



Enfermedad hepática grasa relacionada a trastornos metabólicos: actualización de conceptos y revisión bibliográfica

Fatty liver disease related to metabolic disorders: concepts update and literature review

Doença hepática gordurosa relacionada a distúrbios metabólicos: atualização de conceitos e revisão de literatura

A. Fabrizio Bardales Silva¹

<https://orcid.org/0000-0001-9020-4426>

Resumen

Con el auge de los trastornos metabólicos, la enfermedad grasa hepática se proclama como la patología más frecuente que compromete al hígado a nivel mundial. Ante estas circunstancias, recientemente, se han renovado algunos conceptos y definiciones en miras de comprender mejor este problema. Se destaca en la actualidad, la importancia de fenómenos como la resistencia a la insulina y otros mecanismos inflamatorios que favorecen a la degeneración grasa hepática y culminar en patologías tan graves como la cirrosis y el carcinoma hepático.

Palabras clave: enfermedad hepática grasa, enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica

Abstract

With the rise of metabolic disorders, liver fat disease is proclaimed as the most frequent pathology involving the liver worldwide. Under these circumstances, some concepts and definitions have recently been renewed with a view to better understanding this problem. Currently, the importance of phenomena such as insulin resistance and other inflammatory mechanisms that favor the degeneration of liver fat and culminate in diseases as serious as cirrhosis and liver carcinoma is highlighted.

Keywords: fatty liver disease, fatty liver disease associated with metabolic dysfunction

Resumo

Com o aumento das doenças metabólicas, a doença de gordura hepática é proclamada como a patologia mais frequente que compromete o fígado em todo o mundo. Nestas circunstâncias, foram recentemente renovados alguns conceitos e definições, a fim de melhor compreender este problema. Destaca-se atualmente a importância de fenómenos como a resistência à insulina e outros mecanismos inflamatórios que favorecem a degeneração da gordura hepática e culminar em patologias tão graves como a cirrose e o carcinoma hepático.

Palavras-chave: doença hepática gordurosa, doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica

Introducción

La prevalencia de trastornos grasos hepáticos se incrementa conforme pasan los años. Si bien, el término "enfermedad hepática grasa no alcohólica" (EHGNA) fue acuñado hace 40 años,¹ con el avance de la investigación, dentro del contexto de enfermedad hepática grasa (EHG), la denominación EHGNA no permite, de forma útil, desarrollar de forma adecuada a este fenómeno de forma global.

Este trastorno, tal como se entiende hoy, no solo debe ser diferenciado por el consumo de alcohol, sino que también, afecta potencialmente a todos los pacientes con cualquier forma de enfermedad hepática, al actuar como

¹ Hospital III Daniel Alcides Carrión. Médico Gastroenterólogo. Miembro de la Asociación Peruana para el Estudio del Hígado. Tacna, Perú



modificador de las hepatopatías.² Debido a esta situación se ha necesitado la actualización de algunos conceptos, con la finalidad de mejorar el enfoque diagnóstico de esta enfermedad y su abordaje, enfocado en la asociación a trastornos metabólicos, ya que la EHG gestacional o asociada a medicación tiene otros enfoques.

Epidemiología

La enfermedad hepática grasa (EHG) es el trastorno hepático más común a nivel mundial con una prevalencia aproximada del 25 %, siendo mayor la proporción en gente con obesidad y diabetes mellitus de tipo 2 (DM2)⁴ y se predice como la principal indicación de trasplante hepático en pocos años⁵ debido a su presentación insidiosa y curso prolongado, el volumen de afectados se incrementa continuamente.³

Concepto de enfermedad hepática grasa

Se define a esta condición como la infiltración grasa del parénquima hepático (esteatosis hepática) superior al 5 % de hepatocitos conteniendo grandes vacuolas grasas, en ausencia de otras causas de enfermedad hepática grasa.⁶ Este trastorno es heterogéneo y se desarrolla a través de diferentes estadios, con potencial de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC) y/o cirrosis⁷ basados en el consumo de alcohol, típicamente se ha clasificado en 2

formas: enfermedad hepática grasa alcohólica (EHGA) y enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA).⁸ Esta definición, sin embargo, se encuentra por lejos cercana a la realidad. Ambos grupos se llegan a extrapolar, debido al consumo casi generalizado de cantidades pequeñas a moderadas de alcohol en pacientes etiquetados como EHGNA y el incremento de la prevalencia de disfunción metabólica en pacientes con consumo nocivo de alcohol y clasificados como EHGA.⁹ El hallazgo en la práctica clínica de coexistencia entre ambos elementos es bastante común y muchas veces termina siendo un desafío lograr clasificar a los pacientes en estas entidades.¹⁰

Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (EHGDM)

Este nuevo término proveniente del inglés propuesto por consenso internacional en 2020,¹¹ basando el diagnóstico en la presencia de esteatosis hepática asociados a unos de los siguientes criterios: obesidad/sobrepeso, diabetes mellitus de tipo 2 o evidencia de disfunción metabólica como se aprecia en la Figura 1.¹¹ Las principales diferencias que separan a EHGDM de EHGNA son: EHGDM no requiere la exclusión otras hepatopatías crónicas (incluyendo la alcohólica), y la presencia necesaria de alteraciones metabólicas para el diagnóstico de EHGDM.

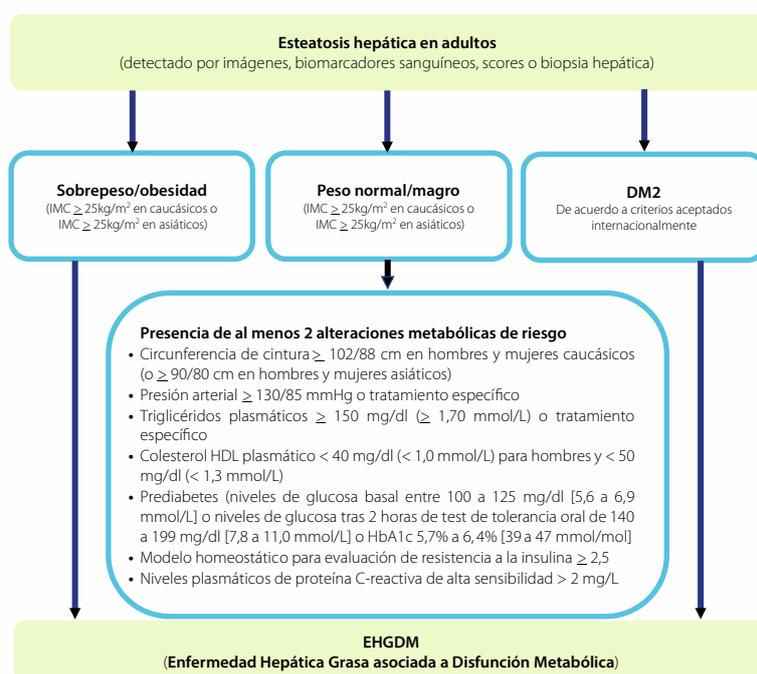


Figura 1. Criterios diagnósticos para EHGDM - Adaptado de Eslam y cols.¹¹





Nota: IMC: índice de masa corporal; DM2: diabetes mellitus de tipo 2

Si bien estos criterios son de reciente aparición, estos datos requieren de información aplicada en el mundo real. Algunas investigaciones preliminares concluyen algunas ventajas del uso de los criterios de EHGDM: Al identificar factores del síndrome metabólico se relaciona directamente a la presencia de fibrosis y permite el hallazgo de pacientes con alto riesgo.⁹ El nivel de consumo de alcohol, incluso a niveles bajos, es un factor de riesgo independiente que empeora la progresión a fibrosis y la mortalidad en enfermedad hepática grasa;¹² la enfermedad hepática grasa coexiste con otras hepatopatías, favoreciendo la evolución de cirrosis y CHC;¹³ y al existir otras etiologías de enfermedad hepática grasa (medicación, postquirúrgica y gestación) EHGDM cuenta con distinta etiopatogenia y tratamiento diferentes al resto de cuadros.¹⁴

