión de la enfermedad hepática, los pacientes con HGNA tienen un mayor riesgo de otras complicaciones relacionadas con diferentes componentes del SM. Los pacientes con HGNA diagnosticado mediante ultrasonido aún con pruebas de función hepática con alteraciones mínimas tienen una mayor prevalencia de placas de aterosclerosis carotídea;<sup>26</sup> La presencia de HGNA es un factor predictor de riesgo de infarto agudo al miocardio, síndromes coronarios agudos, eventos cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular.<sup>27</sup>

Los factores que dificultan la caracterización de la evolución del HGNA son:

1. La biopsia hepática, estudio de elección para estadificación del HGNA que puede tener una diferencia de hasta un grado de fibrosis entre 2 muestras simultáneas de un mismo paciente en 41% de los casos.<sup>28</sup> En los estudios de biopsias pareadas, existe un sesgo de selección, un intervalo variable entre biopsias, falta de correlación con la progresión de los otros factores de riesgo metabólico, y cuentan con un periodo de seguimiento máximo de 5.6 años.<sup>28</sup>
2. Estudios no invasivos, como el ultrasonido, pueden aparecer normales en pacientes con grados mínimos de esteatosis.
3. Marcadores bioquímicos, como las pruebas de función hepática, pueden fluctuar con el tiempo, alterarse por motivos diferentes a HGNA o estar en parámetros normales en pacientes con esteatosis.<sup>29</sup>

## DIAGNÓSTICO

Entre 48-100% de los pacientes con HGNA permanecen asintomáticos, pero algunos pueden referir dolor leve en el cuadrante superior derecho, astenia y adinamia. La exploración física puede ser normal o encontrarse datos de hepatopatía crónica o hipertensión portal, dependiendo del estadio al momento del diagnóstico (**figura 5**).

Frecuentemente, el paciente con HGNA es diagnosticado a partir del hallazgo incidental de anomalías en estudios de laboratorio. Generalmente una elevación de 2 a 4 veces el límite superior normal de los niveles de ALT y AST, con o sin una relación AST/ALT menor a 1. La fosfatasa alcalina se encuentra ligeramente elevada en 30% de los pacientes, mientras que 25% presentan anticuerpos antinucleares positivos a títulos bajos (menores a 1:320), y entre 20 y 50% de los pacientes presentan niveles de ferritina elevados.<sup>10</sup>

El primer paso en la evaluación de un paciente en el que se sospecha HGNA es integrar una historia clínica completa, dirigida a encontrar ingesta de alcohol, factores de riesgo para VHC, factores asociados con el desarrollo de HGNA y exposición a agentes hepatotóxicos.

El ultrasonido, tiene una sensibilidad y especificidad para la detección de esteatosis moderada a severa



**Figura 7.** Características por resonancia magnética de la esteatohepatitis no alcohólica. Nótese que el hígado (H) es hipointenso en relación al bazo (B)

de 89 y 93%.<sup>30</sup> La sensibilidad de este método disminuye conforme el IMC del paciente aumenta, y es óptima cuando el porcentaje de esteatosis hepática es de por lo menos 30%.<sup>31</sup> La esteatosis aparece hiperecóica en relación al riñón derecho o el bazo. El grado de esteatosis se basa en la evaluación de la ecogenicidad: grado 0, ecogenicidad normal; grado 1, aumento ligero y difuso de la ecogenicidad del parénquima hepático, con visualización del diafragma y los bordes de la vasculatura hepática; grado 3, aumento marcado de la ecogenicidad con pobre visualización de los bordes de los vasos intrahepáticos. El ultrasonido no es útil para identificar la esteatohepatitis o el grado de fibrosis<sup>3</sup> (**figura 6**).

La tomografía no contrastada puede detectar y cuantificar el grado de esteatosis; en ella, la escala de grises refleja el grado de radiación absorbida, y se expresa en unidades Hounsfield (HU). La diferencia en HU medida entre el hígado y el bazo correlaciona con el número de hepatocitos con infiltración grasa. Para una esteatosis de 33%, la sensibilidad es de 82-93%, con una especificidad del 100%.

