

## Enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico ¿Dónde estamos y a dónde vamos?

Velarde-Ruiz Velasco José A., Mercado-Jáuregui Lydia A., Bocaletti-García Marcos M.,  
Pinzón-Flores Óscar E., Barrientos-Ávalos José R.

### Autor para correspondencia

José Antonio Velarde Ruiz Velasco. Servicio de Gastroenterología. Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44280 Guadalajara, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: gastrohcgfaa@gmail.com

**Palabras clave:** Esteatohepatitis, esteatosis hepática, hígado graso, resistencia a la insulina, síndrome metabólico.

**Keywords:** Fatty liver, hepatic steatosis, insulin resistance, metabolic syndrome, steatohepatitis.



## Enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico ¿Dónde estamos y hacia dónde vamos?

Velarde-Ruiz Velasco JA<sup>a</sup>, Mercado-Jáuregui LA<sup>a</sup>, Bocaletti-García MM<sup>a</sup>, Pinzón-Flores OE<sup>b</sup>, Barrientos-Ávalos JR<sup>b</sup>

### Resumen

Actualmente las enfermedades del hígado van en aumento y gran parte de estas son las asociadas a comorbilidades como el síndrome metabólico o a alguno de sus componentes. La enfermedad por hígado graso no alcohólico tiene un amplio espectro desde esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y en algunos casos el cáncer hepatocelular. Se prevé que en los próximos años una de las principales causas de cirrosis y de necesidad de trasplante de hígado será la enfermedad por hígado graso no alcohólico. En México la prevalencia reportada es variable. Es importante reconocer los factores de riesgo asociados a esta enfermedad como lo es la diabetes, obesidad, susceptibilidad genética y asociaciones emergentes (síndrome de ovario poliquístico, el hipotiroidismo, la apnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo e hipogonadismo). La química hepática puede ser considerada una prueba inicial para investigar la enfermedad y el ultrasonido una prueba complementaria accesible. Existen métodos de evaluación no invasivos de fibrosis en estos pacientes. El impacto real de la enfermedad por hígado graso no alcohólico es la mortalidad cardiovascular asociada. Las bases del tratamiento son la dieta y el ejercicio. Los fármacos con mayor evidencia siguen siendo pioglitazona y vitamina E para ciertos escenarios clínicos. Existen nuevas terapias farmacológicas y quirúrgicas emergentes que requieren más valoración.

**Palabras clave:** *Esteatohepatitis, esteatosis hepática, hígado graso, resistencia a la insulina, síndrome metabólico.*

## Non-alcoholic fatty liver disease Where we are and where are we going?

### Abstract

Nowadays liver diseases are constantly increasing, being the metabolic syndrome, or some of its components, directly related. Nonalcoholic fatty liver disease has a broad spectrum that goes from simple steatosis to steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis and in some cases hepatocellular carcinoma. It is predicted that nonalcoholic fatty liver disease will become in a few years one of the main causes of cirrhosis and a leading cause of liver transplant. In Mexico, the reported prevalence is highly variable. It is important to acknowledge the risk factors associated with this disease, such as diabetes, obesity, genetic susceptibility and other emergent associations (polycystic ovarian syndrome, hypothyroidism, sleep obstructive apnea, hypopituitarism, and hypogonadism). Liver function tests can be considered for initial assessment of the disease; ultrasound can be a feasible complementary test. There are noninvasive methods for the evaluation of fibrosis in these patients. The biggest impact of nonalcoholic fatty liver disease lies on the high cardiovascular associated mortality. The foundations of treatment are diet and exercise. The drugs with more evidence are still pioglitazone and vitamin E for certain clinical scenarios. There are emergent pharmacological and surgical therapies that require more evaluation studies in order to be used.

**Key words:** *Fatty liver, hepatic steatosis, insulin resistance, metabolic syndrome, steatohepatitis.*

a. Servicio de Gastroenterología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

b. Servicio de Endocrinología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

#### Autor para correspondencia

José Antonio Velarde Ruiz Velasco. Servicio de Gastroenterología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44280 Guadalajara, Jalisco, MX. Contacto al correo electrónico: gastrohcgfaa@gmail.com

## Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) representa actualmente una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial y, siendo mejor conocida actualmente la historia natural de la enfermedad muy probablemente emergerá en los próximos años como la principal causa de enfermedad hepática terminal. La prevalencia global estimada es del 25%.<sup>1</sup> La EHGNA representa un espectro de enfermedad que abarca desde hígado graso no alcohólico, hasta esteatohepatitis no alcohólica y, en último término, cirrosis, la cual se ha asociado al desarrollo de carcinoma hepatocelular.<sup>2</sup> A diferencia de la esteatosis aislada, la esteatohepatitis no alcohólica está estrechamente asociada con fibrosis hepática, de acuerdo a series de biopsias hepáticas. Hoy en día, se considera que la EHGNA es la manifestación hepática del síndrome metabólico (SMet).<sup>3</sup>

## Definiciones

Para definir EHGNA, es necesaria la evidencia histológica o por imagen de 5% de esteatosis hepática con o sin inflamación, degeneración balonoide del hepatocito y/o fibrosis, excluyendo causas secundarias de acumulación grasa como consumo excesivo de alcohol (14 bebidas alcohólicas estándar por semana en mujeres y 21 en hombres, considerando 14 g de alcohol por bebida según la *American Association for Study Liver Diseases*),<sup>4</sup> medicamentos esteatogénicos, y trastornos hereditarios (errores innatos del metabolismo).

