

## REVISIÓN

# Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica



Rocío Aller<sup>a</sup>, Conrado Fernández-Rodríguez<sup>b</sup>, Oreste lo Iacono<sup>c</sup>, Rafael Bañares<sup>d</sup>, Javier Abad<sup>e</sup>, José Antonio Carrión<sup>f</sup>, Carmelo García-Monzón<sup>g</sup>, Joan Caballería<sup>h</sup>, Marina Berenguer<sup>i</sup>, Manuel Rodríguez-Perálvarez<sup>j</sup>, José López Miranda<sup>j</sup>, Eduardo Vilar-Gómez<sup>k</sup>, Javier Crespo<sup>l</sup>, Miren García-Cortés<sup>m</sup>, María Reig<sup>h</sup>, José María Navarro<sup>n</sup>, Rocío Gallego<sup>k</sup>, Joan Genescà<sup>o</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>l</sup>, María Jesús Pareja<sup>p</sup>, Agustín Albillos<sup>q</sup>, Jordi Muntané<sup>r</sup>, Francisco Jorquera<sup>s</sup>, Elsa Solà<sup>h</sup>, Manuel Hernández-Guerra<sup>t</sup>, Miguel Ángel Rojo<sup>a</sup>, Javier Salmerón<sup>u</sup>, Llorenç Caballería<sup>v</sup>, Moisés Diago<sup>w</sup>, Esther Molina<sup>x</sup>, Ramón Bataller<sup>y</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>k,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid. Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

<sup>b</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Facultad de Medicina, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Tajo, Aranjuez, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

<sup>f</sup> Unidad Hepática, Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España

<sup>h</sup> Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España

<sup>i</sup> Servicio de Medicina Digestiva, Hospital La Fe, Valencia, España

<sup>j</sup> Unidad de Trasplante Hepático, UGC de Aparato Digestivo, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>k</sup> UGC Aparato Digestivo, CIBERehd, Instituto de Biomedicina de Sevilla. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

**Abreviaturas:** AEEH, Asociación Española para el Estudio del Hígado; apoB, apolipoproteína B; ARA II, antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CAP, *controlled attenuation parameter*, parámetro de atenuación controlada; CH, cirrosis hepática; CHC, carcinoma hepatocelular; cHDL, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; CK, citoqueratina; cLDL, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; DGAT2, diacilglicerolaciltransferasa tipo 2; DM, diabetes mellitus; DM2, diabetes mellitus tipo 2; ECV, enfermedad cardiovascular; EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica; FLI, *Fatty Liver Index*; FLIP, *fatty liver inhibition of progression*; HOMA, *homeostatic model assessment*; HTA, hipertensión arterial; HTP, hipertensión portal; IMC, índice de masa corporal; NASH, *non alcoholic steatohepatitis*; PET, tomografía de emisión de positrones; RI, resistencia a la insulina; RM, resonancia magnética; SAF, *Steatosis, Activity and Fibrosis*, índice esteatosis, inflamación y fibrosis; Smet, síndrome metabólico; SNPs, polimorfismos de un único nucleótido; TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad; TC, tomografía computarizada; TH, trasplante hepático; UBE, unidades de bebida estándar.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mromerogomez@us.es](mailto:mromerogomez@us.es) (M. Romero-Gómez).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.003>

0210-5705/© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<sup>l</sup> Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria. CIBERehd. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España

<sup>m</sup> UGC Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>n</sup> Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

<sup>o</sup> Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona, España

<sup>p</sup> UGC de Aparato Digestivo, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

<sup>q</sup> Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). CIBERehd, Madrid, España

<sup>r</sup> UGC de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/Instituto de Biomedicina de Sevilla/CSIC/Universidad de Sevilla. CIBERehd, Sevilla, España

<sup>s</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, IBIOMED y CIBERehd, León, España

<sup>t</sup> Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Islas Canarias, España

<sup>u</sup> UGC de Aparato Digestivo, Hospital San Cecilio, Granada, España

<sup>v</sup> Unidad de Apoyo a la Investigación de la Atención Primaria en la Metropolitana Norte, Barcelona, España

<sup>w</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Valencia, Valencia, España

<sup>x</sup> Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico-Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>y</sup> Liver Unit, University of Pittsburg Medical Center, Pittsburg, Pennsylvania, Estados Unidos

Recibido el 6 de junio de 2017; aceptado el 1 de diciembre de 2017

Disponible en Internet el 7 de abril de 2018

## PALABRAS CLAVE

Enfermedad por hígado graso no alcohólico;  
Diagnóstico;  
Tratamiento;  
Guías clínicas;  
Recomendaciones;  
Esteatosis;  
Fibrosis;  
Riesgo cardiovascular

**Resumen** La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la causa más frecuente de hepatopatía crónica en nuestro medio y se prevé un incremento de su incidencia en los próximos años asociada al incremento de la obesidad y el síndrome metabólico. Esta guía de práctica clínica propone recomendaciones sobre el diagnóstico y en especial marcadores no invasivos, así como en el manejo y seguimiento de esta enfermedad. La intervención dietética basada en la dieta mediterránea y el cambio del estilo de vida constituyen el pilar del tratamiento de la EHGNA, pero aún falta por elucidar si la composición de la dieta puede influir en la mejoría de la enfermedad más allá de la pérdida de peso. El tratamiento con fármacos debe restringirse a los pacientes con esteatohepatitis y fibrosis significativa que no consiguen resolución de la esteatohepatitis después de una intervención con dieta y ejercicio físico durante un año. Nuevos fármacos aún en fases iniciales de desarrollo han demostrado ser superiores a placebo. Por último, el impacto de la EHGNA en la indicación de trasplante hepático, la viabilidad del injerto y la recidiva de EHGNA de novo tras el trasplante, así como el incrementado riesgo cardiovascular determinan todo el proceso peritrasplante hepático. Esta guía de práctica clínica se ha elaborado tras la I Reunión de Consenso sobre EHGNA con un panel de expertos nacionales e internacionales en Sevilla y tienen como objetivo proponer recomendaciones basadas en la evidencia científica disponible para el manejo de estos pacientes.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Non-alcoholic fatty liver disease;  
Diagnosis;  
Treatment;  
Clinical guidelines;  
Recommendations;  
Steatosis;  
Fibrosis;  
Cardiovascular risk

**Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline**

**Summary** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the main cause of liver diseases in Spain and the incidence is raising due to the outbreak of type 2 diabetes and obesity. This CPG suggests recommendation about diagnosis, mainly non-invasive biomarkers, and clinical management of this entity. Life-style modifications to achieve weight loss is the main target in the management of NAFLD. Low caloric Mediterranean diet and 200 minutes/week of aerobic exercise are encouraged. In non-responders patients with morbid obesity, bariatric surgery or metabolic endoscopy could be indicated. Pharmacological therapy is indicated in patients with NASH and fibrosis and non-responders to weight loss measures. NAFLD could influence liver transplantation, as a growing indication, the impact of steatosis in the graft viability, de novo NAFLD rate after OLT and a raised cardiovascular risk that modify the management of this entity. The current CPG was the result of the First Spanish NAFLD meeting in Seville.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adultos, asociada con la epidemia mundial de obesidad y síndrome metabólico (SMet)<sup>1-3</sup>, y es una causa creciente de enfermedad hepática avanzada en Europa<sup>4,5</sup>. En los próximos años, la EHGNA y la enfermedad hepática alcohólica se convertirán en las causas más prevalentes de hepatopatía crónica en nuestro medio. La incidencia de nuevos casos de hepatopatía por hepatitis C y hepatitis B disminuirán drásticamente dada la eficacia de los nuevos agentes antivirales de acción directa<sup>6,7</sup> y la vacunación universal de la hepatitis B. Los factores asociados con el riesgo incrementado de progresión de la enfermedad hepática incluyen: consumo de alcohol y factores genéticos y ambientales, como edad, sexo, hábitos dietéticos y estado nutricional<sup>8-10</sup>. La intervención dietética y el cambio del estilo de vida constituyen el pilar del tratamiento de la EHGNA<sup>11</sup>. La incorporación de medidas encaminadas a mantener estos cambios del estilo de vida a lo largo del tiempo constituye un gran reto<sup>12</sup>.

Estas guías de práctica clínica se han elaborado tras la I Reunión de Consenso sobre EHGNA celebrada en mayo de 2016 en Sevilla, bajo el auspicio de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y con la colaboración de un panel de expertos nacionales e internacionales. Tienen como objetivo proponer recomendaciones sobre el manejo de la enfermedad por EHGNA y responder preguntas clave para la práctica clínica de gastroenterología, hepatología, medicina interna y atención primaria.

La evidencia y las recomendaciones de esta guía se han establecido de acuerdo a los niveles: A (alto), B (moderado), C (bajo) y grados: fuerte (1), débil (2).

Las recomendaciones iniciales tras la Reunión de Consenso sobre el grado de evidencia científica fueron evaluadas posteriormente por un jurado de expertos para asegurar la mayor objetividad posible de las mismas.

## Enfermedad hepática grasa no alcohólica

### Prevalencia e incidencia

#### ¿Cuál es la prevalencia de EHGNA en la población general?

Los datos respecto a la prevalencia de EHGNA varían en función de la población estudiada (edad, sexo, raza, comorbilidades), de las diferencias geográficas y de los métodos diagnósticos utilizados. La mayoría de datos sobre la prevalencia de EHGNA proceden de estudios que han usado técnicas no invasivas, especialmente ecografía o resonancia magnética (RM)<sup>2,3</sup>.

La prevalencia de EHGNA en estudios que lo han evaluado únicamente mediante ecografía varía entre el 17 y el 46%. En España, la prevalencia estimada mediante estudios poblacionales es del 25,8%, y el grado de fibrosis significativa, estimada mediante la combinación secuencial de elastografía de transición y biopsia hepática, es del 2,8% en la población general<sup>13,14</sup>. Los resultados de un metaanálisis muy reciente que ha analizado un total de 86 estudios de 22

países con una muestra de más de 8 millones de individuos muestran una prevalencia global de EHGNA del 25%<sup>15,16</sup>.

#### Recomendaciones.

- La prevalencia global de EHGNA es elevada. Se estima del 25% en Europa en población adulta, y actualmente representa la enfermedad hepática crónica más frecuente en los países occidentales (A1).