El mejor método de imagen para detectar y cuantificar el grado de esteatosis es la resonancia magnética (RM) (**figura 7**). Su sensibilidad y especificidad

para el diagnóstico de esteatosis hepática es de 100 y 92.3%. Normalmente, en la fase T1 el hígado se observa hiperintenso en relación al bazo, pero un aumento en el contenido de grasa hace que la imagen del hígado se vea menos intensa. Cuando el hígado y el bazo presentan intensidades iguales, se habla de esteatosis leve, y cuando el hígado es menos intenso que el bazo, de esteatosis moderada/severa. Es posible, además, dar un valor cuantitativo al grado de esteatosis, promediando la esteatosis medida en cada una de las zonas hepáticas afectadas, y detectar zonas de esteatosis según la concentración de triglicéridos calculada por espectroscopía.

La elastografía (FibroScan), método no invasivo de detección de fibrosis, se desarrolla en 3 fases:

1. Se aplica un impulso mecánico a la superficie cutánea mediante un transductor.
2. Se propaga de una onda elástica cuya velocidad de propagación es inversamente proporcional al grado de fibrosis.
3. Se calcula el grado de fibrosis con base en la velocidad de propagación de ondas registrada. La variación interobservador es mínima, y se ha reportado un coeficiente de correlación intraclase de 0.984.<sup>32</sup>

El FibroScan tiene una correlación estrecha con los hallazgos histológicos en pacientes con hepatopatía crónica por HVC, HBV, coinfección HIV-HCV, hepatitis autoinmune, y HGNA,<sup>33,39</sup> y diferentes puntos de corte correlacionan con la existencia de várices esofágicas grado 2/3, cirrosis Child-Pugh B y ascitis,<sup>34</sup> pero su sensibilidad disminuye en pacientes con IMC mayor a 28.<sup>35</sup>

Existen 2 tipos de biomarcadores de fibrosis hepática:

**Tipo 1:** Reflejan la actividad fibrogénica o fibrolítica; se subclasifican en marcadores de:

- Daño hepatocelular (ALT, AST, GGT).
- Inflamación (alfa2 microglobulina, haptoglobina, citocinas).

**Tabla 2.** Biomarcadores de fibrosis hepática

Tipo 145-49		Tipo 244-47	
Marcador	Características	Marcador (parámetros)	Sensibilidad/ especificidad (%) Población estudiada
Propéptido N-terminal de procolágena III (P <sub>III</sub> NP)	Sensibilidad: 76-78% Especificidad: 71-81%	Índice PGAA (Tiempo de protrombina, GGT, apolipoproteína A1, a2 microglobulina)	79/89% (Hepatopatía alcohólica)
Ácido hialurónico Factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF/CCN2)	Sensibilidad: 100-84% Especificidad: 89-85% Secreción dependiente de TGF-β Marcador de fibrogénesis, Disminuye la cirrosis ya establecida	Índice PGA (Tiempo de protrombina, GGT, Apolipoproteína A1)	91/81% (Población mixta)
Factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF/CCN2)	HCV: Sensibilidad/especificidad: 80%  Hepatopatía alcohólica: Sensibilidad/especificidad: 51/88%	Fibrotest (Fibro-Score) (Haptoglobina, a2-macroglobulina, apolipoproteína A1, GGT, bilirrubina)	75/85% (HCV/HBV) Sensibilidad hasta 98% Valor predictivo negativo hasta 90% (EHNA)
YKL-40 (Condrex) Factor de crecimiento de fibroblastos	Predice hipertensión portal	EHNA-Test (edad, género, estatura, peso, triglicéridos, colesterol, a2 macroglobulina, GGT, ALT, AST, apolipoproteína A1, haptoglobina, y bilirrubina total)	88/50% VPP 74%, VPN 72%. (EHNA)
Xilosiltransferasa	Marcador de necrosis, no de fibrogénesis	Panel europeo de fibrosis hepática (Hialuronato, P <sub>III</sub> -NP, inhibidor tisular de metaloproteinasa 1)	905/50% (EHNA)
TGF-β	Misma familia de la proteína C reactiva, sus concentraciones correlacionan con el grado de fibrosis y actividad necroinflamatoria	FibroMeter (Edad, glucosa, AST, ALT, ferritina, plaquetas, peso)	81/84% (población mixta)
Secreción dependiente de TGF-β		Test fibrométrico (Cuenta plaquetaria, índice de protrombina, AST, a2-macroglobulina, hialuronano, urea, edad)	
		Escala BAAT (Presencia de IMC 28 kg/m <sup>2</sup> , edad ≥ 50 años, ALT ≥ 2x límite superior normal.4 triglicéridos ≥ 1.7 mmol/l)	