El espectro clínico de la EHGNA comienza con hígado graso no alcohólico, definido como presencia de esteatosis hepática sin degeneración balonoide o fibrosis. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) que se caracteriza por la presencia de inflamación lobular y degeneración balonoide, con o sin fibrosis. Por otro lado, un subgrupo de pacientes con EHGNA desarrolla fibrosis progresiva, con riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC).<sup>1</sup> De esta forma se le llama cirrosis por EHNA a la presencia de cirrosis con evidencia histológica de esteatosis o inflamación.<sup>5</sup>

## Epidemiología

La incidencia de cirrosis y EHNA están en aumento y actualmente es la segunda causa de trasplante hepático en Estados Unidos (170% de incremento entre 2004 y 2013).<sup>6</sup> La EHGNA es la enfermedad hepática más común en los países industrializados de Occidente, con una prevalencia mundial reportada del 6-35% (media 20%).<sup>7</sup> La prevalencia más alta de EHGNA está reportada en Medio Oriente de 31.79% y América del Sur de 30.45%; y la más baja se reporta en África 13.48%. En México, existen pocos estudios que evalúen la prevalencia de EHGNA, por lo que no se conoce con exactitud, en el año 2006 Lizardi y cols. encontraron una prevalencia de 14.3% de EHGNA en población asintomática mexicana, de los cuales 84.12% eran hombres y 46.79% tenían sobrepeso.<sup>8</sup> Más tarde en el año 2012, otro grupo de investigadores encontró que la prevalencia de hígado graso en población mexicana con síndrome metabólico fue de 82.9%, siendo mayor también en hombres (89.9%).<sup>9</sup> Otro reporte

mexicano reciente reportó una prevalencia de esteatosis hepática del 49.19%.<sup>10</sup> Las comorbilidades metabólicas asociadas con el diagnóstico de EHGNA incluyen obesidad (51.34%), diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (22.51%), hiperlipidemia (69.16%), hipertensión arterial (39.34%) y SMet (42.54%). Se ha reportado que más del 76% de los pacientes con DM2 tienen EHGNA, y más del 90% de los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.<sup>11</sup>

Un tercio de los pacientes con EHGNA puede progresar a EHNA. La prevalencia estimada de EHNA oscila entre 3-5%,<sup>4</sup> de los cuales el 20% desarrollará fibrosis hepática con riesgo de complicaciones extrahepáticas, cirrosis y falla hepática.<sup>12</sup>

## Factores de riesgo

Con el paso del tiempo, se ha demostrado que la combinación de factores genéticos, demográficos, clínicos y ambientales juegan un papel importante determinando la probabilidad para el desarrollo de EHGNA. Existen condiciones que ya tienen una asociación bien establecida con EHGNA como son: obesidad, DMT2, dislipidemia y SMet. Actualmente se considera la EHGNA como el componente hepático del síndrome metabólico, debido a que la resistencia a la insulina (RI) parece ser un mecanismo fisiopatológico cardinal. Además, se han identificado condiciones con asociación emergente como son el síndrome de ovario poliquístico, el hipotiroidismo, la apnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo e hipogonadismo (Tabla 1).<sup>4</sup>

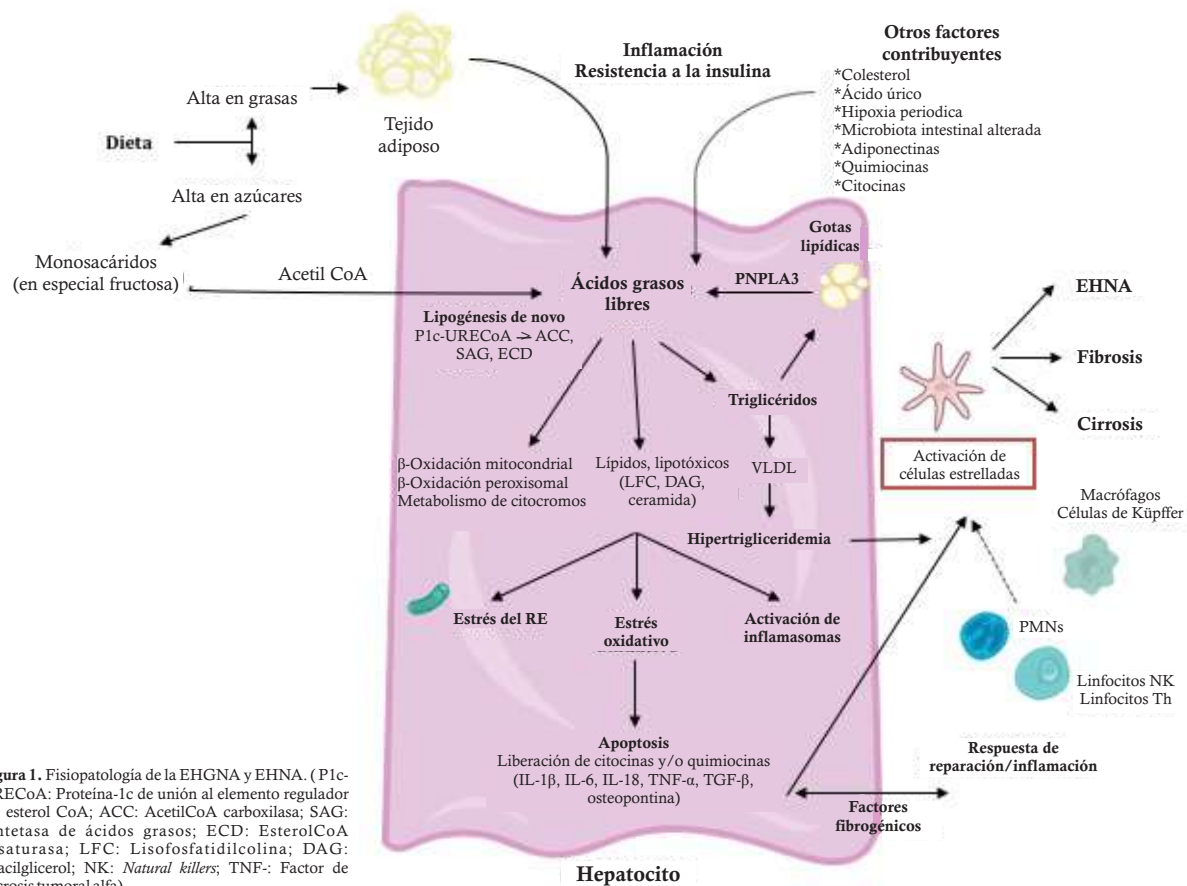
Existen diferencias de género en la EHGNA, encontrándose una prevalencia mayor en hombres.<sup>13</sup> Las mujeres en edad reproductiva tienen un riesgo menor para el desarrollo de EHGNA, sin embargo, después de la menopausia se pierde el efecto protector y la prevalencia es similar a la de los hombres.<sup>14</sup> La mayoría de los estudios de EHGNA son realizados en personas de entre 30-70 años, con una tendencia de prevalencia aumentada entre los 50-60 años en hombres.<sup>15</sup> En mujeres, la prevalencia incrementa con la edad posterior a la menopausia; de 12.5% entre los 30-40 años, a 25.4% después de los 60 años.<sup>16</sup>