#### ¿Cuál es la prevalencia de EHGNA en población con factores de riesgo?

La prevalencia de EHGNA aumenta en paralelo a la prevalencia de SMet y sus componentes, en especial la obesidad y la diabetes mellitus (DM)<sup>17,18</sup>.

Todos los estudios poblacionales y diferentes metaanálisis coinciden en demostrar que la prevalencia de EHGNA y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es significativamente superior en pacientes con SMet o con la presencia de algunos de sus componentes, especialmente obesidad y DM, aunque también con hipertensión arterial (HTA). La prevalencia de EHGNA y EHNA en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica se ha estimado hasta en el 91 y el 37%, respectivamente. Entre los pacientes con DM, la prevalencia de EHGNA se estima en un 40-70%, y la prevalencia de EHNA, alrededor del 22%<sup>19</sup>. Dado que la prevalencia de DM tipo 2 (DM2) en la población española es del 13,8%<sup>20</sup>, las tasas estimadas de EHNA en esta población serían del 5,5-9,7%.

**Recomendaciones.** La prevalencia de EHGNA y EHNA es significativamente superior en los pacientes con SMet y particularmente en aquellos con obesidad y/o DM2, en comparación con la población general (A1).

#### ¿Está aumentando la prevalencia EHGNA en las últimas décadas?

La información sobre la incidencia de EHGNA es limitada. Teniendo en cuenta que la prevalencia de obesidad ha aumentado de 2 a 3 veces en las últimas 3 décadas en nuestro país<sup>21</sup>, es asumible que la incidencia de EHGNA haya aumentado de forma proporcional. Los resultados de un estudio reciente indican que en Estados Unidos los pacientes incluidos en lista de espera con EHNA aumentaron en un 170% entre 2004 y 2013, lo que sugiere indirectamente un aumento marcado en su incidencia<sup>3,19</sup>. En este contexto, en 2013 la EHNA se estableció como la segunda causa más frecuente de inclusión de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático (TH)<sup>16-22</sup>.

**Recomendaciones.** La prevalencia de EHGNA está aumentando de forma global en las últimas décadas en paralelo al aumento progresivo de la obesidad y la diabetes en la población general, aunque los datos específicos respecto a la incidencia en nuestra área todavía son limitados (B1).

#### ¿Existe evidencia para realizar cribado de EHGNA en la población general?

Ante la elevada prevalencia de EHGNA y su potencial progresión a EHNA y CH, parece razonable plantear estrategias de cribado<sup>1</sup>. Estudios recientes han investigado la utilidad de programas de cribado para la detección de fibrosis hepática significativa en población general y en población con factores de riesgo.

En resumen, estos estudios muestran una prevalencia de fibrosis hepática significativa del 6% en población general y del 18% en población con factores de riesgo, siendo la EHGNA la causa más frecuente de fibrosis en estos casos<sup>14,23</sup>. Aunque estos datos sugieren que se debería realizar el cribado en población con factores de riesgo, son necesarios estudios de coste-efectividad sobre estos programas de cribado para confirmar cuál es la mejor estrategia a seguir<sup>24</sup>.

*Recomendaciones.*

- Se debe realizar cribado de EHGNA en población de riesgo: los pacientes con obesidad, DM o SMet, mediante estudio de las enzimas hepáticas y ecografía (B1).
- Sin embargo, teniendo en cuenta la amplia población sobre la que incidiría el cribado, no disponemos de datos para confirmar si esta estrategia es sostenible y coste-efectiva (A2).

## Historia natural

### ¿Conocemos la historia natural del EHGNA?

El EHGNA incluye un amplio espectro de lesiones que van desde la esteatosis hepática simple, que suele tener un curso estable, a la EHNA y la fibrosis<sup>25</sup>. La EHNA y la fibrosis presenta riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC)<sup>26</sup>. En el 20% de los casos la fibrosis evoluciona con rapidez, en su mayoría en pacientes con EHNA<sup>24</sup>. La mortalidad por hepatopatía de los pacientes con EHNA se sitúa hasta el 18% frente al 3% sin EHNA a los 18,5 años de seguimiento<sup>27</sup>. A los 10-15 años del diagnóstico, entre el 5 y el 10% de los pacientes con EHNA sufrirán CH descompensada en el seguimiento, y entre el 1 y el 2%, un CHC<sup>28</sup>.

*Recomendaciones.*

- La historia natural de EHGNA sin EHNA es similar a la población general, mientras que la EHNA puede evolucionar a fibrosis avanzada, CH y CHC con una mortalidad estimada de 10-12% a los 10-15 años del diagnóstico (A2).
- La comorbilidad de los pacientes con EHNA condiciona su supervivencia. El denominador común es la resistencia a la insulina (RI) y el síndrome metabólico (SMet). La principal causa de muerte en pacientes con EHNA es la enfermedad coronaria, seguida de las neoplasias extrahepáticas y la asociada a cirrosis (A2).

### ¿Es la EHNA causa de cirrosis criptogénica?

Estudios poblacionales y análisis retrospectivos confirman que la EHNA es una causa muy frecuente de cirrosis criptogénica y puede llegar a ser la indicación del 5-10% de los TH<sup>29</sup>. El perfil de los pacientes son mujeres entre 50-60 años, con antecedentes de obesidad o DM2 con transaminasas discretamente elevadas. La presentación clínica en la mitad de los casos es una complicación de la hipertensión portal (HTP). La prevalencia de CHC se sitúa en torno al 7% y parece ser mayor que la descrita en la cirrosis relacionada con hemo-cromatosis o en colangitis biliar primaria pero menor que la encontrada en cirrosis virales o en cirrosis etílica.

*Recomendaciones.*

- La EHNA es una causa frecuente de cirrosis criptogénica, y su presentación clínica es típica como complicación de la HTP en hasta el 50% de los casos (A2).

## El EHGNA en la población pediátrica

### ¿Pueden los niños padecer EHGNA?

El EHGNA en niños es un problema creciente que alcanza en algunos países desarrollados dimensiones epidémicas. Es la causa más común de enfermedad hepática en la infancia, con una prevalencia del 7,6-9,6% que aumenta hasta el 29,8-34,7% en casos de sobrepeso y obesidad<sup>30</sup>. Se conoce peor la historia natural del EHGNA en niños que en adultos, aunque cubre el mismo espectro de lesiones (EHGNA, EHNA, CH y CHC)<sup>31</sup>. En 66 niños con EHGNA seguidos durante 20 años la supervivencia libre de trasplante fue significativamente menor a la esperada, falleciendo dos y precisando trasplante otros dos por CH descompensada. Al diagnóstico, el 29% de los niños tenía un SMet completo, y el 83% de ellos tenía al menos un parámetro de SMet: obesidad, HTA, dislipemia y/o hiperglucemia<sup>32</sup>.

*Recomendaciones.*

- La EHGNA en niños tiene el mismo espectro clínico que en adultos (A1).
- La EHNA y su progresión a cirrosis y cáncer de hígado está bien establecida y se considera el SMet como factor de progresión (A1).

### ¿Qué población pediátrica debe ser sometida a cribado?

En población pediátrica y adolescente, la EHGNA/EHNA se desarrolla en paralelo al incremento de la RI producido en el periodo prepuberal y puberal, por lo que es muy infrecuente su presentación en niños menores de 10 años<sup>33,34</sup>. La obesidad central y la presencia de SMet aumentan el riesgo de esteatosis y EHNA en niños con sobrepeso y obesidad<sup>35,36</sup>. No hay una herramienta de cribado establecida en población pediátrica. A pesar de las limitaciones que tienen la determinación de transaminasas (infradiagnostican la esteatosis) y las técnicas radiológicas (solo definen grado de esteatosis, pero no de actividad inflamatoria ni de fibrosis), por su disponibilidad, coste e inocuidad la determinación de transaminasas y ecografía abdominal son herramientas útiles para cribado de EHGNA<sup>37</sup>.

*Recomendaciones.* El cribado se debe hacer en niños por encima de los 10 años que presenten:

- a) Obesidad (índice de masa corporal [IMC] percentil  $\geq 95$ ).
  - b) Sobrepeso (IMC percentil  $\geq 85$ ) con factores de riesgo asociado (obesidad central, SMet, DM, RI o asociación familiar) (B1).
- Las herramientas de diagnóstico recomendadas en práctica clínica son la actividad de transaminasas y la ecografía abdominal (B1).

### ¿Cómo valorar el pronóstico del EHGNA en la población pediátrica? Papel de la biopsia hepática

El patrón estándar para el diagnóstico y para determinar el pronóstico es la biopsia hepática. La EHNA pediátrica (deno-

minada *non alcoholic steatohepatitis* [NASH] tipo 2) tiene caracteres diferenciales del adulto (NASH tipo 1) con un predominio de afectación portal (inflamación y fibrosis) y ausencia de balonización, aunque en una mayoría de niños afectados se solapan ambos tipos, por lo que son necesarios modelos de gravedad histológica específicos en niños<sup>38,39</sup>. La biopsia hepática es una técnica invasiva y costosa. Los métodos no invasivos para determinar EHNA y fibrosis utilizados en población adulta no están suficientemente validados en población pediátrica, aunque la determinación de citoqueratina-18 (CK-18) ofrece potencial para ser utilizado como marcador subrogado de EHNA en niños<sup>40</sup>.

### Recomendaciones

- La biopsia hepática solo se recomienda en caso de sospecha de enfermedad avanzada en población pediátrica, como último paso en el diagnóstico diferencial, o en el contexto de proyectos de investigación o ensayos clínicos (B1).
- Los métodos no invasivos para valorar el pronóstico no están suficientemente validados en edad pediátrica como para ser utilizados en la práctica clínica (B2).

### ¿Se recomienda algún tratamiento en niños con EHGNA/EHNA?

Las medidas higiénico-dietéticas (dieta hipocalórica y ejercicio planificado) deben ser la base del tratamiento a pesar de la escasa evidencia disponible<sup>31,41</sup>. El efecto de estas medidas, sin embargo, es poco duradero por la escasa adherencia. La cirugía bariátrica ha demostrado mejoría histológica en adultos, pero la evidencia disponible al respecto en población pediátrica es muy escasa. La cirugía bariátrica se recomienda en pacientes con obesidad mórbida que presenten un IMC  $\geq 40$  asociado a comorbilidades graves, entre las que se incluye la EHNA<sup>42</sup>. Las medidas farmacológicas estudiadas en adultos, como insulino-sensibilizantes (metformina), antioxidantes (vitamina E), ácidos grasos poliinsaturados, ácido obeticolico y probióticos, o no han obtenido resultados o no han sido explorados en población pediátrica.