- Fibrogénesis (citocinas fibrogénicas, factores estimuladores de colonias).
- Recambio de matriz extracelular (hialuronano, fragmentos de colágena, metaloproteasas, laminina).<sup>43</sup>

**Tipo 2:** Algoritmos multiparamétricos que evalúan el grado de depósito de tejido conectivo; La mayoría fueron evaluados inicialmente en cirrosis por HCV/hepatopatía alcohólica. En el caso específico de HGNA/EHNA, al menos 2 biomarcadores tipo 2 han demostrado ser de utilidad:

- El Fibrotest toma en cuenta edad, género, bilirrubinas totales, GGT, apolipoproteína A1 y haptoglobina, tiene una sensibilidad de 98%, valor predictivo negativo de 73% y valor predictivo positivo de 73%.<sup>36</sup>
- El EHNA-Test, toma en cuenta edad, género, estatura, peso, triglicéridos, colesterol, alfa 2 macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, GGT, ALT, AST y bilirrubina total; para el diagnóstico de EHNA llega a tener una sensibilidad de 88%, especificidad de 50%, VPP 74% y VPN 72%.<sup>37</sup>

La **tabla 2** resume los principales biomarcadores.<sup>38,39</sup> La biopsia hepática, como procedimiento diagnóstico, tiene múltiples limitaciones, pero para cada una de ellas ha sido posible implementar estrategias de optimización, y es el único estudio que permite el diagnóstico de certeza y estadificación de HGNA/EHNA, por lo que continua siendo el estándar de oro diagnóstico de esta patología.<sup>40</sup>

1. Cada biopsia obtiene una porción equivalente a 1/50,000 del total del hígado, así que puede haber falla en el muestreo, con un 10-30% de falsos negativos a cirrosis con una sola biopsia percutánea a ciegas, pero si se toman 3 muestras, el porcentaje de diagnósticos correctos es del 100%.<sup>41</sup>
2. La valoración histológica es operador dependiente, y se ha reportado un coeficiente de variación interobservador de 45-35% para el diagnóstico de EHNA, pero el muestreo adecuado y el uso

de escalas estandarizadas bien definidas disminuyen la probabilidad de discordancia interobservador.

3. Conlleva una morbimortalidad potencial (complicaciones severas en 0.3% y mortalidad en 0.01% de los procedimientos) y, por tanto, es rechazada por algunos pacientes.<sup>46</sup>

Los hallazgos histológicos de la EHNA incluyen: esteatosis macrovesicular, balonización hepatocitaria y necrosis, cuerpos hialinos de Mallory, megamitocondrias, núcleos glucogenados, infiltrado inflamatorio, y fibrosis perivenular, pericelular portal y/o en puentes. Una vez establecido el diagnóstico histológico, se usa la clasificación de Brunt, una escala semicuantitativa para la clasificación de EHNA. Dicha clasificación valora:<sup>42</sup>

### **1) El grado de esteatosis**

- 0: No esteatosis.
- I: < 33%.
- II: 33-66%.
- III: > 66%.