La etnicidad es otro factor importante que afecta la prevalencia de EHGNA, con una mayor prevalencia entre hispanos, seguido de caucásicos, y menor en afroamericanos.<sup>13</sup>

La población con obesidad muestra una prevalencia de EHGNA que oscila entre 30 a 37%,<sup>17</sup> encontrando a la obesidad abdominal con aumento de la circunferencia de

Tabla 1. Factores de riesgo y condiciones asociadas a EHGNA.

<b>Población de riesgo</b>	* Síndrome metabólico * Genéticos (PNPLA3, TM6SF2) * Edad y género * Obesidad	* Etnicidad (hispano) * Dieta (fructosa) * Diabetes * Deprivación del sueño
<b>Condiciones emergentes</b>	* Hipotiroidismo * Hipopituitarismo * Síndrome de ovario poliquístico	* Apnea obstructiva del sueño * Hipogonadismo



**Figura 1.** Fisiopatología de la EHGNA y EHNA. (P1c-URECoA: Proteína-1c de unión al elemento regulador del estero CoA; ACC: AcetilCoA carboxilasa; SAG: Sintetasa de ácidos grasos; ECD: EsterolCoA desaturasa; LFC: Lisofosfatidilcolina; DAG: Diacilglicerol; NK: *Natural killers*; TNF-: Factor de necrosis tumoral alfa).

cintura fuertemente relacionado con EHGNA.<sup>18</sup>

Recientemente, la dieta rica en fructosa, sacarosa o jarabe de maíz alto en fructosa han mostrado una particular tendencia para el desarrollo de esteatosis hepática e inflamación tanto en modelos experimentales con animales como en estudios clínicos con humanos.<sup>19,20,21</sup>

La DMT2 y la RI promueven la lipólisis del tejido adiposo llevando a la liberación de ácidos grasos libres y su depósito en el hígado llevando a esteatosis.<sup>22</sup> La DMT2 es un factor de riesgo importante que causa esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) progresiva, fibrosis, cirrosis y es un factor independiente para mortalidad sumado a la mortalidad relacionada al hígado.<sup>23</sup> La pobre calidad del sueño y privación del sueño ha sido asociada a obesidad, la cual juega un papel importante en la patogénesis de EHGNA. En estudios de cohorte poblacionales, la privación del sueño ha sido independientemente asociada a EHGNA, con un razón de momios (OR) de 1.28 (1.13-1.44) en hombres y 1.71 (1.38-2.13) en mujeres.<sup>24,25</sup> La privación del sueño puede afectar el eje pituitario adrenal, afectando el metabolismo del cortisol llevando a la acumulación de grasa hepática.<sup>26</sup>

### Historia natural de la enfermedad

En 1980, Ludwig, et al publicaron el primer artículo para identificar la EHNA. Este estudio describió a 20 pacientes con hígados infiltrados por grasa, de los cuales ninguno era gran consumidor de alcohol, la mayoría de los pacientes eran

moderadamente obesos y tenían enfermedades asociadas a la obesidad.<sup>27,28</sup> La progresión de la esteatosis a esteatohepatitis y fibrosis generalmente es lenta. En estudios donde se ha evaluado la progresión basada en resultados de biopsia pareadas, se observó que un tercio de los pacientes con EHGNA tienen fibrosis progresiva y el 20% tendrá algún tipo regresión en un periodo entre 2.2 y 13.8 años.<sup>29</sup> Por otro lado, una revisión sistemática determinó un promedio 7.7 años para el desarrollo de fibrosis.<sup>30</sup> Una vez establecida la cirrosis, el riesgo de desarrollar hipertensión portal oscila entre 17 y 52%, a 1 y 10 años, respectivamente.<sup>31,32</sup>

### Fisiopatología

La patogénesis de EHNA es un proceso de dos pasos en el cual el primer “golpe” se considera como una acumulación excesiva de triglicéridos a nivel hepático que lleva a EHGNA. El segundo “golpe” involucra la actividad de citocinas proinflamatorias, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y/o estrés en el retículo endoplásmico (RE), los cuales producen daño al hepatocito que resulta en EHNA.<sup>33</sup> Dentro de las citocinas, el factor de necrosis tumoral (TNFα) juega un papel importante en la progresión de la EHNA. Esta adipocitocina es capaz de activar mecanismos de señalización que llevan a apoptosis de los hepatocitos y activación de las células estelares,<sup>34,35</sup> mientras que la IL-6 se ha asociado al desarrollo de RI y DMT2, y sus niveles séricos se encuentran elevados en estos pacientes.<sup>33</sup> El estrés oxidativo conlleva a la

producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y peroxidación lipídica que producen lesión celular hepática, inflamación, fibrosis hasta desarrollo de progresión de la esteatohepatitis.<sup>33</sup>

## Diagnóstico

### Abordaje inicial

Los pacientes con química hepática anormal deben ser considerados para iniciar investigación. La evaluación inicial de un paciente en el cual se sospeche EHGNA comienza excluyendo el consumo significativo de alcohol y las etiologías que compitan con esteatosis o de enfermedad hepática crónica como hemocromatosis, enfermedad hepática autoinmune, hepatitis viral crónica y enfermedad de Wilson.<sup>36</sup> En la evaluación inicial se debe considerar las comorbilidades comúnmente asociadas (Ver algoritmo de diagnóstico).