#### Recomendaciones.

- El tratamiento de EHGNA/EHNA en edad pediátrica debe basarse en recomendaciones dietéticas y de ejercicio físico; las medidas farmacológicas no están recomendadas por la escasez de evidencia disponible (B1).
- En niños y adolescentes obesos con enfermedad grasa hepática la cirugía bariátrica se debe realizar con la finalidad de tratar la obesidad mórbida (B1).

### Mecanismos patogénicos: alteraciones metabólicas, papel de la microflora intestinal

#### La resistencia a la insulina y la lesión hepatocelular ¿se deben exclusivamente a la acumulación de grasa en los hepatocitos?

No, la acumulación de grasa en forma de triglicéridos no es un evento que desencadene *per se* la muerte celular en los hepatocitos ni la progresión de la enfermedad hepática<sup>43</sup>. Existen estudios experimentales *in vitro* y en

modelos animales en los que la acumulación de triglicéridos por sobreexpresión de diacilglicerolaciltransferasa tipo 2 (DGAT2), o la administración de ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico, incrementan la presencia de triglicéridos en hígado de los animales, pero no aumentan la RI o la lesión hepática<sup>44</sup>.

#### Recomendaciones.

- La acumulación de grasa en forma de triglicéridos no es un evento que desencadene la muerte celular en los hepatocitos ni la progresión de la enfermedad hepática (A2).

### ¿La lipotoxicidad por ácidos grasos libres saturados subyace a la inducción de RI?

Sí, los estudios realizados en células humanas primarias hepáticas, en líneas tumorales establecidas hepáticas y en modelos experimentales apuntan que la presencia de ácidos grasos libres saturados, como los ácidos caprílico (8:0) y palmítico (16:0), generan estrés del retículo y lesión hepatocelular<sup>45,46</sup>.

La administración de ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico (18:1), aunque incrementa el contenido de triglicéridos, reduce el estrés celular y la muerte hepatocelular.

#### Recomendaciones.

- La presencia de ácidos grasos libres saturados (p.ej., caprílico y palmítico) genera estrés del retículo y lesión hepatocelular. La administración de ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico reduce el estrés celular y la muerte hepatocelular (A1).

### ¿Es la RI relevante en la lesión hepatocelular por hígado graso?

Sí, la RI definida como una respuesta biológica alterada de sus tejidos efectores (hígado, músculo y tejido adiposo), y que se refleja por unos niveles plasmáticos superiores a 20  $\mu$ U/ml de insulina, se relaciona con eventos cardiovasculares y progresión del EHGNA. Numerosos estudios experimentales demuestran que la RI se asocia con el estrés del retículo y estrés oxidativo que inducen fosforilación en serina y treonina del receptor de la insulina, lo que reduce la efectividad de la cascada de señales de la insulina, como se ha demostrado en pacientes con obesidad mórbida y EHGNA<sup>47</sup>.

#### Recomendaciones.

- La RI (niveles plasmáticos superiores a 20  $\mu$ U/ml de insulina) se ha relacionado con eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad hepática por depósito de grasa (B2).

### Más allá del SMet y del alcohol, ¿qué otros factores pueden producir enfermedad grasa hepática?

Se estima que solo el 2% de las enfermedades hepáticas por depósito de grasa son secundarias a medicamentos, los cuales se han clasificado en fármacos que pueden producir esteatosis y fosfolipidosis de forma directa (amiodarona, tamoxifeno, maleato de perhexilina y dietilaminoetoxihexestrol), fármacos que pueden inducir cambios metabólicos y precipitar o agravar la enfermedad grasa hepática

**Tabla 1** Listado de fármacos esteatogénicos

Esteatosis microvesicular	Esteatosis macrovesicular	Esteatohepatitis	Fosfolipidosis
Ácido acetilsalicílico	Amiodarona	Amiodarona	Amiodarona
Ácido valproico	Carbamazepina	Irinotecán	Fluoxetina
Amiodarona	Glucocorticoides	Metotrexato	Maleato de perhexilina
Antirretrovirales (zidovudina y didanosina)	5-FU, irinotecan, cisplatino	Tamoxifeno	Dietilaminoetoxihexestrol
AINE (ibuprofeno y naproxeno)	Asparraginasa		
Cocaína	Metotrexato		
Tetraciclina	Tamoxifeno		
Vitamina A			

(tamoxifeno, raloxifeno, corticoides, ácido valproico, carbamazepina, metotrexato, irinotecán, oxaliplatino, TARGA) y fármacos que pueden producir esporádicamente esteatohepatitis (carbamazepina)<sup>48,49</sup>.

El patrón histológico de la enfermedad es variable. La esteatosis macrovesicular puede producirse por amiodarona, citostáticos, tamoxifeno, corticoides o metotrexato.

La esteatosis microvesicular está en relación con la inhibición de la beta-oxidación de los ácidos grasos y se ha relacionado con ácido valproico, tetraciclina, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, zidovudina, corticoides y vitamina A. Se ha asociado el desarrollo de EHNA con amiodarona, irinotecán, tamoxifeno y metotrexato<sup>44</sup>. Por último, la fosfolipidosis puede ser secundaria a amiodarona, fluoxetina, maleato de perhexilina y dietilaminoetoxihexestrol<sup>50</sup> (tabla 1). Por otra parte, en el diagnóstico diferencial de la EHGNA se deben descartar otras causas de hepatopatía, así como otras causas de esteatosis hepática como la enfermedad de Wilson y otras causas de esteatosis hepática secundaria cuyo diagnóstico diferencial con la EHGNA «idiopática» es complejo, como es el caso del déficit de lipasa ácida microsomal<sup>51</sup>.

**Recomendaciones.**

- La enfermedad grasa hepática secundaria a fármacos es una entidad poco frecuente que puede producirse por acción tóxica directa cuyo mecanismo patogénico principal es la disfunción de la beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos, o de forma indirecta (C2).
- Los patrones histológicos de la enfermedad por depósito de grasa secundaria a fármacos son esteatosis macrovesicular, esteatosis microvesicular, esteatohepatitis y fosfolipidosis (A2).

### El tratamiento con agentes inhibidores de estrés del retículo y antioxidantes ¿reduce la RI?

Sí, la administración de agentes que incrementan la capacidad beneficiosa del estrés del retículo mediada por la denominada *Unfolded Protein Response* [UPR], como los ácidos 4-fenilbutírico y ursodeoxicólico conjugado con taurina, reducen la lesión inducida por los ácidos grasos saturados<sup>52</sup>. La administración de  $\alpha$ -tocoferol no ha demostrado un efecto concluyente en los pacientes con EHNA. Sin embargo, estudios recientes apuntan que la administración de una dieta enriquecida con  $\gamma$ -tocoferol en combinación o no con  $\alpha$ -tocoferol reduce la respuesta inflamatoria y biomarcadores de estrés oxidativo en los pacientes con SMet, lo que

repercute en mejoría del paciente desde el punto de vista cardiovascular<sup>53</sup>.

**Recomendaciones.**

- La administración de agentes que incrementan la capacidad beneficiosa del estrés del retículo, como los ácidos 4-fenilbutírico y ursodeoxicólico conjugado con taurina, reducen la lesión inducida por los ácidos grasos saturados (B2).

### ¿Está alterada la flora intestinal en la enfermedad hepática por grasa y cuál es su mecanismo?

La dieta rica en grasa, independientemente de que exista obesidad, modifica la microbiota intestinal<sup>54</sup>, siendo la alteración más consistente el aumento de phylum Firmicutes y una disminución del de Bacteroidetes. Esta disbiosis intestinal contribuye a la enfermedad hepática por depósito de grasa por mecanismos metabólicos e inflamatorios. Los primeros incluyen cambios en el balance energético de la dieta y disminución de la síntesis de colina y producción de metabolitos tóxicos. La inflamación hepática es, en gran parte, debida al incremento en la sangre portal de endotoxina y otros productos bacterianos al aumentar la permeabilidad por inflamación intestinal secundaria a la propia disbiosis<sup>55,56</sup>.

**Recomendaciones.**

- La disbiosis intestinal secundaria a una dieta rica en grasa contribuye a la enfermedad hepática metabólica grasa al producir cambios en el balance energético de la dieta, disminuir la síntesis de colina y promover la endotoxemia secundaria al aumento de la permeabilidad intestinal (B1).

### Progresión a carcinoma hepatocelular

#### ¿Se halla bien definido el riesgo de desarrollar CHC en pacientes con EHGNA?

Los datos son heterogéneos y provienen de estudios retrospectivos, que se diseñaron con otro objetivo y por tanto están condicionados por factores de confusión. Los datos publicados tanto en el trabajo de Zoller y Tilg<sup>57</sup> como en las guías de EASL-EASD-EASO<sup>58</sup> son un ejemplo de la heterogeneidad que existe en la población y en las herramientas utilizadas para establecer el diagnóstico de CHC (tomografía computarizada [TC], alfa-feto-proteína, ecografía o revisión de historias clínicas)<sup>58,59</sup>. Los datos de prevalencia de CHC

en pacientes con EHNA provienen de cohortes retrospectivas y de una población muy seleccionada en la cual no se considera el estadio de fibrosis<sup>60-63</sup>. A pesar de estas limitaciones, en los últimos años se ha observado que aproximadamente la mitad de los casos de CHC surgen en estadios precirróticos de la EHNA. Además, los CHC sobre EHNA se presentan frecuentemente como tumores de gran tamaño y peor evolución que los asociados a hepatopatías de otras etiologías; en un análisis retrospectivo del registro de la base de datos del Medicare, el 61% de los pacientes con CHC asociado a EHNA fallecieron al año, en comparación con el 50% de los que se asociaban a hepatitis virales, lo que puede deberse a que presentaban más edad, mayor comorbilidad y que no entraron en programas de vigilancia del CHC<sup>64,65</sup>. Esto plantea un área de investigación de gran interés para los próximos años. Un problema adicional es la dificultad del examen ecográfico en el contexto de obesidad, lo que puede complicar la vigilancia y el seguimiento de estos pacientes.

Dada la inmensa población de riesgo que supondría el cribado de esta población, se deberían identificar factores de riesgo para recomendar la prioridad de cribado en estos pacientes. La obesidad infantil (entre 7 y 13 años) se ha identificado como un factor de riesgo en una cohorte danesa retrospectiva de 285.884 individuos<sup>66</sup>.