Historia natural y fisiopatología de la EHG

La EHG está altamente relacionada con los componentes del síndrome metabólico (Figura 1), especialmente con la obesidad visceral.¹⁵ El depósito de grasa a nivel parenquimatoso hepático, relacionado a distintos factores inflamatorios degeneran en la progresión de fibrosis hepática y cirrosis.¹⁶ Genes como PNPLA3

se asocian a depósito de grasa, pero el fenotipo metabólico ha sido identificado como determinante.¹⁷ La resistencia a la insulina, es un factor primordial. Este fenómeno se relaciona con un excesivo tráfico de ácidos grasos saturados. Esta interacción con la insulina favorece a la disfunción del tejido de grasa, generando sustancias de efecto paracrino (adipocinas) perpetuando la respuesta inflamatoria local y a su vez, una mayor resistencia a la insulina, estableciendo un círculo vicioso difícil de erradicar. De forma similar, la resistencia a la insulina favorece de forma independiente, al desarrollo de estrés oxidativo, aumentando la producción de radicales libres.¹⁸ Otros factores como el microbioma intestinal se han reconocido con algún grado de evidencia dentro de la fisiopatología de EHG.¹⁹

Este estado proinflamatorio, activa a las células estelares hepáticas típicamente en fase quiescente, las cuales, a su vez, generan más inflamomas, y adicionalmente generan depósito de colágeno con incremento de la matriz extracelular a nivel hepático.¹⁸ El desarrollo de fibrosis hepática es el punto determinante de pronóstico para la progresión a cirrosis y CHC. La fibrosis conlleva una tasa muy baja de reversibilidad, estableciéndose como el objetivo terapéutico más desafiante de lucha contra la EHG.²⁰

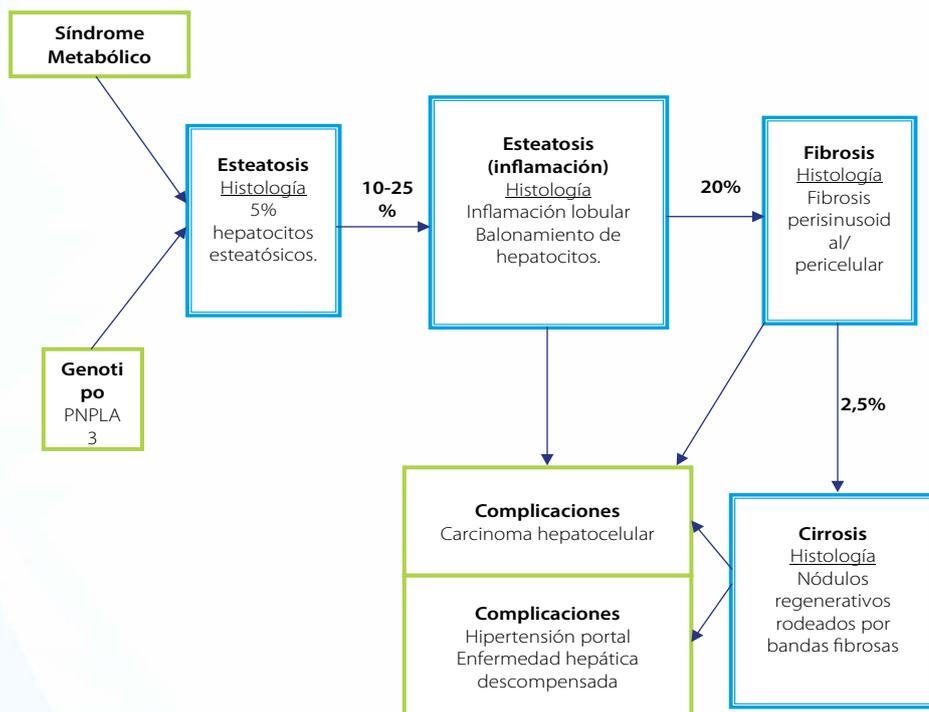


Figura 2. Factores de Riesgo e Historia natural de EHG. Adaptado de Jennison y cols.⁷



Tras el depósito de grasa hepática, un 10 a 25 % evoluciona al estado inflamatorio, caracterizado en la visualización histológica de inflamación lobular y el balonamiento de los hepatocitos. De este grupo, el 20 % evoluciona a fibrosis hepática. La acumulación de fibrosis puede degenerar en cirrosis y los pacientes cirróticos pueden tener complicaciones entre ellas, al CHC. (Figura 2) La fibrosis en EHG se relaciona con una mayor morbimortalidad.⁷

Presentación clínica y diagnóstico de EHG

De forma típica, EHG es asintomático con algunas manifestaciones atípicas excepcionales como dolor gravativo en hipocondrio derecho.⁸