### **2) Inflamación hepática**

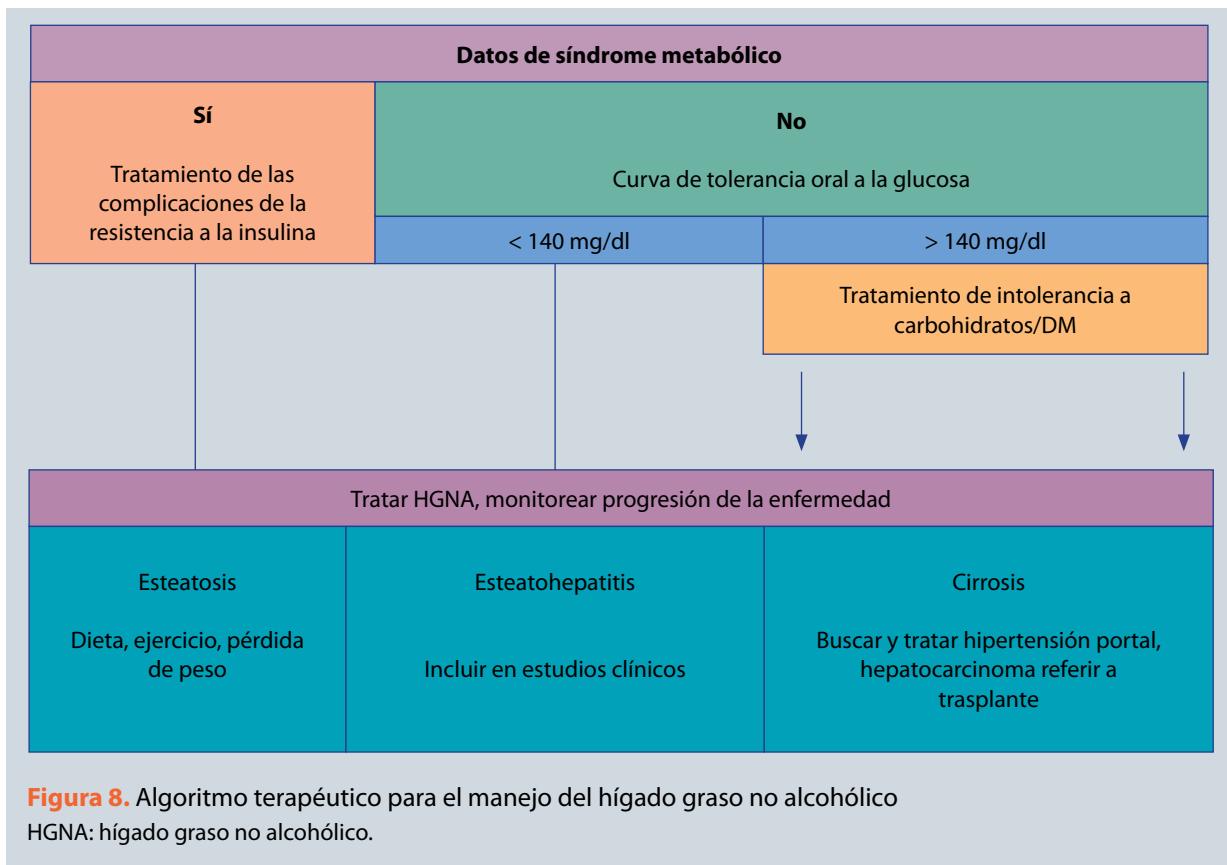
- 0 = Ausencia de inflamación.
- 1 = Inflamación portal leve.
- 2 = Inflamación portal o intraacinar leve a moderada.
- 3 = Inflamación lobular y portal mayor al grado 2.

### **3) Fibrosis hepática**

- 0 = Ausencia de fibrosis.
- 1 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular leve.
- 2 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular con fibrosis periportal.
- 3 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular, fibrosis portal y puentes fibrosos.
- 4 = Cirrosis.

## **TRATAMIENTO**

El abordaje terapéutico del HGNA debe de ser integral y multidisciplinario e incluye modificaciones en el estilo de vida, dieta, ejercicio, medicamentos y en algunos casos manejo quirúrgico de la obesidad (figura 8).



**Figura 8.** Algoritmo terapéutico para el manejo del hígado graso no alcohólico  
HGNA: hígado graso no alcohólico.

Tras descontinuar factores exógenos contribuyentes al HGNA (medicamentos, exposición ambiental a metales pesados), la terapéutica debe encaminarse a la corrección del sobre peso, resistencia a la insulina y dislipidemia, responsables del primer golpe en el desarrollo de HGNA.