También se ha identificado como factor de riesgo la obesidad en edades jóvenes (20-40 años) (OR=2,6)<sup>67</sup>. En un estudio prospectivo para explorar el riesgo de tumores malignos en la obesidad, se observó que el IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> se asoció a un RR = 4,25)<sup>68</sup>.

También se ha observado un mayor riesgo de CHC en hígados explantados de obesos con cirrosis criptogénica (OR = 11,1).

Igualmente, la DM se asocia de forma independiente a mayor riesgo en estudios tanto retrospectivos como prospectivos<sup>69-71</sup>.

La metformina se asoció a una reducción del riesgo de CHC en un metaanálisis reciente<sup>72</sup>.

**Recomendaciones.**

- Los pacientes con cirrosis por EHNA presentan un riesgo anual de desarrollar CHC estimado mayor del 1,5% (A1).
- En los pacientes con EHNA y ausencia de cirrosis se pueden desarrollar CHC y se desconoce cuál es la mejor estrategia de cribado. Sin embargo, se recomienda realizar cribado en los pacientes no cirróticos con fibrosis y obesidad (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) o DM (B2).
- Se recomienda optimizar el control glucémico en los pacientes con DM2; la utilización sola, o en asociación con otros ADO, de metformina es una opción adecuada (B2).

#### ¿Se debe modificar el esquema y/o las herramientas de cribado para CHC en esta población?

El objetivo del cribado de CHC es el diagnóstico precoz que permita disminuir la mortalidad. La detección de nódulos únicos menores de 3 cm, idealmente ≤ 2 cm, permite la aplicación de tratamientos radicales. El cribado está indicado en pacientes candidatos a TH con un riesgo de desarrollar CHC > 1,5% anual<sup>73</sup>. La herramienta recomendada para el cribado de CHC es la ecografía hepatobiliar cada 6 meses. Los

niveles de alfa-feto-proteína y/o el uso de la TC o la RM en lugar de ecografía no están recomendados<sup>74</sup>.

**Recomendaciones.**

- La TC o la RM se asocian a mayor riesgo de irradiación o alto coste, por lo que no se recomiendan como pruebas de cribado de hepatocarcinoma (B2).
- Los pacientes con EHNA y obesidad mórbida o complicaciones cardiovasculares graves podrían no ser candidatos a tratamientos específicos radicales (cirugía, tratamiento percutáneo o TH). Por tal motivo, se debería considerar la gravedad de la comorbilidad asociada a la EHNA para decidir si el paciente es candidato a cribado de CHC (C1).

#### ¿Se deben modificar los criterios diagnósticos de CHC en esta población?

Los criterios diagnósticos de CHC son: 1) criterios diagnósticos no invasivos (lesión hepática hipercaptante en fase arterial y lavado de la lesión en fase venosa) en pacientes cirróticos, independientemente de la etiología, y 2) criterios invasivos, por medio de una biopsia hepática, en pacientes cirróticos que no cumplen los criterios típicos no invasivos de CHC o en pacientes no cirróticos<sup>73,74</sup>. La esteatosis hepática focal puede interpretarse como nódulos hepáticos y requieren diagnóstico diferencial frente a CHC. No existen datos en la literatura para modificar estos criterios o algoritmo diagnóstico en pacientes con EHNA.

#### Recomendaciones

- No se deben modificar los criterios diagnósticos de CHC en pacientes con EHNA (A1).

#### ¿Se deberían modificar las opciones terapéuticas en esta población?

En pacientes no cirróticos, la primera opción terapéutica es la cirugía. En pacientes cirróticos, las opciones terapéuticas dependerán del estadio BCLC del CHC. En los pacientes con EHNA no existen recomendaciones especiales, pero se debe realizar una valoración exhaustiva del riesgo cardiovascular en el caso de ofrecer tratamientos quirúrgicos o sorafenib, ya que las comorbilidades asociadas a la patología de base hacen que estos pacientes sean más vulnerables a presentar contraindicaciones para este tipo de tratamientos. Así mismo, en pacientes candidatos a realizar quimioembolización, la valoración del árbol vascular es esencial, con el fin de evitar potenciales efectos secundarios relacionados con la técnica<sup>74,75</sup>.

**Recomendaciones.**

- No se deberían modificar las opciones terapéuticas en esta población, pero se deben considerar las comorbilidades en el momento de decidir la indicación de tratamiento (A2).

#### ¿Se halla bien definido el riesgo de desarrollar cáncer diferente a CHC en pacientes con EHNA?

El riesgo de desarrollar cáncer diferente a CHC en pacientes con EHNA podría estar condicionado por factores relacionados con la enfermedad de base (EHNA) o a factores no relacionados, como pueden ser factores ambientales, familiares o por efectos adversos de la medicación que

recibe el paciente<sup>74</sup>. Por tal motivo, el análisis de riesgo es complejo y la información publicada en relación a riesgo aumentado de cáncer extrahepático en la EHNA es controvertida.

**Recomendaciones.**

- El riesgo de desarrollar cáncer diferente a CHC en pacientes con EHNA no se halla bien definido (C2).

## Riesgo de hepatotoxicidad en el EHGNA

### ¿Existe un aumento de riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica o SMet?

Existe un único estudio prospectivo que evalúa el riesgo de hepatotoxicidad idiosincrásica en pacientes con EHNA (n = 74) y hepatitis C (n = 174), en el que 6 pacientes del primer grupo desarrollaron hepatotoxicidad (incidencia 2,4% y OR de 3,95)<sup>76</sup>. Nguyen et al.<sup>77</sup> apreciaron que el desarrollo de toxicidad hepática era más frecuente en pacientes con EHNA con un OR de 7,43. Aunque este estudio indica un mayor riesgo de toxicidad en EHNA, el escaso número de eventos y la ausencia de un grupo control limitan sus conclusiones. Sin embargo, otros fármacos, como las estatinas, no han mostrado un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con hipertransaminasemia<sup>78</sup>.

**Recomendaciones.**

- La presencia de EHNA puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad (B2).
- La presencia de enfermedad hepática no aumenta el riesgo de hepatotoxicidad por estatinas (B1).

## Diagnóstico: biopsia, biomarcadores, técnicas de imagen, genética

### ¿Cuál es la utilidad de la biopsia hepática en el EHGNA?

La biopsia es el único medio de evaluar la enfermedad hepática en el paciente con esteatohepatitis, ya que las pruebas de función hepática no ofrecen una correcta valoración de la balonización y/o necrosis hepatocelular ni del estadio de fibrosis<sup>79-82</sup>. En los pacientes con enfermedad hepática crónica de otras etiologías se deben evaluar factores de riesgo metabólicos como la RI y la presencia de esteatosis por ecografía. Si están presentes, se debería realizar una biopsia hepática para confirmar la existencia de una EHGNA concomitante<sup>33</sup>.

Los objetivos que debe marcarse el patólogo al informar el estudio histológico son:

- Sugerir y orientar sobre la etiología de la enfermedad hepática crónica.
- Confirmar el diagnóstico clínico y descartar otras posibles hepatopatías crónicas.
- Determinar el estudio evolutivo.
- Evaluar el grado de actividad inflamatoria en el momento diagnóstico.
- Determinar el pronóstico.
- Evaluar la progresión de la enfermedad.

**Recomendaciones.**

- La biopsia hepática debe realizarse exclusivamente a pacientes seleccionados mediante técnicas no invasivas (analíticas y pruebas de imagen) (A1).
- La biopsia hepática no es un método de cribado para la EHGNA (A1).

### ¿Quién y cómo se realiza el diagnóstico de la enfermedad?

El diagnóstico histológico de esteatohepatitis debe ser realizado preferiblemente por patólogos expertos en patología hepática o por patólogos generales con un entrenamiento básico en hepatología<sup>83</sup>. La principal característica histológica de la enfermedad hepática por depósito de grasa es el acúmulo de grasa en los hepatocitos, lo que se denomina esteatosis. La presencia de más de un 5% de hepatocitos esteatóticos es el criterio indispensable para el diagnóstico histológico de esteatosis hepática. Los criterios mínimos para el diagnóstico histológico de esteatohepatitis incluyen la presencia de esteatosis, daño hepatocelular (en forma de degeneración balonizante, apoptosis o necrosis) e infiltración inflamatoria lobulillar<sup>84,85</sup>. La presencia de fibrosis leve es frecuente en la esteatohepatitis, pero no es un requisito necesario para el diagnóstico histológico.

**Recomendaciones.**

- El diagnóstico de esteatohepatitis se debe realizar tras la evaluación histológica de una biopsia hepática por patólogos expertos en patología hepática o por patólogos generales con un entrenamiento básico en hepatología y atendiendo a los criterios histológicos establecidos y validados internacionalmente (A1).

### ¿Existen herramientas para valorar la actividad histológica del EHGNA?

El grado de actividad histológica de la EHNA se obtiene combinando la puntuación de esteatosis, inflamación lobulillar y balonización hepatocitaria según Kleiner et al.<sup>86</sup>.

La esteatosis se puntúa como 0 cuando es menor del 5% del tejido hepático; 1 si  $\geq 5-33\%$ ; 2 si  $\geq 34-66\%$  y 3 si  $> 66\%$ . El grado de inflamación lobulillar se puntúa como 0 si no hay focos inflamatorios; 1 si hay  $< 2$  focos; 2 si hay de 2 a 4 focos, y 3 si hay  $> 4$  focos. La balonización hepatocitaria se estimará como 0 (no balonización), 1 (escasas células balonizadas) o 2 (prominente balonización).

El estadio de fibrosis se puntúa con un 0 si no hay fibrosis; 1 si hay fibrosis perisinusoidal o portal/periportal; 2 si hay fibrosis perisinusoidal y portal/periportal; 3 si hay puentes de fibrosis, y 4 si hay cirrosis<sup>87</sup>.

**Recomendaciones.**

- Emplear un protocolo de diagnóstico internacionalmente aceptado, como el «NAFLD activity score» de Kleiner o el «Steatosis, Activity and Fibrosis score» (SAF), evita la variabilidad interobservador y permite una mejor clasificación histológica (A1).