No existe al momento un método patognomónico para realizar el diagnóstico de EHG. La biopsia hepática permanece como la técnica más certera para identificar esteatosis, inflamación y fibrosis hepática; aunque tiene

muchas limitaciones como su costo, tendencia a error de muestreo, y la morbimortalidad asociada, al ser un procedimiento invasivo.²¹

Algunas pruebas no invasivas como las transaminasas séricas y los exámenes de imágenes rutinarios como la ultrasonografía, tomografía computarizada o resonancia magnética no permiten delimitar las características inflamatorias o establecer estadios de fibrosis hepática. Otros métodos incluyen algunos predictores clínicos (NFS score, índice FIB-4, el índice de la relación TGO/plaquetas), los test no invasivos basados en parámetros séricos (ELF, Fibrometer, FibroTest, Hepascore) o pruebas basadas en imágenes (elastografía de transición, elastografía por resonancia magnética-MRE, entre otras) los cuales son utilizados para estudiar la severidad de la enfermedad hepática.²² Se expone de forma resumida las principales características y ventajas de estas herramientas en la Tabla 1.

Tabla 1

Métodos diagnósticos invasivos para determinar fibrosis hepática avanzada: resumen de estadísticas.²²

Test no invasivos	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Ventajas	Desventajas
NAFLD Fibrosis Score Componentes: Edad, TTOG/diabetes, TGO, TGP, plaquetas						
Corte Inferior: -1,455	73 %	74 %	50 %	92 %	Conveniente Datos de rutina diaria	Reducida precisión para edades < 35 y > 65 años Pobre VPP
Corte Superior: 0,676	43 %	88 %	67 %	89 %	VPN excelente	Gran proporción para resultados indeterminados
FIB-4 Componentes: Edad, TGO, TGP, plaquetas						
Corte Inferior: 1,3	78 %	71 %	40 %	93 %	Conveniente Datos de rutina diaria	Reducida precisión para edades < 35 y > 65 años Pobre VPP
Corte Superior: 2,67	32 %	96 %	66 %	85 %	VPN excelente	Gran proporción para resultados indeterminados
Elastografía de transición Sonda M						
Corte: 6,95-7,25 kPa	89 %	77 %	43 %	96 %	Prueba en punto de atención No requiere intervención del radiólogo	Confiabilidad y precisión reducida por obesidad, elevación de TGP, colestasis, congestión, ayuno y experiencia del operador.
Corte: 9,6-11,4 kPa	80 %	90 %	68 %	93 %	Alto VPN	
Elastografía por resonancia magnética						
Corte: 3,6-4,8 kPa	86 %	91 %	71 %	93 %	Método no invasivo más preciso Puede usarse con IMC > 35 kg/m2	Sin data disponible





MC: índice de masa corporal, kPa: kilopascales, NAFLD: "non-alcoholic fatty liver disease." Enfermedad hepática grasa no alcohólica, TGO: transaminasa oxalacética, TGP: transaminasa pirúvica, TTOG: Test de tolerancia oral a la glucosa, VPP: Valor predictivo positivo VPN: Valor predictivo negativo.

A pesar de esta gran gama de opciones, la biopsia hepática es el estándar de oro, tanto para su uso en ensayos clínicos como herramienta diagnóstica de EHG y para evaluar la eficacia de las intervenciones.²³ Sin embargo, la valoración a través de este método es imprecisa, ya que un espécimen representa solo aprox. 1/50 000 del volumen hepático, que se asociaría con múltiples resultados falsos negativos por la heterogeneidad de la EHG.²⁴ Por este motivo, se requiere en la práctica clínica de métodos no invasivos de fácil aplicación, que delimite de una mejor forma la prevalencia de EHG y vigile su crecimiento poblacional, así como la necesidad de monitorizar la condición hepática a lo largo del tiempo, estableciéndose como uno de los retos más importantes a definir en años venideros.²⁵

Tratamiento de EHG: estilo de vida y medicación

Intervenciones en el estilo de vida para el manejo de EHG

El manejo actual de EHG es mayoritariamente enfocado en la intervención de los estilos de vida, intentando obtener pérdida de peso y reducir los factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares.²⁶ Incluso pérdidas escasas de peso, pueden resultar en una pérdida significativa de grasa hepática, mejoría en la sensibilidad a la insulina, reducir el riesgo cardiometabólico y mejorar el pronóstico en los pacientes a mediano y largo plazo, pero la bibliografía aún no es contundente respecto a este apartado.²⁷ Mientras que la pérdida entre el 3 al 5 % de peso corporal es necesaria para reducir la esteatosis, la pérdida entre 7 al 10 % del peso corporal, se ha relacionado a la mejoría en los parámetros inflamatorios histológicos o fibrosis en EHG.²⁴ En general, la restricción calórica (500-1000 kcal) resulta el elemento más importante en la reducción del peso.²⁸