Una disminución del 5% del peso corporal, mantenida a largo plazo, mejora significativamente los niveles de ALT, y una reducción del 10% aminora, además, los datos ultrasonográficos de esteatosis y los estígmas clínicos de hepatopatía en pacientes con HGNA.<sup>43</sup> Las modificaciones en el estilo de vida son el tratamiento de elección para el sobre peso, pero pueden ser necesarios fármacos adyuvantes e incluso manejo quirúrgico. Los planes dietéticos pueden dividirse en aquellos basados en la modificación en la composición de macronutrientes y los basados en disminución del aporte energético total.<sup>44</sup> Las dietas bajas en grasa (30%) son el régimen alimenticio recomendado por el National Cholesterol Education Program y

la American Heart Association, la pérdida de peso a una disminución en la densidad calórica de los alimentos.

Las dietas bajas en carbohidratos (< 100 g/día), conllevan un aumento en la ingesta de proteínas y grasas que mantiene un grado alto de saciedad, pero inducen un estado de cetogénesis y, se desconoce su seguridad a largo plazo. A una misma restricción calórica, una dieta baja en carbohidratos logra una mayor disminución de peso,<sup>45,46</sup> y en pacientes con riesgo elevado de HGNA, una dieta baja en carbohidratos tiene mayor impacto en la disminución de ALT, a una misma pérdida de peso.<sup>47</sup>

La actividad física disminuye el índice cintura/cadera, la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática, las concentraciones de IL-6, IL-5, TNF- $\alpha$ .<sup>48</sup> En conjunto, un plan dietético y ejercicio aeróbico logran mejorías mucho mayores que las logradas con cada uno de ellos por separado.<sup>49</sup>

El orlistat, reduce la infiltración grasa del hígado, el grado de fibrosis, el nivel de transaminasa, coles-

Entre 48-100% de los pacientes con HGNA permanecen asintomáticos, pero algunos pueden referir dolor leve en el cuadrante superior derecho, astenia y adinamia.

terol total, triglicéridos, LDL, índice HOMA, y hemoglobina glucosilada en pacientes con HGNA/EHNA, sometidos a dieta hipocalórica.<sup>50,51</sup> La sibutramina disminuye los niveles de transaminasas y los datos ultrasonográficos de EHNA en pacientes obesos con EHNA.<sup>52</sup>

Tanto la sibutramina como el orlistat disminuyen las manifestaciones ultrasonográficas de esteatohepatitis y los niveles de transaminasas cuando se administran en conjunto con una dieta hipocalórica en sujetos obesos con EHNA, pero también se observó elevación de la fosfatasa alcalina con ambos fármacos.<sup>53</sup>

Para pacientes con obesidad severa (IMC mayor a 35) la cirugía bariátrica representa una opción terapéutica; además de ser efectiva en la reducción del peso corporal, disminuye diversos marcadores relacionados con HGNA/EHNA, la hipertensión arterial, los niveles de aminotransferasas y diversos biomarcadores tipo 2 de EHNA, a los 12-30 meses tras la cirugía, siguiendo la pérdida de peso;<sup>54</sup> Se ha reportado incluso la normalización de la glicemia capilar en el 100% de pacientes con obesidad mórbida y EHNA tras 2 años de haber sido sometidos a cirugía bariátrica.<sup>55</sup> Los posibles efectos colaterales, incluyen problemas de malabsorción, malnutrición, deficiencia de micronutrientes.<sup>56</sup>

Otros medicamentos que han demostrado un efecto benéfico en pacientes con HGNA/EHNA incluyen:<sup>57</sup>

**Metformina.** En modelos animales ha demostrado disminuir la esteatosis y las anomalías en las aminotransferasas. En estudios en humanos, ha demostrado que disminuye los niveles de ALT, insulina, péptido C y actividad necroinflamatoria, el nivel de esteatosis y la hepatomegalia.

**Tiazolidinedionas, y agonistas PPAR-γ.** Aumen-

tan la expresión de adiponectina y disminuyen tanto la expresión de TNFα como la síntesis de colágena. La pioglitazona, en conjunto con vitamina E, disminuye la esteatosis y necroinflamación, y como monoterapia, ha comprobado mejorar tanto los marcadores séricos como histológicos de EHNA tras 48 semanas de tratamiento. El tratamiento con rosiglitazona durante 48 semanas mejora significativamente los niveles de ALT, AST, GGT y la sensibilidad a la insulina.