**Tabla 2** Métodos no invasivos de diagnóstico de EHGNA

	Variabes	Fórmula
<i>Hepatic Steatosis Index (HSI)</i>	AST	$8 \times (\text{ALT}/\text{AST ratio}) + \text{IMC} (+2, \text{ si mujer}; +2, \text{ si DM})$
	ALT	
	IMC	
	Sexo	
<i>Fatty Liver Index (FLI)</i>	DM2	$\text{FLI} = \left( e^{0,953 \cdot \log_e(\text{triglicéridos}) + 0,139 \cdot \text{IMC} + 0,718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0,053 \cdot \text{circunferencia de cintura} - 15,745} \right) / \left( 1 + e^{0,953 \cdot \log_e(\text{triglicéridos}) + 0,139 \cdot \text{IMC} + 0,718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0,053 \cdot \text{circunferencia de cintura} - 15,745} \right) \times 100$
	Triglicéridos	
	IMC	
	GGT	
	Cintura (cm)	

### ¿Qué ventajas ofrece la lectura histológica protocolizada de las biopsias hepáticas de pacientes con EHGNA?

La lectura histológica protocolizada de biopsias hepáticas de pacientes con sospecha clínica de EHGNA es imprescindible para la optimización del diagnóstico y ayuda a disminuir las variaciones interobservador<sup>88</sup>. Es además un método adecuado para el estudio de series de pacientes y para la evaluación del efecto de las terapias en los ensayos clínicos que exigen biopsias periódicas. No obstante, el uso de un protocolo de lectura histológica como el *SAF score* (índice esteatosis, inflamación y fibrosis) o el algoritmo FLIP (*fatty liver inhibition of progression*)<sup>89</sup> tiene el riesgo de disminuir la capacidad para integrar globalmente los datos microscópicos en una interpretación diagnóstica. Su finalidad es complementar, no sustituir, al diagnóstico histopatológico.

#### Recomendaciones.

- Para la lectura histológica de biopsias hepáticas de pacientes con sospecha clínica de EHNA se recomienda utilizar sistemáticamente el nuevo sistema de clasificación y estadificación denominado *SAF score*, desarrollado conjuntamente con el algoritmo diagnóstico FLIP (B1).

### ¿Qué marcadores bioquímicos son capaces de cribar el riesgo de EHGNA y en qué casos se deben implementar?

Existen diversos paneles de biomarcadores validados y capaces de determinar la presencia de esteatosis con alta especificidad, aunque sin capacidad para determinar su gravedad. Entre ellos destacan el *Hepatic Steatosis Index*<sup>90</sup> y el *Fatty Liver Index (FLI)*<sup>91</sup>, validados independientemente<sup>33</sup> (tabla 2). Estos paneles de biomarcadores pueden ser útiles en el cribado de EHGNA en población general y en pacientes en riesgo, como los diabéticos tipo 2 u obesos<sup>92</sup>.

#### Recomendaciones.

- Los paneles de biomarcadores son útiles en el cribado de EHGNA en poblaciones de riesgo como los diabéticos tipo 2, aunque su empleo debe ser individualizado y no se puede recomendar su uso generalizado como herramientas de cribado en la actualidad (A2).

### ¿Contamos con marcadores bioquímicos capaces de sustituir a la biopsia hepática en el diagnóstico de esteatohepatitis?

Hasta la fecha ningún marcador bioquímico ha conseguido desplazar a la biopsia hepática como patrón oro para el

diagnóstico de esteatohepatitis. El análisis histológico sigue siendo preciso en la confirmación diagnóstica y la valoración de la gravedad tanto de la enfermedad inducida por alcohol como en la EHNA. No obstante, los marcadores bioquímicos de muerte celular, como los fragmentos M65 de la CK-18<sup>93</sup>, han mostrado resultados modestos en cuanto a precisión diagnóstica de esteatohepatitis. Los métodos basados en análisis lipídico<sup>94</sup> o proteómico, aunque prometedores, requieren todavía estudios de validación externa que los avalen como herramientas diagnósticas estandarizadas.

#### Recomendaciones.

- La evaluación histológica de la biopsia hepática sigue siendo necesaria para la confirmación diagnóstica y la valoración de la gravedad de la esteatohepatitis (A1).

### ¿Son útiles los paneles serológicos basados en biomarcadores para determinar el grado de fibrosis en el EHGNA?

El NAFLD fibrosis score y el FIB-4 son test validados en el EHGNA y su uso puede evitar la realización de una biopsia hepática<sup>95</sup>. Además, aportan valor pronóstico, ya que son capaces de predecir mortalidad global, mortalidad cardiovascular y mortalidad de causa hepática.

Los paneles serológicos de fibrosis tienen en general un alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de fibrosis avanzada y son útiles para la exclusión de enfermedad avanzada, teniendo una menor utilidad en estadios iniciales de fibrosis<sup>96-98</sup>.

#### Recomendaciones.

- Los paneles serológicos de fibrosis basados en biomarcadores son útiles en la exclusión de fibrosis avanzada, pudiendo en ocasiones evitar la realización de una biopsia hepática (B2).
- Estos paneles a su vez aportan información sobre el pronóstico de la enfermedad hepática, pues son capaces de predecir mortalidad de origen hepático y, en el caso de la etiología no alcohólica, también de origen cardiovascular (B1).

### ¿Cómo se puede evaluar la esteatosis hepática por técnicas de imagen en pacientes con EHGNA?

La ecografía es una técnica sencilla y barata, pero con baja sensibilidad para detectar esteatosis leve. La TC es similar a la ecografía, pero más costosa.

El *controlled attenuation parameter* (CAP) es un método no invasivo para valorar la esteatosis hepática basado en la medición del componente viscoelástico del hígado. Tiene la ventaja de ir asociado a la elastografía de transición y permitir la valoración simultánea con la fibrosis. Un CAP > 248 db/m es significativo de esteatosis hepática<sup>99</sup>.

Tanto la espectroscopia por RM (1H-RME) como las técnicas de imagen de RM con distintos métodos que analizan la *proton density fat fraction* poseen una elevada sensibilidad y capacidad diagnóstica<sup>100,101</sup>.

**Recomendaciones.**

- La ecografía abdominal es una buena técnica de imagen para la evaluación inicial de pacientes con sospecha de esteatosis hepática (A1).
- El CAP se puede usar de forma simultánea con la elastografía de transición para la evaluación de la esteatosis (detección y cuantificación), especialmente en poblaciones con alta prevalencia (obesos, diabéticos). (B1).
- Las técnicas de RM (imagen y espectroscopia) tiene una elevada capacidad diagnóstica y permiten cuantificar la grasa intrahepática de manera precisa. Son muy útiles para estudios clínicos y ensayos terapéuticos (A1).

#### ¿Existe alguna técnica de imagen que permita sospechar o diagnosticar esteatohepatitis asociada al EHGNA?

La presencia de inflamación asociada a la esteatosis identifica a los pacientes con EHGNA con un riesgo más elevado de fibrosis y progresión de la enfermedad. La presencia de fibrosis es un signo indirecto de existencia de inflamación.

Existen algunas técnicas de imagen, como la ecografía con contrastes especiales, la RM de imagen con la técnica DeMILI<sup>102</sup> y la tomografía de emisión de positrones (PET), que en estudios preliminares sugieren una posible utilidad futura en detectar inflamación en pacientes con EHGNA<sup>103</sup>.

Con las técnicas de imagen habituales (ecografía, TC, RM, elastografía) no se puede distinguir una esteatosis simple de una esteatohepatitis<sup>104</sup>.

**Recomendaciones.**

- No existe ninguna técnica de imagen que permita identificar y monitorizar los pacientes con EHGNA o EHGNA que presentan inflamación o esteatohepatitis (C2).

#### ¿Cómo se puede evaluar y monitorizar la fibrosis hepática por técnicas de imagen en los pacientes con EHGNA?

Las técnicas de imagen convencionales (ecografía, TC, RM) no son capaces de cuantificar el estadio de fibrosis. La elastografía proporciona una estimación del estadio de fibrosis. De forma general, la elastografía tiene alta precisión diagnóstica para estadios avanzados de fibrosis (F3-F4) y para descartar fibrosis (valor predictivo negativo)<sup>105,106</sup>. En pacientes con obesidad significativa la incorporación de la sonda XL mejorará la fiabilidad diagnóstica<sup>106</sup>. Por tanto, la elastografía es una herramienta útil para monitorizar la progresión de la fibrosis hepática en la práctica clínica<sup>105</sup>.

La frecuencia de las determinaciones no está definida, pero parece aconsejable realizar determinaciones periódicas de la rigidez hepática, que podrían recomendarse con

periodicidad anual a los pacientes en fases más avanzadas ( $\geq$  F3) y cada 3 años en los pacientes en fases más iniciales.

**Recomendaciones.**

- La elastografía de transición es útil para identificar pacientes con fibrosis por EHGNA, así como para monitorizar su progresión (B1), repitiendo las determinaciones a intervalos de 1 a 3 años, según el grado de fibrosis basal (C2).
- En poblaciones con obesidad significativa es importante disponer de una elastografía de transición con las dos sondas incorporadas (M y XL) para mejorar el rendimiento diagnóstico y la fiabilidad de los resultados (B2).

#### ¿Qué datos de imagen nos deben hacer sospechar la existencia de cirrosis hepática con HTP en los pacientes con EHGNA?

La presencia de CH con HTP o de enfermedad hepática crónica avanzada compensada en los pacientes con EHGNA tiene importantes implicaciones pronósticas y de recomendaciones de cribado. Las pruebas de imagen (ecografía, TC y RM) pueden sugerir la presencia de CH al detectar un hígado de superficie nodular, esplenomegalia y circulación colateral<sup>107</sup>. La detección de circulación colateral es un signo de HTP clínicamente significativo<sup>108</sup>.