Intervenciones específicas como la dieta mediterránea, ha demostrado beneficios en la

reducción de esteatosis hepática y mejoría en la sensibilidad a la insulina, relacionada con la reducción en la ingesta de grasas saturadas y aumento en el consumo de ácidos grasos insaturados.²⁴

La gran desventaja en estas intervenciones es la dificultad de mantener estos estilos de vida saludables, así que, los objetivos a obtener en cada paciente, deben ser personalizados, realistas y adaptado a las comorbilidades existentes en el individuo a tratar.

Tratamiento farmacológico en EHG

Los cambios en los estilos de vida son indicados a todos los pacientes con diagnóstico de EHG, mientras que la intervención farmacológica debería ser limitado a enfermedad progresiva relacionada a inflamación y/o fibrosis.²⁹

Dada la asociación de EHG y resistencia a la insulina, se han destacado algunas terapias como pioglitazona, metformina y agonistas GLP-1 (péptido similar al glucagón) han recibido mucha atención de los investigadores.³⁰ La pioglitazona incrementa la producción del receptor de proliferador-activado de peroxisoma gamma (PPAR- γ), influyendo en el metabolismo de adipocitos y agentes inflamatorios. También incrementa la producción de adiponectina, con potencial sensibilizante de la insulina. Se ha encontrado beneficio clínico sobre todo en pacientes con DM2 más inflamación hepática corroborada por biopsia, con un máximo beneficio tras 12 meses de terapia. Pero se han encontrado algunos riesgos potenciales (como la ganancia de peso) y la falta de influencia en la fibrosis.⁸ Para el caso de metformina, no existe evidencia que recomiende su uso, y el uso de GLP-1 resulta ser de uso prematuro con la evidencia actual.²⁴

Los agentes antioxidantes tienen el poder para reducir el potencial oxidativo en pacientes con EHG. Se recomienda vitamina E (α -tocoferol) a dosis de 800 UI oral relacionada a mejoría histológica y sérica en pacientes no diabéticos. Sin embargo, su uso prolongado se asoció al incremento en la mortalidad global, como riesgo de presentar enfermedad cerebrovascular aguda hemorrágica y cáncer de próstata.³¹ En estos términos, algunas guías lo recomiendan como una terapia opcional. No se ha corroborado



influencia en fibrosis hepática. Otras drogas como el ácido ursodeoxicólico y los probióticos no se recomiendan en las guías actuales. El uso de omega 3 no ha tenido evidencia para uso en EHG, pero puede ser usado en algunos casos de dislipidemia coexistente.³¹

Existen muchos fármacos nuevos que se han introducido al manejo de EHG, apoyados por la evidencia de algunas investigaciones, incluidos el ácido obeticólico (OCA), elafibranor y selonsertib, con potencial para influir en el manejo de EHG, pero que aún se encuentran en fase III de sus respectivos ensayos clínicos. OCA activa el receptor nuclear farnenoide X en el hígado, asociado a la mejora en la sensibilidad a la insulina en el hígado y reducción en la gluconeogénesis, lipogénesis, inflamación e incluso en la fibrosis; aunque, se ha encontrado

un incremento en los niveles séricos de colesterol LDL, incrementando el riesgo cardiovascular con respuesta al uso de estatinas concomitante. Por lo tanto, el uso de OCA en EHG está en una etapa muy precoz.²⁹ Elafibranor en un agonista de PPAR- α y PPAR- δ con asociación a la mejora en la sensibilidad a la insulina y reduce la inflamación hepática en modelos murinos. Selonsertib actúa en la inhibición de la kinasa de tipo 1 asociada a apoptosis, relacionado al desarrollo de fibrosis. En algunos ensayos clínicos, se demostró mejora fibrosis hepática y deposición de tejido grasoso.⁷

Debido a la cercana asociación entre EHG y riesgo cardiometabólico, el uso de estatinas se indica para el manejo de dislipidemias. Siendo un medicamento seguro incluso en cirrosis por EHG, mientras la cirrosis se encuentre compensada.²⁷