**Estatinas.** Las estatinas son inhibidores competitivos de la hidroximetil coenzima A (HMGCoA) reductasa, han demostrado ser hepatoprotectoras y útiles en la reducción del contenido de grasa hepática en pacientes con EHNA e hiperlipidemia. La atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina han demostrado ser seguras y efectivas en la disminución de aminotransferasas en pacientes con EHNA después de 6-8 meses de tratamiento. Sin embargo, los estudios reportados incluyen sólo un número pequeño de pacientes, y no todos incluían valoración histológica de los resultados.

**Fibratos.** Podrían ser de utilidad en el tratamiento de EHNA. El fenofibrato, por ser un agonista PPAR-α, podría ser benéfico para los pacientes con EHNA mediante mecanismos similares a los de las estatinas. El gemfibrozil, a dosis de 600 mg/día durante un mes, normaliza los niveles de ALT en pacientes con EHNA, pero se desconoce su impacto en los marcadores histológicos de EHNA. El Clofibrato ha demostrado ser útil en la disminución de la fosfatasa alcalina, pero su efecto en la disminución en la ALT, GGT y grado histológico de fibrosis es menor al observado con ácido ursodesoxicólico.

**Ácido ursodesoxicólico (ursodiol).** Es un agente antiapoptótico, citoprotector, inmunomodulador empleado en múltiples hepatopatías. En EHNA, se ha demostrado su utilidad en la disminución de los niveles de ALT y GGT, pero no en los niveles de esteatosis, necroinflamación o fibrosis.<sup>58</sup>

**Vitamina E.** Es un antioxidante. A pesar de que el estrés oxidativo es parte fundamental de la fisiopatología de la lesión hepática en la EHNA, no se ha demostrado la utilidad de la vitamina E como monoterapia, ni en combinación vitamina C, para mejorar los parámetros histológicos en pacientes

con EHNA, e incluso se ha documentado un aumento de la mortalidad cuando se administra en dosis altas.<sup>59</sup>

**Probióticos.** En modelos animales, el uso de probióticos disminuye el daño hepático por EHNA, pero en humanos no se ha comprobado su eficacia en la disminución de transaminasas, si bien no se ha evaluado su eficacia para la disminución de marcadores histológicos de HGNA.<sup>69,70</sup>

**Pentoxifilina.** Metilxantina que inhibe el TNF $\alpha$ ; ha demostrado que, en pacientes con EHNA, disminuye la concentración de transaminasas, los niveles de TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8 y ácido hialurónico. La betaina, componente del ciclo metabólico de la tiohina, aumenta los niveles de S-adenosilmetionina, evitando la infiltración grasa en modelos animales<sup>67</sup>.

**Losartán.** un antagonista de los receptores de angiotensina, disminuye los niveles séricos de aminotransferasas, marcadores de fibrosis y TGF-1, la necroinflamación, fibrosis y hierro hepáticos<sup>71</sup>.

El trasplante hepático puede ser necesario en pacientes con cirrosis complicada con falla hepática o hepatocarcinoma; 3% de los trasplantes hepáticos en Estados Unidos corresponden a pacientes con HGNA en etapa terminal. La sobrevida postrasplante a 1 y 3 años es de 93.7 y 81.2%, respectivamente. En 60-100% de los receptores de trasplante, hay recurrencia de la esteatosis, con progresión a esteatohepatitis en un tercio de los casos.<sup>72</sup>

## CONCLUSIONES

El sedentarismo, los cambios en los hábitos alimentarios y el sobrepeso inducen una grave alteración metabólica caracterizada por hiperglicemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia que condicionan la aparición de esteatosis hepática. El ambiente proinflamatorio secundario al aumento en la peroxidación lipídica, la disfunción mitocondrial y las citocina liberadas por adipocitos y células de Kupffer, son los factores que condicionan el desarrollo de esteatohepatitis y cirrosis en pacientes con hígado graso. Existen medidas eficaces para prevenir la aparición y progresión del HGNA, la más importante es el cambio en el estilo de vida. Los sensibilizadores de insulina, hipolipemiantes y