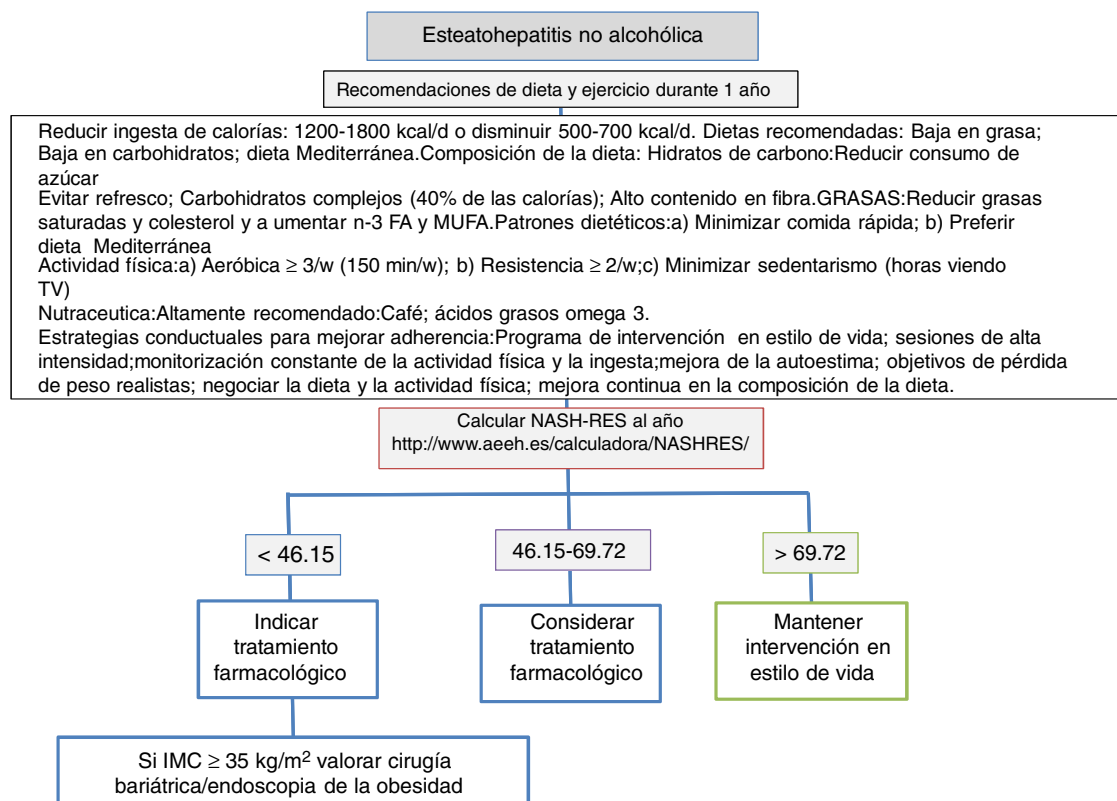
En pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada que presentan plaquetas > 150.000 y una rigidez hepática < 20 kPa, la endoscopia diagnóstica puede evitarse por el bajo riesgo de tener varices grandes. Este criterio está más validado para la enfermedad hepática avanzada de etiología vírica, pero es también aplicable a pacientes con EHGNA<sup>107</sup>.

**Recomendaciones.**

- La presencia de CH con HTP en los pacientes con EHGNA se puede sospechar por las técnicas de imagen (ecografía, TC, RM) (B2).
- Se puede evitar la endoscopia de cribado de varices a los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada por EHGNA que presentan plaquetas > 150.000 y rigidez hepática < 20 kPa (B1).

#### ¿Existe una huella genética que prediga el riesgo de padecer un EHGNA?

En los últimos años se ha tratado de buscar la implicación genética en ambas enfermedades, con el objeto de mejorar la estratificación de los pacientes y contribuir a la llamada medicina personalizada<sup>109</sup>. Hasta la fecha, se han acumulado evidencias que indican que determinados polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) localizados en los genes PNPLA3 y TM6SF2 son los que ejercen mayor influencia<sup>110</sup>. Hay numerosos estudios que confirman que ser portador de la variante de riesgo del PNPLA3<sup>111</sup> y del TM6SF2<sup>112</sup> confiere susceptibilidad al desarrollo de la patología, incrementando el riesgo de progresión. Adicionalmente, han surgido varios ensayos clínicos que indican que la variante de riesgo de PNPLA3 puede estar asociada a la respuesta al tratamiento farmacológico, así como a intervenciones en el estilo de vida<sup>113</sup>.



**Figura 1** Recomendaciones de manejo práctico de la EHNA mediante cambios en el estilo de vida.

#### Recomendaciones.

- Considerando que los portadores de la variante de riesgo de SNPs localizados en los genes PNPLA3 y TM6SF2 presentan una probabilidad incrementada de desarrollar estadios más agresivos de la enfermedad, sería interesante realizar el cribado en poblaciones de riesgo, como una herramienta más de apoyo al clínico a la hora de la toma de decisiones (B2).

#### Los algoritmos que combinan datos metabólicos, antropométricos y genéticos ¿alcanzan mayor seguridad diagnóstica?

Los marcadores genéticos se heredan de manera muy estable y no se ven influidos por otros factores externos. Presentan capacidad predictiva, aunque al tratarse de una patología multifactorial su influencia es limitada. Su determinación se considera coste-efectiva, ya que la técnica aplicada es sencilla y su importe es reducido. Se han descrito numerosos algoritmos que incluyen variables clínicas, epidemiológicas y bioquímicas que ofrecen una moderada seguridad diagnóstica para la predicción de EHGNA y fibrosis en estos pacientes<sup>114-116</sup>.

No obstante, la inclusión de información genética podría incrementar dicha capacidad diagnóstica de manera significativa, aunque serían necesarios futuros estudios de validación en poblaciones de riesgo.

En varios estudios se ha demostrado que determinados SNPs pueden modular la respuesta de los pacientes con EHGNA a la intervención dietética<sup>117-119</sup>.

#### Recomendaciones.

- La determinación del perfil genético del paciente es una estrategia novedosa que debe ser considerada a la hora de realizar la evaluación integral del paciente (B2).

#### Manejo del EHGNA y de los factores de riesgo cardiovascular asociados

##### ¿Qué dieta debemos seleccionar?

Se recomienda una dieta baja en calorías. En general, el aporte de energía de la dieta es el factor más importante que influye en la cantidad de grasa en el hígado, independientemente de si esta viene de una elevada ingesta de grasas o de hidratos de carbono<sup>120</sup>. Con respecto a la composición cualitativa de la dieta, las proporciones recomendadas son 50-60% de hidratos de carbono y 20-25% de lípidos. La dieta mediterránea respeta estas proporciones y puede ser la dieta recomendada para el control del EHGNA. Sin embargo, no está asociada a una pérdida de peso significativa, ya que esta depende de la carga calórica de la dieta. En pacientes insulino-dependientes hay que tener especial cuidado, ya que se ha demostrado una asociación significativa entre un índice glicémico de la dieta  $\geq 58$  y el desarrollo de esteatosis hepática<sup>121</sup> (fig. 1).

##### Recomendaciones.

- Se debe recomendar reducir la ingesta calórica a todos los pacientes con EHGNA y sobrepeso/obesidad (A1).

- La elección de la dieta debe ser personalizada y basada en las comorbilidades y las preferencias del paciente (B2).

### ¿Puede la dieta mediterránea prevenir o mejorar la evolución de la EHNA?

La dieta mediterránea es considerada en la actualidad como un patrón de alimentación saludable para muchas enfermedades, incluyendo el SMet, enfermedad cardiovascular y enfermedades neoplásicas. Este patrón dietético mejora la sensibilidad a la insulina y ha demostrado que consigue una reducción significativa de la esteatosis de hasta el 39%, comparado con un 7% con una dieta baja en grasas y alta en hidratos de carbono<sup>122</sup>. Este beneficio se postula que es debido al contenido en aceite de oliva (como ácido graso monoinsaturado) independiente del contenido calórico de la dieta, además del aumento de omega-3, fruta, vegetales, fibra y reducción de grasas saturadas, hidratos de carbono simples, bebidas azucaradas y alimentos procesados ricos en fructosa, grasas trans y alcohol<sup>123</sup>. Se ha reportado además el beneficio del aceite de oliva para otras enfermedades, como la DM2<sup>124</sup>.

*Recomendaciones.*

- La dieta mediterránea es la dieta recomendada (B1).
- El consumo de aceite de oliva puede estar indicado para los pacientes con EHGNA cuando se utiliza como parte de una dieta mediterránea (B2) así como para la prevención primaria de la EHGNA (C2).
- Es aconsejable la abolición de todas las bebidas y alimentos industriales que contengan fructosa (B2).

### ¿Se debe recomendar el consumo de café en pacientes con EHGNA?

Se sospecha que muchos de los efectos antioxidantes y citoprotectores del café son independientes de la cafeína y son debidos a otros componentes, como los compuestos clorogénicos. En un metaanálisis reciente se demostró que, aunque el consumo de cafeína total no está asociado ni con la prevalencia ni con el grado de fibrosis hepática de pacientes con EHGNA, el consumo habitual de café con cafeína puede reducir de forma significativa la fibrosis hepática en pacientes con EHGNA. Teniendo en cuenta los potenciales beneficios del café, podemos recomendar su consumo regular en pacientes con EHGNA, puntualizando que se recomienda el consumo de café con cafeína, pero no el de cafeína aislada. La dosis recomendada no está establecida<sup>125</sup>.

*Recomendaciones.*

- Se recomienda el consumo habitual de café con cafeína en pacientes con EHGNA. El consumo del mismo ha sido asociado con la mejora histológica del daño hepático también por otras etiologías (A2).

### ¿Los suplementos de omega 3 mejoran la EHNA?

Varios ensayos clínicos y un metaanálisis han demostrado que los suplementos de ácidos grasos omega-3, a partir de un mínimo de 0,83 g/día de omega-3, reducen la grasa total en el hígado, aunque esto no se ha demostrado con biopsias hepáticas pareadas<sup>126</sup>. Los mecanismos que podrían explicar su beneficio en la EHGNA parecen radicar en su participación en la regulación de la expresión génica de sensibilizadores a

la insulina y en la reducción de la inflamación, así como en sus efectos inhibidores sobre el factor nuclear kappa B.

*Recomendaciones.*

- Las dietas ricas en ácidos grasos omega-3 parecen mejorar la esteatosis hepática. No hay datos sobre la dosis óptima para recomendar el empleo de suplementos omega-3. Sin embargo, se considera recomendable la ingesta de alimentos ricos en omega-3 (B1).

### ¿Es aceptable un consumo moderado de alcohol?

En los estudios epidemiológicos, el consumo moderado de alcohol (en especial de vino tinto) se asocia con menor prevalencia de hígado graso no alcohólico, EHNA y fibrosis, e incluso se postula un efecto protector sobre la DM, el SMet y la R<sup>127</sup>. La abstinencia total es obligatoria en la cirrosis por EHNA para reducir el riesgo de CHC, ya que se ha postulado que el alcohol es un factor predisponente<sup>128</sup>. Además, se ha demostrado que el consumo de una pequeña cantidad de alcohol es un factor de riesgo significativo para la aparición de alteración del metabolismo de la glucosa en pacientes con enfermedad por EHGNA y obesidad, si bien el riesgo de aparición varía en función de la cantidad de alcohol consumido<sup>129</sup>. Ocasionalmente se puede recomendar un consumo moderado (< 21 unidades de bebida estándar [UBE] por semana en hombres y < 14 UBE por semana en mujeres), en especial de vino tinto<sup>130</sup>.