### Biopsia hepática

La biopsia hepática sigue siendo el método más confiable para identificar la presencia de esteatohepatitis y fibrosis en los pacientes con EHGNA, pero su costo, errores de muestra y la morbi-mortalidad asociada al procedimiento limitan su uso. Las guías actuales la recomiendan solo en pacientes en los cuales exista duda diagnóstica o en quienes tienen alta probabilidad de enfermedad avanzada en base a las modalidades no invasivas.<sup>4,36</sup>

### Evaluación no invasiva de esteatosis

#### Marcadores serológicos

La presencia de síndrome metabólico es un predictor fuerte de la presencia de esteatohepatitis en EHGNA.<sup>37</sup> La citoqueratina-18 (CK18), un marcador de apoptosis de hepatocitos, es el único biomarcador para esteatohepatitis que se ha validado externamente en nueve estudios independientes. Se ha reportado un AUROC (área bajo la curva) de 0.82 para predecir esteatohepatitis, con 78% de sensibilidad y 86% de especificidad para excluir esteatohepatitis.<sup>38</sup> En otro estudio donde se incluyeron niveles de CK18 y niveles del receptor Fas, se reportó un AUROC de 0.79 para EHNA.<sup>39</sup> Sin embargo, estas pruebas no están disponibles para entornos de atención clínica.

El estado inflamatorio crónico es bien reconocido que existe en la obesidad y EHGNA puede contribuir a la progresión de la enfermedad a EHNA. Los niveles de citocinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$  y la IL-6, han demostrado ser más altos en pacientes con EHNA.<sup>39</sup>

Existen modelos predictivos que combinan las variables clínicas evaluadas de forma rutinaria con pruebas de laboratorio y biomarcadores para predecir con precisión la presencia de EHNA. Existen varios paneles de biomarcadores para detectar EHNA. Se ha reportado un AUROC de 0.79 para el panel denominado NASHtest y de 0.86 para índice predictivo de EHNA.<sup>38</sup>

#### Estudios de imagen

**Ultrasonido:** La ecografía se usa comúnmente para detectar la esteatosis y puede detectarla en pacientes explorados por

**Tabla 2.** Biomarcadores para fibrosis hepática

Marcadores indirectos	
Química hepática	ALT, AST, GGT, bilirrubina, albúmina
Variables hematológicas	Plaquetas, TP
Otros	Glucosa, insulina, apolipoproteína, colesterol, haptoglobina
Marcadores directos	
Colágena, moléculas y enzimas de MEC	N-terminal procolágena, ácido hialurónico, colágena tipo IV, laminina, fibronectina, YKL-40, TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9
Citocinas	TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , angiotensina-II
Marcadores de proteomina	Proteína de unión a galactina-3 (G3BP), proteína 4 asociada a microfibrillas (MFAP4), tropomiosina
Marcadores genéticos	SNP de AZIN1, TLR4, TRPM5, AQP2, STXBP5L

ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; GGT:  $\gamma$ -glutamyltranspeptidasa; TP: Tiempo de protrombina; MEC: Matriz extracelular; TIMP-1: Inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1; AQP2: Acuaporina 2; AZIN1: Inhibidor de antizima ornitina descarboxilasa; STXBP5L: Proteína similar 5 de unión a la sintaxina; TLR4: Receptor tipo Toll 4; TRPM5: Canales iónicos receptores de potencial transitorio M5.

otras indicaciones. Sus limitaciones incluyen sensibilidad y especificidad subóptimas para la detección de esteatosis leve, dependiente del operador. Por lo tanto, no es ideal para detectar las etapas tempranas de la enfermedad o para seguimiento de los pacientes que llevan el diagnóstico de EHGNA.<sup>40</sup>

**Tomografía Computarizada:** Tiene alta sensibilidad y especificidad para esteatosis moderada a severa. Sus limitaciones incluyen sensibilidad/especificidad subóptima en esteatosis leve, además de tener el riesgo de radiación.<sup>40</sup>

**Resonancia Magnética:** Tiene alta sensibilidad y especificidad para detectar esteatosis hepática incluso en grado leve. Puede ser superior a la muestra de biopsia en términos de estimación de la grasa hepática total. Se puede utilizar para seguimiento de tratamiento. Sus limitaciones incluyen su alto costo y su disponibilidad limitada.<sup>40</sup>

### Evaluación no invasiva de fibrosis

#### Marcadores serológicos

Existen 2 tipos de biomarcadores para detección de fibrosis: los directos, que reflejan el depósito o la eliminación de la matriz extracelular en el hígado; y los indirectos, que son moléculas liberadas a la sangre como producto de procesos alterados por deterioro de la función hepática (Tabla 2).<sup>41</sup>

Los marcadores directos e indirectos se pueden usar solos o combinados para producir puntuaciones compuestas (Tabla 3).<sup>41,42</sup>

#### Estudios de imagen

**Elastografía transitoria (TE):** Se ha utilizado para detectar fibrosis avanzada, se aplica una fuerza externa al hígado que distorsiona el parénquima hepático y produce ondas de corte, que viajan a través del hígado perpendicular a la dirección de la fuerza. La velocidad de estas ondas de corte, está asociado con el grado de fibrosis. Es útil en pacientes con fibrosis avanzada asociada a hepatitis B y C. Sin embargo, estudios recientes han demostrado una alta sensibilidad y especificidad para identificar fibrosis en EHGNA.<sup>40</sup>

**Elastografía por impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI):**

Tabla 3. Índices serológicos de multicomponentes.

Estudio	Prueba serológica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
APRI	AST/plaquetas	89	75
PGA	Protrombina, GGT, apolipoproteína A1	91	81
PGAA	TP, GGT, apolipoproteína A1, $\alpha$ -macroglobulina	66	72
Forns	Edad, plaquetas, GGT, colesterol	94	51
FibroTest	Edad, género, GGT, bilirrubinas, $\alpha$ -macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina	75	85
HepaSCORE	Edad, género, bilirrubina, GGT, ácido hialurónico, $\gamma$ 2-macroglobulina	71	84
FIB-4	Plaquetas, ALT, AST, edad	70	74
FibroIndex	Plaquetas, AST, GGT	78	74
FibroMeter	Plaquetas, AST, edad, $\gamma$ 2-macroglobulina, TP, ácido hialurónico, urea	81	84
NFS	Edad, IMC, hiperglucemia, conteo plaquetario, albúmina y la razón AST/ALT	90	60
Panel ELF	Ácido hialurónico, TIMP-1 y PIIINP	80	90

ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; GGT:  $\gamma$ -glutamiltanspeptidasa; TP: Tiempos de protrombina; TIMP-1: Inhibidor tisular de la metaloproteína 1; PIIINP: Péptido de procólgeno amino-terminal tipo III. NFS: Puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica. ELF: Fibrosis hepática mejorada.