El abordaje terapéutico del HGNA debe de ser integral y multidisciplinario e incluye modificaciones en el estilo de vida, dieta, ejercicio, medicamentos y en algunos casos manejo quirúrgico de la obesidad.

algunos antifibróticos han probado también ser de utilidad en el tratamiento del HGNA. ●

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and Natural History of NAFLD and EHNA. Clin Liver Dis. 2007;11;1-16.
2. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004; 40;1387-1395.
3. Roldan-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2008;7: 204-212
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics (NCHS). Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nh3data.htm>
5. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, St Sauver J, Muto A, Okada T, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. Hepatology. 2005;41;64-71.
6. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. World J Gastroenterol. 2007; 13;6419-24.
7. Karnikowski M, Córdova C, Oliveira RJ, Karnikowski MG, Nóbrega O de T. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults, Sao Paulo Med J. 2007;125;333-7.
8. De Lusong MA, Labio E, Daez L, Gloria V. Non-alcoholic fatty liver disease in the Philippines: Comparable with other nations? World J Gastroenterol. 2008;14; 913-7.
9. Radu C, Grigorescu M, Crisan D, Lupșor M, Constantin D, Dina L. Prevalence and Associated Risk Factors of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Hospitalized Patients Gastrointestinal Liver Dis. 2008;17;255-60.
10. Alisi A, Manco M, Panera N, Nobili V. Association between type two diabetes and non-alcoholic fatty liver disease in youth Ann Hepatol. 2009;8:S44-S50.
11. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:1513-7.

12. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci.* 2000;45:1929-34.
13. Utzschneider KM, Kahn SE. REVIEW: The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4753-61.
14. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:3023-8.
15. Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G, et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2008;31:562-8.
16. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of Non-alcoholic Steatohepatitis: Human Data. *Clin Liver Dis.* 2007;11: 75-104.
17. Serin E, Ozer B, Gümürdülü Y, Kayaselçuk F, Kul K, Boyacioglu S. Serum leptin level can be a negative marker of hepatocyte damage in nonalcoholic fatty liver. *J Gastroenterol.* 2003;38:471-6.
18. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, Adams LA, Lindor KD, Jensen MD. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2004; 41:943-9.
19. Huang XD, Fan Y, Zhang H, Wang P, Yuan JP, Li MJ, et al. Serum leptin and soluble leptin receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2888-93.
20. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003; 112:91-100.
21. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:113-8.
22. Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Díez A, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF receptors, p55 and p75 in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology.* 2001;34:1158-63.
23. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in EHNA: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology.* 2004;40:46-54.
24. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest.* 2004;114:232-239.
25. Qatanani M, Szwergold NR, Greaves DR, Ahima RS, Lazar MA. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J Clin Invest.* 2009;37273.
26. Pagano C, Soardo G, Pilon C, Milocco C, Basan L, Milan G, et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;3:1081-6.
27. Brudevold R, Hole T, Hammerstrøm J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. *PLoS ONE.* 2008;3:e3547.
28. Aigner E, Theurl I, Theurl M, Lederer D, Haufe H, Dietze O, et al. Pathways underlying iron accumulation in human nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:1374-1383.
29. Tellez-Avila FI, Sanchez-Avila F, García-Saenz-de-Sicilia M, Chavez-Tapia NC, Franco-Guzman AM, Lopez-Arce G, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4771-5.
30. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology.* 2002;35:1485-93.
31. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2002;123:134-40.
32. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Tokushige K, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2009; 44:89-95.
33. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43:S99-S112.
34. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005 Jul;129:113-21.
35. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, et al. Carotid Artery Intima-media Thickness in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Med.* 2008;121:72-8.
36. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13: 1579-84.
37. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2005;128:1898-906.
38. Uslusoy HS, Nak SG, Gülen M, Biyikli Z. Non-alcoholic steatohepatitis with normal aminotransferase values. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1863-8.
39. Grattaglione I, Portincasa P, Palmieri VO, Palasciano G. Managing nonalcoholic fatty liver disease: Recommendations for family physicians. *Can Fam Physician.* 2007;53:857-63.
40. Adams L, Angulo P, Lindor K. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ.* 2005;172:899-905.
41. De Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32:58-67.
42. Jung MK, Cho HJ, Lee HC, Park KS, Seo EH, Jeon SW,