*Recomendaciones.*

- Hay datos contradictorios y no hay estudios concluyentes. A la espera de dichos estudios, en pacientes con EHNA es recomendable la abstinencia absoluta de bebidas alcohólicas (B1).
- Ocasionalmente, en pacientes con EHGNA sin EHNA o fibrosis se puede permitir un consumo moderado (< 21 UBE semana en hombres y < 14 UBE semana en mujeres), en especial de vino tinto (B1).

### ¿Cuál debe ser la estrategia inicial en el tratamiento de pacientes con EHGNA asociada a sobrepeso y obesidad?

La pérdida de peso de al menos un 7% a través de los cambios en el estilo de vida<sup>131</sup> o la cirugía bariátrica<sup>132</sup> durante un año, dependiendo del IMC y las comorbilidades, producen efectos beneficiosos sobre el EHGNA y sus comorbilidades. La dieta mediterránea hipocalórica y el incremento en la actividad física, con la finalidad de bajar peso, deben ser recomendados a todos los pacientes con EHGNA, ya que la pérdida de peso se ha relacionado con la mejoría histológica del tejido y la evolución de la enfermedad<sup>133</sup>. La cirugía bariátrica debe ser considerada en pacientes con un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> o > 35 kg/m<sup>2</sup> e importantes comorbilidades y que hayan realizado intentos fallidos de cambios en el estilo de vida; la EHNA en sí misma no es una indicación de cirugía bariátrica.

*Recomendaciones.*

- La pérdida de peso a través de cambios en el estilo de vida o cirugía bariátrica cuando esta esté indicada deben ser recomendados como primera opción terapéutica en pacientes con EHNA (A1).

**¿Existe una dosis-respuesta entre la intensidad y pérdida de peso y la mejoría de las lesiones histológicas en pacientes con EHGNA? ¿Cuál es el porcentaje de pérdida de peso que deberíamos recomendar?**

La intensidad de la pérdida de peso está relacionada de manera directa y proporcionada con la mejoría de las lesiones histológicas en pacientes con EHGNA, independientemente del tipo de intervención que se realice, bien sean cambios en el estilo de vida o cirugía bariátrica. La pérdida de peso igual o superior al 10% induce altas tasas de mejoría (> 80%) no solo de las comorbilidades sino de todas las lesiones histológicas de la EHGNA. Por tanto, debemos recomendar pérdidas de peso superiores al 10% para lograr el máximo beneficio. Las pérdidas de peso entre el 7 y el 10% en pacientes con pocos factores de riesgo también mejoran las alteraciones metabólicas y reducen de manera significativa la esteatosis, la inflamación y la balonización<sup>133</sup>.

**Recomendaciones.**

- Las intervenciones en el estilo de vida o la cirugía bariátrica están orientadas a inducir pérdida de peso superior al 10%. Sin embargo, tasas entre el 7 y el 10% también producen beneficios a nivel hepático y sobre los factores de riesgo cardiometabólicos (A1).

**¿Qué estrategia de estilo de vida debe ser recomendada a pacientes con EHGNA? ¿Es útil la actividad física?**

La pérdida de peso independientemente del tipo de dieta o actividad física es el factor más importante relacionado con la mejoría de las características histológicas de pacientes con EHGNA. Sin embargo, son necesarios nuevos estudios para poder confirmar estas observaciones. Los estudios muestran que la actividad física (150-200 min a la semana) produce una mejoría significativa de las alteraciones metabólicas y la esteatosis hepática determinada por histología o métodos no invasivos<sup>134</sup>. El descenso de las transaminasas se evidencia con una pérdida de peso  $\geq 5\%$ <sup>131,135</sup>. Tampoco hay estudios que confirmen el beneficio del tipo de ejercicio, la intensidad y la duración<sup>134-136</sup>.

**Recomendaciones.**

- La pérdida de peso debe ser recomendada a todos los pacientes con EHGNA (A1).
- Se recomienda caminar o correr durante 150-200 min a la semana para obtener el máximo beneficio (B2).

**¿Qué técnica de cirugía bariátrica es más efectiva en inducir pérdida de peso sostenida y por lo tanto tasas más altas de mejoría histológica?**

La cirugía bariátrica provee efectos positivos y sostenibles en lo que a pérdida de peso se refiere<sup>137</sup>. La eficacia y la seguridad de la misma dependen fundamentalmente del tipo de técnica empleada y de la experiencia del centro<sup>138</sup>. La gastrectomía vertical y la derivación gástrica proporcionan tasas de pérdida de peso superiores a la colocación de banda gástrica; sin embargo, también tienen mayores tasas de complicaciones y mortalidad<sup>137</sup>.

La gravedad de la enfermedad hepática debe ser considerada en todo paciente que vaya a ser tratado con cirugía bariátrica, ya que la CH se asocia a un riesgo mayor de complicaciones y mortalidad. Las técnicas de gastrectomía

tubular y derivación gastrointestinal son las recomendadas para tratar cirrosis Child-Pugh clase A, compensada, sin HTP, aunque existen pocos estudios que hayan evaluado la seguridad de las diferentes técnicas en pacientes con CH y se requiere más investigación en este ámbito<sup>139</sup>. La efectividad y la seguridad a largo plazo de las diferentes técnicas quirúrgicas en pacientes con EHGNA deben ser exploradas en futuros estudios.

**Recomendaciones.**

- La cirugía bariátrica es un proceder seguro y eficaz para tratar pacientes con obesidad mórbida y EHGNA (A1).
- En presencia de CH, la gravedad valorada por el estado de Child-Pugh y/o MELD score deben condicionar la decisión del tratamiento. Los pacientes con cirrosis descompensada no deberían someterse a cirugía bariátrica (B1).

**¿Tienen los pacientes con EHGNA un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular?**

Los pacientes con EHGNA y fibrosis avanzada presentan un aumento de la mortalidad total en comparación con la población general; de hecho, la presencia y la gravedad de la fibrosis es el factor determinante asociado a una mayor mortalidad por cualquier causa, incluyendo enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>140</sup>. El aumento de mortalidad se debe fundamentalmente a causas cardiovasculares. Un reciente metaanálisis muestra una fuerte asociación entre EHGNA diagnosticada por imagen o biopsia y diversos marcadores de aterosclerosis subclínica<sup>141</sup>; además, diversos estudios muestran su asociación con el aumento de prevalencia de alteraciones de la estructura y función cardíaca y la presencia de arritmias<sup>142</sup>. Los pacientes con EHGNA presentan un aumento de 2 veces el riesgo de padecer ECV en relación con la población general<sup>143,144</sup>.

**Recomendaciones.**

- Se debe evaluar el riesgo cardiovascular en todos los enfermos con EHGNA siguiendo las guías europeas (A1).

**¿Cuáles son las principales causas de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con EHGNA?**

Las principales causas del aumento de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con EHGNA son la enfermedad coronaria, la disfunción e hipertrofia miocárdicas, la esclerosis valvular aórtica y las arritmias cardíacas<sup>142,145</sup>. Los pacientes con EHGNA presentan:

- a) Un aumento de la RI global y hepática que determina una dislipemia aterogénica<sup>145</sup>.
- b) Cambios precoces en el metabolismo energético del miocardio que inducen cambios estructurales y funcionales del músculo cardíaco (disfunción e hipertrofia del ventrículo izquierdo en niños<sup>146</sup> y en adultos<sup>147</sup>), que pueden estar asociados al aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva que presentan este grupo de enfermos<sup>140</sup>.
- c) Un riesgo cinco veces mayor de desarrollar fibrilación auricular de forma independiente a la presencia de sín-

drome metabólico y de otros factores de riesgo, como se ha demostrado en niños obesos<sup>146</sup> y en pacientes con DM2<sup>148</sup>.

#### Recomendaciones.

- A todos los pacientes con EHNA se les debe hacer un estudio de los factores de riesgo cardiovascular que incluya: 1) perfil lipoproteico (colesterol total, triglicéridos, cHDL, cLDL, apoB); 2) glucosa, insulina e índice HOMA; 3) determinación de presión arterial sistólica y diastólica, y 4) y electrocardiograma (A1).

#### ¿Cómo podemos reducir el riesgo de padecer ECV en pacientes con EHNA?

En el manejo del alto riesgo cardiovascular de estos enfermos son esenciales tres herramientas terapéuticas:

- a) Modificación de la dieta y otros estilos de vida.
- b) Tratamiento de la hiperlipemia aterogénica. El manejo y el tratamiento de la hiperlipemia en los pacientes con EHNA están recomendados y pueden mejorar las pruebas de función hepática<sup>149</sup>. Deben realizarse según los criterios y recomendaciones establecidos para la población general en las guías europeas. Las estatinas parecen ser seguras y presentar una baja toxicidad hepática. Una reducción de 2-3 mmol/l de cLDL disminuye un 40% la incidencia de episodios cardiovasculares<sup>150,151</sup>.
- c) Tratamiento de la HTA siguiendo las recomendaciones establecidas para la población general<sup>151</sup>. En la elección del tipo de fármacos antihipertensivos debemos considerar que los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) son antiinflamatorios y antifibróticos hepáticos, aunque existen pocos estudios que demuestren estas acciones en pacientes con EHNA.

#### Recomendaciones.

- El manejo y el tratamiento de la hiperlipemia en los pacientes con EHNA deben realizarse según los criterios y recomendaciones establecidos para la población general en las guías europeas (B1).
- El tratamiento de la HTA se debe realizar siguiendo las recomendaciones de la población general (A1).