Esta técnica utiliza pulsos acústicos rápidos emitidos por la sonda de ultrasonido para generar ondas de corte en una pequeña región de interés que el operador coloca dentro de las imágenes del hígado que se obtienen en tiempo real. La velocidad de las ondas de corte generadas está directamente relacionada con la rigidez del tejido hepático. Es ampliamente accesible, barato, tiene buena sensibilidad para la detección de fibrosis avanzada, tiene menos probabilidad de fracaso en pacientes obesos comparado con TE.<sup>40</sup>

*Elastografía por resonancia magnética (MRE):* Tiene alta sensibilidad y precisión para detección de fibrosis en comparación con ARFI y TE. Sus limitaciones incluyen un alto costo, disponibilidad limitada.<sup>40</sup>

## Complicaciones extrahepáticas de EHGNA

Como ya se ha mencionado, durante mucho tiempo se ha considerado a la EHGNA, como la manifestación hepática del SMet y algunas enfermedades como la DMT2.<sup>43</sup> En los últimos años se ha demostrado una relación significativa entre el EHGNA y la enfermedad cardiovascular, que van desde aterosclerosis subclínica hasta enfermedad coronaria.<sup>44</sup> Los pacientes con EHGNA presentan un incremento en las complicaciones cardiovasculares y metabólicas (micro y macrovasculares) y otras enfermedades asociadas.

### EHGNA y diabetes mellitus tipo 2

Existe una relación bidireccional entre la EHGNA y DMT2. En sujetos con EHGNA, el hígado es resistente a la insulina, lo que lleva a la sobreproducción de glucosa y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La glucosa, a su vez, estimula la secreción de insulina, lo que induce hiperinsulinemia.<sup>45</sup> La presencia de glucosa alterada en ayuno (GAA) es un factor de riesgo importante para el desarrollo de DMT2 y en pacientes con EHGNA se ha demostrado mayor riesgo de desarrollo de GAA, con un cociente de riesgo ajustado (aHR) 1.823 (IC 95% 1.316-2.534,  $p < 0.001$ ) para hombres y de 2.016, (IC 95% 1.117-3.6,  $p=0.02$ ) en mujeres.<sup>46</sup>

En el estudio de Ekstedt y cols. en pacientes con EHGNA con seguimiento durante 13.7 años, se demostró que el 20% de estos desarrolló GAA y el 78% desarrolló DMT2.<sup>47</sup> Por lo anterior se debe considerar que la EHGNA es un estado que condiciona a la aparición de RI y desarrollo de GAA y DMT2.

### EHGNA y enfermedad cardiovascular

Los pacientes con EHGNA tienen numerosos factores de riesgo establecidos para la ECV (enfermedad cardiovascular) que incluyen RI, hipertensión, dislipidemia aterogénica y obesidad, además que estos pacientes desarrollan DMT2 y enfermedad renal crónica (ERC), dos condiciones que aumentan más el riesgo de desarrollo de ECV.<sup>43,48</sup>

La proteína C reactiva de alta sensibilidad (Hs-CRP) está elevada en pacientes con EHGNA, incluso en edades jóvenes. La elevación de Hs-CRP desempeña un papel principal en la fisiopatología de la aterosclerosis.<sup>49</sup> Este estado inflamatorio de los pacientes con EHGNA condiciona mayor riesgo de desarrollo de aterosclerosis y disfunción endotelial, lo que está asociado a un incremento de ECV. En un estudio en el que participaron 2804 pacientes, en el cual se evaluó el riesgo de ECV en pacientes con EHGNA según la puntuación de Framingham, se observó que los individuos con EHGNA tenían un mayor riesgo de ECV de 10 años que los individuos sanos,<sup>50</sup> siendo mayor el riesgo en pacientes del sexo masculino.<sup>51</sup> Además, existe evidencia clínica que los pacientes con EHGNA tiene mayor riesgo de desarrollar hipertensión. La RI está relacionada a la activación del sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) produciendo mayor retención de sodio lo que contribuye a la aparición de hipertensión.<sup>52</sup> Por otro lado, la EHGNA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de fibrilación auricular FA.<sup>53</sup>

### EHGNA y enfermedad renal crónica

Se ha demostrado en estudios epidemiológicos y experimentales que la presencia de EHGNA está asociada a desarrollo y progresión de ERC independientemente de los factores de riesgo tradicionales, así como la ERC se ha visto

que puede favorecer la progresión de EHGNA. En un metaanálisis se demostró que la presencia de EHGNA está asociada a un incremento de ERC (OR: 2.12).<sup>54</sup> En un estudio donde participaron 1174 pacientes se observó que los pacientes con EHGNA tiene un OR: 1.44 (IC 95% 1.03–2.01) de desarrollar insuficiencia renal moderada comparada con pacientes que no presentaron EHGNA con un OR: 1.56 (IC 95%, 1.05–2.34).<sup>55</sup>

**EHGNA y apnea obstructiva del sueño**

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS) es caracterizado por un estado de hipoxia crónica intermitente. La hipoxia crónica induce estrés oxidativo promoviendo RI, inflamación y disfunción endotelial con aumento de morbimortalidad por ECV. Además, la hipoxia crónica en estos pacientes se ha asociado a incremento de la fibrosis en pacientes con EHGNA.<sup>56</sup> La presencia de elevación de transaminasas hepáticas en pacientes con AOS severa está asociada a un incremento en la esteatosis hepática.<sup>57</sup>