Tabla 2
Selección de medicamentos con evidencia de eficacia en el tratamiento de EHG. Adaptado de Jennison y cols.7

	Mecanismo de acción	Beneficios	Indicaciones	Limitaciones y efectos adversos
Pioglitazona	Estimula PPAR γ Reduce el depósito de ácidos grasos en el hígado, al favorecer la captación por los adipocitos. Incremento en la adiponectina.	Esteatosis hepática Inflamación Balamiento hepático Mejora el control glicémico	Tratamiento para EHG inflamatoria probada por biopsia en pacientes con/sin DM2	Ganancia de peso Reportes de incremento de falla cardiaca congestiva, cáncer de vejiga y osteoporosis. Incierta la reducción de fibrosis.
Vitamina E	Antioxidante. Antiinflamatorio.	Esteatosis hepática Inflamación Balamiento hepático Nivel de transaminasas	Tratamiento para EHG inflamatoria probada por biopsia en pacientes con/sin DM2	Reportes de incremento de mortalidad general, ECV hemorrágico y cáncer de próstata. Sin investigaciones en individuos con DM2.
Ácido obeticólico	Agonista FXR Mejora la sensibilidad hepática a la insulina. Disminuye gluconeogénesis.	Inflamación Lipogénesis hepática Mejora fibrosis	No existe recomendación específica para su uso en EHG	Incremento de colesterol LDL Prurito En espera de resultados de ensayos clínicos en Fase III.
Elafibranor	Estimula PPAR α y PPAR δ Mejora la sensibilidad a la insulina. Antiinflamatorio.	Esteatosis hepática Mejora los factores de riesgo cardio-metabólicos	No existe recomendación específica para su uso en EHG	Sin beneficio demostrado en estadios intermedios En espera de resultados de ensayos clínicos en Fase III
Selonsertib	Inhibidor ASK-1 Inhibe la apoptosis de los hepatocitos. Anti-fibrótico.	Esteatosis hepática Mejora la fibrosis	No existe recomendación específica para su uso en EHG	En espera de resultados de ensayos clínicos en Fase III





ASK-1: Kinasa-1 reguladora de la señal de apoptosis, DM2: diabetes mellitus de tipo 2, FXR: receptor farnesoide nuclear X, LDL: Lipoproteína de baja densidad, PPAR: receptor de proliferador-activado de peroxisoma.

Otras terapias

La cirugía bariátrica con componente intestinal anterior, puede ser usada en pacientes con EHG, pero es prematuro establecer una recomendación directa como terapia en EHG, aunque se puede indicar en casos específicos valorando el riesgo-beneficio de la intervención.¹⁵ En estadios de cirrosis hepática, se puede indicar trasplante hepático, estableciéndose, en muchos casos, múltiples riesgos complicaciones asociadas y el agregado de obesidad puede resultar en un desafío a la técnica quirúrgica. Muchos de los candidatos deberán reducir dramáticamente de peso, previa a la intervención, incluso por técnica quirúrgica. La supervisión nutricional en estos casos resulta fundamental, manejando otro factor pronóstico importante para estos casos: la sarcopenia.³²

Conclusiones

La EHG es una enfermedad con alta prevalencia que debe ser diagnosticada y tratada de forma oportuna, para evitar complicaciones futuras como la cirrosis y el CHC. Los nuevos criterios de EGHDM permitirán reconocer personas con riesgo metabólico más fácilmente. Si bien, la biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico y estadiaje de la EHG, nos encontramos en la búsqueda de herramientas no invasivas con un potencial similar o mejor de forma comparativa. Finalmente, los estilos de vida saludable como la dieta y la actividad física, traducidos en la reducción de peso, terminan siendo el régimen terapéutico de mayor relevancia para todos los pacientes con EHG, reservando los medicamentos y otras intervenciones a los estadios más severos, esperando terapias futuras que sobre todo modifiquen la evolución de la fibrosis hepática.