- et al. Comparison of transient elastography and hepatic fibrosis assessed by histology in chronic liver disease] Korean J Gastroenterol. 2008;51:241-7.
43. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. Gut. 2006;55: 403-8.
44. Li LF, Dai L, Zhang Q, Chen YP, Feng XR, Guo YB, et al. Factors influencing the success rate and stability of transient elastography for liver fibrosis evaluation. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2008;28:595-597.
45. Ratiu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. BMC Gastroenterol. 2006; 14:6:6.
46. Pernod T, Ratiu V, Charlotte F, Messous D, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (EHNA Test) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. BMC Gastroenterol. 2006;10:34.
47. Gressner AM, Gao CF, Gressner OA. Non-invasive biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver: a short survey World J Gastroenterol. 2009;15:2433-40.
48. Myers R. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2009;8:S25-S33.
49. Adams LA, Angulo P. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis. 2007;11:25-35.
50. Sebastiani G. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: implementation in clinical practice and decisional algorithms. World J Gastroenterol. 2009; 14:2190-203.
51. Bondini S, Kleiner DE, Goodman ZD, Gramlich T, Younossi ZM. Pathologic Assessment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease Clin Liver Dis. 2007;11:17-23.
52. Susuki A, Lindor K, St Saber 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.
53. Gill HK, Wu GY. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: Effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer? World J Gastroenterol. 2006;12:345-53.
54. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med. 2008 Jul 17;359:229-241.
55. Aude YW, Agatston AS, Lopez-Jimenez F, Lieberman EH, Marie Almon, Hansen M, et al. The national cholesterol education program diet vs a diet lower in carbohydrates and higher in protein and monounsaturated fat: a randomized trial. Arch Intern Med. 2004;164:2141-6.
56. Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C, Carter S, McLaughlin TL. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. Diabetes Care. 2007 May;30:1075-80.
57. Caldwell S, Lazo M. Is exercise an effective treatment for EHNA? Knowns and unknowns. Ann Hepatol. 2009;8: S60-S66
58. Chen SM, Liu CY, Li SR, Huang HT, Tsai CY, Jou HJ. Effects of therapeutic lifestyle program on ultrasound-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. J Chin Med Assoc. 2008;71:551-558.
59. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20:623-628.
60. Lam P, Younossi Z. Treatment regimens for non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol 2009;8:S51-S59.
61. Tolman K, Dalpiaz A. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2007;3:1153-62.
62. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. Rom J Gastroenterol. 2003;12: 189-92.
63. Dixon JB. Surgical Treatment for Obesity and Its Impact on Non-alcoholic Steatohepatitis. Liver Dis. 2007;11:141-54.
64. Furuya CK Jr, de Oliveira CP, de Mello ES, Faintuch J, Raskovski A, Matsuda M, et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22:510-4.
65. De Andrade AR, Cotrim HP, Alves E, Soares D, Rocha R, Almeida A. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese individuals: the influence of bariatric surgery. Ann Hepatol. 2008;7:364-8.
66. Khashab M, Chalasani N. Use Of Insulin Sensitizers In EHNA Endocrinol Metab Clin N Am 2007; 36: 1067-1087.
67. Georgescu EF, Georgescu M Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (EHNA). Are all agents alike? Results of a preliminary study. J Gastrointestin Liver Dis. 2007; 16: 39-46
68. Rockey DC. Current and Future Anti -Fibrotic Therapies for Chronic Liver Disease Clin Liver Dis 2008; 12: 939-962
69. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. J Clin Gastroenterol. 2005; 39: 540-553.
70. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2003;37:343-50
71. Yokohama S, Tokusashi Y, Nakamura K, Tamaki Y, Okamoto S, Okada M, et al. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2006; 12:322-6.
72. Zhang KY, Tung BY, Kowdley KV. Liver Transplantation for Metabolic Liver Diseases. Clin Liver Dis. 2007;11:265-28.
73. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8a. ed., Saunders, 2006