**EHGNA y osteoporosis**

Existen potenciales implicaciones clínicas para el desarrollo de fracturas en pacientes con EHGNA. En un estudio de prevalencia de fracturas osteoporóticas en población China se observó que estas eran más frecuentes en los pacientes de sexo masculino con EHGNA.<sup>58</sup> En otro

estudio donde se incluyeron 2695 (35.5% del sexo masculino) participantes mayores de 55 años se observó un OR: 1.86 (IC 95% :1.06-3.27; *p*=0.030) de fractura osteoporótica en pacientes masculinos chinos con EHGNA.<sup>59</sup> Sin embargo, en los datos obtenidos de la NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*) en EEUU, demostraron que la presencia de EHGNA no se asociaba de forma significativa a la alteración de la densidad mineral ósea.<sup>60</sup>

**EHGNA y cáncer**

Se ha demostrado en estudios epidemiológicos la asociación entre cáncer colorrectal y el SMet. En un metaanálisis que incluyó un total de 6,263 sujetos en 5 estudios (4 cohortes transversales, 1 cohorte retrospectiva), la EHGNA se asoció significativamente con el adenoma colorrectal (OR: 1,74, IC 95%, 1.53-1.97).<sup>61</sup> Por otro lado, la presencia de IMC elevado es el principal factor de riesgo del desarrollo de EHGNA, lo cual figura entre los factores de riesgo comprobados de adenocarcinoma esofágico.<sup>62</sup>

**Mortalidad en EHGNA**

La mortalidad global a largo plazo en pacientes occidentales con todo el espectro de la EHGNA es 34% a 69% más alta que en la población general de la misma edad y sexo con seguimiento a 15 años y es en su mayoría debido a eventos cardiovasculares.<sup>63,64,65</sup> Las tres principales causas de muerte

**Tabla 4.** Terapia farmacológica en y EHGNA con mecanismo de acción y blanco terapéutico.

Tratamientos establecidos		
Fármaco	Diana terapéutica	Mecanismo de acción
Pioglitazona	Ligando de transcripción nuclear del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR-γ)	Activa el PPAR-γ produciendo un aumento de sensibilidad a insulina de células hepáticas, tejido adiposo y músculo esquelético promoviendo el depósito de ácidos grasos libres; además incrementa la secreción de adiponectina por el tejido adiposo, favoreciendo la beta-oxidación de ácidos grasos libres hepáticos. Reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica en casos de RI
Vitamina E (RRR-a tocoferol)	Antioxidante	La vitamina E secuestra los radicales libres reduciéndolos a metabolitos menos activos. Forma parte de un conjunto de factores del sistema de defensa antioxidante celular, sistema que incluye enzimas como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la catalasa y otros factores no enzimáticos como el ácido úrico o el glutatión
Liraglutida	Análogo del péptido-1 similar a glucagon (GLP-1)	Análogo del GLP-1 que se une al receptor GLP-1, activándolo y potenciando la secreción de insulina dependiente de la glucosa en las células β-pancreáticas
Tratamientos emergentes		
Ácido obeticólico	Agonista del receptor farnesoide X (RFX)	Estimula el RFX en íleon distal con la consecuente secreción de factor de crecimiento de fibroblastos-19 (FGF-19) al sistema porta, que lo lleva hasta el hígado, en donde disminuye la producción de ácidos biliares, estimula la β-oxidación, disminuye la lipogénesis y la gluconeogénesis
Elfabrinor	Agonista PPAR	Agonista PPAR dual (delta y alfa) que estimula la β-oxidación muscular y hepática además de que a nivel hepático disminuye la gluconeogénesis y la producción de triglicéridos, tiene efecto antiinflamatorio, promoviendo un perfil metabólico favorable
Estatinas	Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa)	Disminuyen la síntesis y el contenido intracelular de colesterol, logran una disminución significativa del colesterol LDL, aumento discreto del colesterol HDL y en el caso de algunas estatinas, descenso de los triglicéridos, puede ser utilizada en estadios finales de fibrosis (cirrosis compensada), debe de ser suspendida en cirrosis descompensada

en pacientes con EHNA son por enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedad hepática.<sup>63</sup> Se ha demostrado que la DM2 aumenta el riesgo de mortalidad relacionada a causas hepáticas y la mortalidad general en pacientes con EHGNA.<sup>66,67,68</sup> Los estadios 3 y 4 de fibrosis que corresponden a fibrosis en puente y cirrosis respectivamente son los principales indicadores de mortalidad en la EHGNA.<sup>64,69</sup>

## Tratamiento

### Manejo integral del paciente con EHGNA

El manejo de los pacientes con EHGNA consiste en tratar la enfermedad hepática, principalmente en pacientes que cursan con EHNA, así como también las comorbilidades metabólicas asociadas tales como la obesidad, hiperlipidemias, RI y DMT2. Las intervenciones en el estilo de vida deben recomendarse en todos los pacientes con EHGNA y EHNA. La pérdida de peso generalmente reduce la esteatosis hepática, logrado ya sea por una dieta hipocalórica sola o en combinación con un aumento de la actividad física. Una combinación de una dieta hipocalórica (reducción diaria de 500-1,000 kcal) y ejercicio de intensidad moderada es probable que proporcione la mejor probabilidad de mantener la pérdida de peso con el tiempo. La pérdida de peso de al menos 3% -5% del peso corporal parece necesaria para mejorar la esteatosis, pero se necesita una mayor pérdida de peso (7% -10%) para mejorar la mayoría de las características histopatológicas de la esteatohepatitis, incluida la fibrosis.<sup>4</sup> Estas modificaciones en el estilo de vida mejoran los niveles de transaminasas y la esteatosis, sin embargo, cuando se pierde 10% ó más del peso corporal, el 90% de los pacientes logran resolución completa de la esteatohepatitis.<sup>37,12</sup>

### Tratamiento farmacológico en EHGNA: ¿Dónde estamos actualmente?

En cuanto a las terapias farmacológicas aprobadas sólo dos se recomiendan en pacientes con EHNA: pioglitazona y la vitamina E. Tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, el tratamiento con pioglitazona (30-45 mg al día) mejora EHNA comparado con placebo, sin embargo, se asocia a un aumento de peso significativo. En el estudio PIVENS (pioglitazona o vitamina E vs. placebo en pacientes no diabéticos con NASH), los pacientes tratados con vitamina E 800 IU por 96 semanas tuvieron disminución de la

esteatosis y la inflamación.<sup>37,70</sup>

Dentro de los agentes terapéuticos en investigación se encuentran los agonistas del receptor farnesioide X (regula la homeostasis de la glucosa y los lípidos). El ácido obeticólico es la primera droga dentro de este grupo que se ha investigado para NASH. Un estudio aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego en pacientes no diabéticos con NASH demostró mejoría histológica en el 45% de los pacientes tratados con ácido obeticólico versus 21% en el grupo control, además de mejoría en la fibrosis.<sup>71</sup>