Referencias

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980 Jul;55(7):434-8.
2. Zheng KI et al. From NAFLD to MAFLD: a "redefining" moment for fatty liver disease. *Chin Med J (Engl).* 2020 Oct 5;133(19):2271-2273. doi:10.1097/CM9.0000000000000981
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016 Apr 2;387(10026):1377-1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X
5. Younossi ZM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar;19(3):580-589.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.064
6. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology.* 2020 May;158(7):1851-1864. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.
7. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J.* 2019 Jun;95(1124):314-322. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136316
8. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015 Jun 9;313(22):2263-73. Doi: 10.1001/jama.2015.5370
9. Lin S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int.* 2020 Sep;40(9):2082-2089. Doi: 10.1111/liv.14548



10. The Lancet Gastroenterology Hepatology. Redefining non-alcoholic fatty liver disease: what's in a name? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):419. Doi: 10.1016/S2468-1253(20)30091-1
11. Eslam M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202-209. Doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
12. Ochiai Y, et al. Effects of alcohol consumption on multiple hepatocarcinogenesis in patients with fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2021 Jan;51(1):62-68. Doi: 10.1111/hepr.13572
13. Tada T, et al. Association of liver stiffness and steatosis with hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *Hepatol Res.* 2021 Aug;51(8):860-869. doi: 10.1111/hepr.13677
14. Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Torimura T. MAFLD: Renovation of clinical practice and disease awareness of fatty liver. *Hepatol Res.* 2021 Sep 2. doi: 10.1111/hepr.13706
15. Roeb E, Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - current treatment recommendations and future developments. *Z Gastroenterol.* 2019 Apr;57(4):508-517. English. doi: 10.1055/a-0784-8827
16. Kim SR, Kim KI. An Overview of NAFLD/NASH in Japan. *Yakugaku Zasshi.* 2016;136(4):565-72. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.15-00264-1
17. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016 Aug;65(8):1017-25. Doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.012
18. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci.* 2014 May 14;15(5):8591-638. Doi: 10.3390/ijms15058591
19. Parlati L, Régnier M, Guillou H, Postic C. New targets for NAFLD. *JHEP Rep.* 2021 Aug 8;3(6):100346. Doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100346
20. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol.* 2018 Mar;53(3):362-376. Doi: 10.1007/s00535-017-1415-1
21. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des.* 2018;24(38):4574-4586. Doi: 10.2174/1381612825666190117102111
22. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology.* 2017 Nov;66(5):1486-1501. Doi: 10.1002/hep.29302
23. Paul S, Davis AM. Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA.* 2018 Dec 18;320(23):2474-2475. Doi: 10.1001/jama.2018.17365
24. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun;64(6):1388-402. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
25. Balakrishnan M, Loomba R. The Role of Noninvasive Tests for Differentiating NASH From NAFL and Diagnosing Advanced Fibrosis Among Patients With NAFLD. *J Clin Gastroenterol.* 2020 Feb;54(2):107-113. Doi: 10.1097/MCG.0000000000001284
26. Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 2019 Mar 21;25(11):1307-1326. doi: 10.3748/wjg.v25.i11.1307. PMID: 30918425
27. Qureshi K, Neuschwander-Tetri BA. The molecular basis for current targets of NASH therapies. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020 Feb;29(2):151-161. Doi: 10.1080/13543784.2020.1703949
28. Schuppan D, Surabattula R, Wang XY. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. *J Hepatol.* 2018





- Feb ; 6 8 (2) : 2 3 8 - 2 5 0 . D o i : 10.1016/j.jhep.2017.11.012
29. Attia SL, Softic S, Mouzaki M. Evolving Role for Pharmacotherapy in NAFLD/NASH. Clin Transl Sci. 2021 Jan;14(1):11-19. Doi: 10.1111/cts.12839
30. Mantovani A, Dalbeni A. NAFLD, MAFLD and DAFLD. Dig Liver Dis. 2020 Dec;52(12):1519-1520. Doi: 10.1016/j.dld.2020.09.013
31. Caldwell S. NASH Therapy: omega 3 supplementation, vitamin E, insulin sensitizers and statin drugs. Clin Mol Hepatol. 2017 Jun;23(2):103-108. Doi: 10.3350/cmh.2017.0103
32. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S, Nishiguchi S, Higuchi K. Metabolic Syndrome and Sarcopenia. Nutrients. 2021 Oct 7;13(10):3519. Doi: 10.3390/nu13103519. PMID: 34684520.

Correspondencia:

mdfabrizzio_xavier2004@hotmail.es

Fecha de recepción: 17/11/2021

Fecha de aceptación: 3/12/2021