El elafibranor, un agente agonista de los receptores de proliferación activados de peroxisomas  $\alpha$  y (PPAR) ha sido estudiado en NASH. Comparado con placebo mejora los niveles de enzimas hepáticas y de lípidos, pero no resolvió la esteatohepatitis y aumentó los niveles de creatinina sérica.<sup>72</sup>

En la tabla 4 se resume la terapia farmacológica aceptada y propuesta en estudios para el tratamiento de la EHNA, describiendo su respectivo mecanismo de acción y blanco terapéutico.

## Conclusiones

La EHGNA es una enfermedad que va en aumento y que representará un problema de salud pública importante en los próximos años. Sabemos que en un futuro cercano la cirrosis secundaria a esta entidad será la principal causa de trasplante hepático en el mundo. En México debido a que hay una prevalencia elevada de SMet y sus asociaciones como obesidad, RI y DMT2; la prevalencia del hígado graso no alcohólico también va en ascenso. Hoy sabemos que las principales causas de muerte asociadas a la EHGNA son la enfermedad cardiovascular, el cáncer y la enfermedad hepática, siendo además importante reconocer las diferentes manifestaciones extrahepáticas de EHGNA las cuales generan morbilidad importante. Es importante reconocer los pacientes de riesgo para EHGNA para realizar un diagnóstico oportuno. Sabemos que hay métodos no invasivos que tienen un rendimiento diagnóstico similar a la biopsia hepática. Finalmente, el tratamiento actual está enfocado principalmente a contrarrestar la RI (mecanismo fisiopatológico más importante) siendo lo más efectivo hasta ahora la dieta y el ejercicio. Respecto a los fármacos, aun no hay un tratamiento farmacológico único y se deben seleccionar los pacientes.

## Referencias bibliográficas

- Lindenmeyer C, McCullough A. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease- An Evolving View. *Clin Liver Dis* 2018;22:11-21.
- Oforu A, Ramai D, Reddy M. Non-alcoholic fatty liver disease: controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions. *Ann Gastroenterol* 2018; 31 (3):1-8.
- Diehl, A. M., Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017;377:2063-72.
- Chalasanani N, Younossi Z, 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.
- Perumpail B, Khan M.A, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterology* 2017; 23(47): 8263-8276.
- Do A., Lim JK. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A primer. *Clinical Liver Disease* 2016;7:106-108.
- Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International* 2017;37:81-84).
- Lizardi-Cervera J., Becerra I., et al. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. 2006;71:453-9.
- Castro-Martínez MG, Banderas-Lares DZ, et al. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cir* 2012.
- Briseño P, Chavez R., Lopez M. Prevalencia y relación de esteatosis hepática con perfil lipídico y hepático en pacientes de chequeo médico. *Revista de Gastroenterología de México*. 2018; 506: 1-6.
- Younossi Z., Koenig A., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
- Vilar-Gomez E., Calzadilla-Bertot L., et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. 2018;155(2):443-457.
- Williams CD., Stengel J., Asike MI., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124-131.
- Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H., et al. Gender and menopause impact severity of brosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 1406-1414.
- Choi SY., Kim D., Kim HJ., et al. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. *Am J*



- Gastroenterol* 2009; 104: 1953-1960.
16. Lazo M., Hernaez R., Eberhardt MS., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 38-45.
  17. Younossi ZM., Blissett D., Blissett R., et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016; 64: 1577-1586.
  18. Farrell GC. The liver and the waistline: Fifty years of growth. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 Suppl 3: S105-S118.
  19. Jensen T., Abdelmalek MF., Sullivan S., et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2018; 68: 1063-1075.
  20. Al-Nagdy S., Miller DS., Yudkin J. Changes in body composition and metabolism induced by sucrose in the rat. *Nutr Metab* 1970; 12: 193-219.
  21. Sanchez-Lozada LG., Mu W., Roncal C., et al. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Eur J Nutr* 2010; 49: 1-9.
  22. Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 141-149.
  23. Stepanova M., Rafiq N., Makhlof H., et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3017-3023.
  24. Trovato FM., Martines GF., Brischetto D., et al. Fatty liver disease and lifestyle in youngsters: diet, food intake frequency, exercise, sleep shortage and fashion. *Liver Int* 2016; 36: 427-433.
  25. Trovato FM., Martines GF., et al. Neglected features of lifestyle: Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2016; 8: 1459-1465.
  26. Vgontzas AN., Bixler EO., Lin HM., et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3787-3794.
  27. Ludwig J., Viggiano TR., McGill DB., Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55(7): 434-8.
  28. Drew L. Fatty liver disease: turning the tide. *Nature.* 2017 Oct 11; 550(7675): S101.
  29. Calzadilla L. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2016 May; 17(5): 774.
  30. Pais R., Charlotte F., Fedchuk L., Bedossa P., et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol.* 2013 Sep; 59(3): 550-69.
  31. Singal AK., Guturu P., Hmoud B., Kuo YF., Salameh H., Wiesner RH. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation.* 2013 Mar 15; 95(5): 755-60.
  32. Marengo A., Jouness RI., Bugianesi E. Progression and natural history of NAFLD in adults. *Clin Liver Dis.* 2016 May; 20(2): 313-24.
  33. Cerpa-Cruz S., González-Díaz V., Velarde-Ruiz-Velazco J., et al. Non-Alcoholic Fatty Steatohepatitis an inflammatory disorder beyond the liver. *J Clin Cell Immunol* 2013; 4: 159-166.
  34. Ono M., Okamoto N., Saibara T. The latest idea in NAFLD/NASH pathogenesis. *Clin J Gastroenterol* 2010; 3: 263-270.
  35. Friederman S.L., Neuschwander-Tetri BA., Rinella M., et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine.* Volume 24 (pag: 908-922) July 2018.
  36. Neuschwander-Tetri B. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine* (2017) 15:45.
  37. Carr R., Oranu A., Khungar V. Nonalcoholic fatty liver disease. Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin N Am* 2016; 45: 639-652.
  38. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine* 2011; 43: 617-649.
  39. Alkhoury N., McCullough AJ. Noninvasive diagnosis of NASH and liver fibrosis within the spectrum of NAFLD. *Gastroenterol Hepatol.* 2012; 8(10): 661-8.
  40. Esterson YB., Grimaldi GM. Radiologic Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 22 (2018) 93-108.
  41. Cequera A., García De León Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79(3): 187-193.
  42. Cleveland E., Bandy A., VanWagner L., Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018; 11: 4.
  43. VanWagner L., Rinella M. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Hepatology Reports* (2016) 15: 2: 75-85.
  44. Lonardo A., Nascimbeni F., Maurantonio M., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: evolving paradigms. *World J Gastroenterol* (2017) 28; 23(36): 6571-6592.
  45. S. Lllalukka MD., H. Yki-Jarvinen. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of Type 2 diabetes. Best Practice and Research Clinical *Endocrinology and Metabolism.* 2016 1-11.
  46. Miyake T., Hirooka M., Yoshida O., et al. Differences in the risk of fatty liver for onset of impaired fasting glucose according to baseline plasma glucose levels. *J Gastroenterol.* 2017 Feb; 52(2): 237-244.
  47. Sheng X., Che H., Ji Q., Yang F., et al. The relationship between liver enzymes and insulin resistance in T2D patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Horm Metab Res* 2018; 50(05)/ 397-402.
  48. Chen Z., Yu R., Xiong Y., Du F., Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2017 Oct 16; 16(1): 203.
  49. Wójcik-Cichy K., Koślińska-Berkan E., Piekarska A. The influence of NAFLD on the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Clin Exp Hepatol.* 2018 Mar; 4(1): 1-6.
  50. Montamed N., Motamed N., Rabiee B., Poustchi H., Dehestani B., Hemasi GR., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017 Feb; 41(1): 31-38.
  51. Du T., Sun X., Yuan G., Zhou X., Lu H., Lin X., et al. Sex differences in the impact of nonalcoholic fatty liver disease on cardiovascular risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Jan; 27(1): 63-69.
  52. Oikonomou D., Georgiopoulos G., Katsi V., Kourek C., Tsioufis C., Alexopoulou A., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated?. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2018. 30(9): 979-985.
  53. Ya-Hui D., Ma Y., Qian LY., Xu Q., Wang LH., Huang DS., et al. Linking atrial fibrillation with NAFLD/ potential common therapeutic targets. *Oncotarget.* 2017, vol 8 (36)/ 60673-60683.
  54. Musso G., Gambino R., Tabibian JH., Ekstedt M., Kechagias S., Hamaguchi M., et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014 Jul 22; 11(7): e1001680.
  55. Nam GE., Hwang SY., Chung HS., Choi JH., Lee HJ., Kim NH., et al. Implication of NAFLD, MxS and subclinical inflammation on mild renal insufficiency. *International Journal of Endocrinology.* Vol 2018.
  56. Aron-Wisniewsky J., Clement K., Pépin JL. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. *Metabolism.* 2016 Aug; 65(8): 1124-35.
  57. Chen LD., Zhang LJ., Lin XJ., Qi JC., Li H., Wu Z., et al. Association between continuous positive airway pressure and serum aminotransferases in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Feb; 275(2): 587-594.
  58. Li M., Xu Y., Xu M., Ma L., Wang T., Liu Y., et al. Association between continuous positive airway pressure and serum aminotransferases in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Feb; 275(2): 587-594.
  59. Li M., Xu Y., Xu M., Ma L., Wang T., Liu Y., et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun; 97(6): 2033-8.
  60. Wang Y., Wen G., Zhou R., Zhong W., Lu S., Hu C., et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Osteoporotic Fractures/ A Cross-Sectional Retrospective Study of Chinese Individuals. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul 23; 9: 408.
  61. Umehara T. Nonalcoholic fatty liver disease with elevated alanine aminotransferase levels is negatively associated with bone mineral density: Cross-sectional study in U.S. adults. *PLoS One.* 2018 Jun 13; 13(6).
  61. Derra A., Bator M., Menzyk T., Kukla M. Underated enemy – from nonalcoholic fatty liver disease to cancers of the gastrointestinal tract. *Clin Exp Hepatol.* 2018 Jun; 4(2): 55-71.
  62. Sanna C., Rosso C., Marietti M., Bugianesi E. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Extra-Hepatic Cancers. *Int J Mol Sci.* 2016 May; 17(5): 717.
  63. Marengo A., Jouness R., Bugianesi E. Progression and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Clin Liver Dis* 2016; 20(2): 313-324.
  64. Angulo P. Farrell GC, McCullough AJ, et al. The natural history of NAFLD In: Non-alcoholic fatty liver disease: a practical guide. London: Wiley Blackwell Press; 2013: 37-45.
  65. So derberg C., Sta 1 P., Asklng J., Glaumann H., Lindberg G., Marmur J., et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51: 595-602.
  66. Hagstrom H., Nasr P., Ekstedt M., Hammar U., Stål P., Hultcrantz R., et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *EASL* 2017; 67: 1265-1273.
  67. Younossi Z.M., Otgonsuren, M., Venkatesan C., Mishra A. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism* 2013; 62: 352-360.
  68. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA., Boparai N., McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 262-265.
  69. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal 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: 1547-1554.
  70. Chalasani N., Sanyal A., Kowdley K., Robuck PR., Hoofnagle J., Kleiner DE., et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials* 2009; 30: 88-96.
  71. Neuschwander-Tetri B., Loomba R., Sanyal A., Lavine JE., Van Natta ML., Abdelmalek MF., et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965.
  72. Ratzliff V, Harrison S, Franque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147-59.