#### ¿Qué objetivos generales debe alcanzar el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica?

Además del control de los factores de riesgo cardiovascular antes mencionados, el tratamiento debe focalizarse en tratar la presencia de las lesiones inflamatorias («*NASH resolution*»), degeneración balonzante y fibrosis<sup>152</sup>, que son los factores histológicos asociados a la progresión de la enfermedad, tanto hepática como neoplásica o cardiovascular. En cambio, la presencia de esteatosis simple no se asoció con la progresión de la enfermedad, así como tampoco el *NAS score*, que combina esteatosis, inflamación y degeneración balonzante ni el *SAF score* anatomopatológico del tejido<sup>153</sup>. Por tanto, la esteatosis es más un factor de confusión que un objetivo terapéutico. La fibrosis es con diferencia el factor pronóstico más relevante en esta

enfermedad y su regresión sería el principal objetivo a conseguir<sup>154</sup>.

#### Recomendaciones.

- Los objetivos terapéuticos deben consistir en la resolución de la esteatohepatitis y la regresión de la fibrosis (B1).

#### ¿Se puede monitorizar de forma no invasiva la respuesta a medidas encaminadas a la pérdida de peso?

La pérdida de peso se acompaña de una mejoría de todos los parámetros histológicos<sup>131</sup>. El impacto de la pérdida de peso depende del grado de enfermedad basal, de la presencia de DM2 y de la edad<sup>155</sup>. La normalización de transaminasas y la cuantía de pérdida de peso, junto a las variables anteriores y la puntuación *NAS score* de Kleiner<sup>86</sup>, permiten calcular la posibilidad de conseguir la resolución de la EHNA a través de un modelo predictivo no invasivo<sup>156</sup>. Además, en pacientes tratados con liraglutida, un agonista GLP-1 que promueve la pérdida de peso, la fórmula «*NASH resolution*»<sup>156</sup> predijo la ausencia de resolución de la EHNA con una especificidad del 94%, siendo muy útil para definir reglas de parada de la intervención<sup>157</sup>. En varios estudios se reivindica la necesidad de investigar biomarcadores que ayuden a monitorizar la progresión de la enfermedad<sup>158</sup>.

#### Recomendaciones.

- En pacientes con EHNA sometidos a dieta y ejercicio físico o tratamiento con liraglutida se deben utilizar métodos no invasivos para confirmar la ausencia de respuesta y necesidad de tratamiento farmacológico (B1).

#### ¿En qué pacientes está indicado el tratamiento farmacológico?

El tratamiento farmacológico debe conseguir los objetivos de resolución de la esteatohepatitis y la regresión de la fibrosis con un excelente perfil de seguridad. Por ello, el tratamiento farmacológico está indicado en pacientes con esteatohepatitis y fibrosis, o en aquellos casos sometidos a dieta y ejercicio físico sin respuesta terapéutica en un año<sup>158</sup>. El tratamiento farmacológico no está indicado en pacientes con esteatosis simple.

#### Recomendaciones.

- El tratamiento con fármacos debe restringirse a los pacientes con esteatohepatitis y fibrosis significativa (B1).
- Se debe indicar tratamiento farmacológico en pacientes que no consiguen resolución de la esteatohepatitis después de una intervención con dieta y ejercicio físico durante un año (B1).

#### ¿Se debe utilizar la vitamina E o pioglitazona en el tratamiento de la EHNA?

Tanto la vitamina E (800 UI/día) como la pioglitazona han mostrado eficacia respecto a la mejora de las características histológicas en pacientes diagnosticados de EHNA, sin CH ni DM2, sin efecto significativo sobre la fibrosis, pero sí sobre la inflamación portal y la esteatosis<sup>159</sup>. No obstante, ambos fármacos se han asociado a efectos adversos a largo plazo, incluyendo incremento de mortalidad y desarrollo de tumores como el cáncer de próstata y del riesgo de ictus hemorrágico en el caso de la vitamina E y aumento de peso,

alteraciones del metabolismo óseo e insuficiencia cardíaca en el caso de la pioglitazona. La vitamina E solo se recomienda en periodos cortos de tiempo y en pacientes con enfermedad evolucionada, pero no en cirróticos ni en diabéticos. La elección de uno u otro debe considerar tanto la eficacia como los efectos adversos de cada uno<sup>160</sup>.

#### Recomendaciones.

- La vitamina E (800 UI/día) mejora la histología hepática en pacientes con EHNA (B1) pero no está indicada en pacientes con diabetes, sin diagnóstico histológico, ni en pacientes con CH (C1).
- La pioglitazona puede usarse en el tratamiento de pacientes no diabéticos con esteatohepatitis demostrada por biopsia por periodos cortos de tiempo (*off-label*) (B2).

#### ¿Existen fundamentos para desarrollar fármacos agonistas del receptor X Farnesoide (FXR), agonista dual $\alpha$ y $\delta$ PPAR y los agonistas GLP-1?

En tres estudios fase II publicados se demuestra que tanto el ácido obeticólico (25 mg/día)<sup>161</sup> como el elafibránor (120 mg/día)<sup>162</sup> y la liraglutida (1,8 mg/día)<sup>163</sup> son agentes capaces de mejorar las lesiones histológicas de la EHGNA con un perfil de seguridad aceptable. Se han comunicado síntomas gastrointestinales leves-moderados con el uso de liraglutida, leve elevación de creatinina en pacientes tratados con elafibránor y aparición de prurito en pacientes que recibían ácido obeticólico. En pacientes con DM2 y EHNA los agonistas de GLP-1, además de su mencionada capacidad de mejorar las lesiones histológicas hepáticas, dada su acción incretina, sensibilizadora de la insulina, y su capacidad de inducir pérdida de peso, podrían ser una adecuada opción terapéutica en estos pacientes; no obstante, son necesarios estudios en fase III que establezcan la seguridad y la eficacia en pacientes con enfermedad hepática más evolucionada<sup>163</sup>.

#### Recomendaciones.

- La identificación de dianas moleculares en la patogénesis de la EHGNA ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos que en fase II han demostrado ser superiores al placebo, pero se ha de culminar el desarrollo de estos fármacos (ensayos clínicos en fase III) para alcanzar recomendaciones basadas en la evidencia (A1).

### Trasplante hepático en la EHGNA/EHNA

#### ¿Cuál es la prevalencia de pacientes que precisan un trasplante hepático por EHNA en los centros españoles?

El aumento significativo en la prevalencia de la enfermedad hepática por depósito de grasa es una consecuencia directa de la epidemia de obesidad en el mundo junto al incremento concomitante de diabetes y SMet. Dos estudios recientes realizados en Estados Unidos demuestran que la CH por EHGNA con o sin CHC asociado se ha convertido en la indicación de TH que más ha aumentado desde 2002 (tanto de TH aislado como de trasplante hepático y renal combinado)<sup>164</sup>, siendo en la actualidad la segunda indicación en los nuevos registros de TH<sup>165,166</sup> y la primera indicación de trasplante hepatorenal combinado. No existen datos similares publicados en España.

#### Recomendaciones.

- La EHNA debe ser considerada como causa principal o concomitante de cirrosis en el paciente candidato a TH (A1).

#### ¿Es la mortalidad en lista de espera de los pacientes con EHNA similar a la de otras indicaciones?

En los pacientes con CH por EHNA coexisten comorbilidades con impacto pronóstico. Además, se caracterizan por ser individuos de más edad, frecuentemente mujeres y con antecedentes de enfermedad cardiovascular, con mayor prevalencia de enfermedad renal crónica asociada. En los pocos estudios disponibles se ha objetivado que si bien la tasa de contraindicación para recibir un TH es similar a la descrita en otras indicaciones, en cambio la causa de la contraindicación difiere. En los pacientes con EHNA predomina la contraindicación por comorbilidades cardiovasculares, mientras que en la CH por virus C predominan las causas sociopsicológicas<sup>167,168</sup>.

#### Recomendaciones.

- Debido a la alta asociación de EHNA con DM, obesidad, HTA, ECV y morbilidad peritrasplante, se recomienda un estudio minucioso del riesgo cardiovascular en los pacientes con EHNA candidatos a TH (A1).
- La acumulación de factores de riesgo cardiovascular debe ser cuidadosamente evaluada por un equipo multidisciplinar, y debe ser motivo de no inclusión de un paciente en lista de espera si el riesgo se considera elevado (B1).

#### ¿Se debe individualizar la evaluación pretrasplante en candidatos con EHNA?

Sí, en pacientes con EHNA suele existir un perfil metabólico de riesgo cardiovascular elevado, lo cual hace más probable que presenten vasculopatía silente<sup>164,165,168</sup>. El estrés físico inherente al trasplante, incluyendo la cirugía propiamente dicha y las complicaciones que puedan ocurrir en el postoperatorio, pueden transformar la vasculopatía silente en ECV graves que finalmente aumenten la mortalidad. Por ello, es fundamental que la evaluación pretrasplante incluya una evaluación cardiológica profunda tanto estructural como funcional en condiciones de reposo y de estrés, incluyendo ecocardiograma de estrés (físico o farmacológico) y TC-coronariografía o incluso cateterismo en pacientes de alto riesgo para poner de manifiesto y corregir, si es posible, cualquier vasculopatía significativa<sup>169</sup> (fig. 2). Además, la presencia y la severidad de la EHGNA se asocian con enfermedad renal crónica independientemente de la presencia de diabetes<sup>170</sup>.

#### Recomendaciones.

- La evaluación pretrasplante debe incluir una evaluación cardiovascular profunda para detectar vasculopatía silente, y se debe estudiar la presencia de enfermedad renal crónica asociada (B1).

#### ¿Se debe realizar cirugía bariátrica a la vez que el TH en pacientes con EHNA y obesidad mórbida?

Los pacientes con obesidad mórbida presentan más complicaciones infecciosas y postquirúrgicas tras el TH. Algunos



**Figura 2** Esquema propuesto de evaluación cardiológica pretrasplante en función del riesgo cardiovascular.

*Notas:* Los factores de riesgo cardiovascular deben controlarse adecuadamente antes del trasplante.

La presencia de vasculopatía clínicamente significativa debe ser tratada y estabilizada antes del trasplante.

Adaptado de Malhi et al.<sup>169</sup>.

autores han publicado series cortas donde demuestran que la realización de gastrectomía tubular en el mismo acto del TH ayuda a estos pacientes a bajar su IMC en el postrasplante precoz<sup>171</sup>. Sin embargo, no hay que olvidar que la cirugía bariátrica añade un extra de morbimortalidad al TH, a la vez que podría favorecer estados carenciales en el postrasplante inmediato, que a su vez impedirían la correcta recuperación del paciente. Por todo ello, aunque la cirugía bariátrica podría favorecer la mejoría del perfil metabólico en pacientes trasplantados por cirrosis asociada a EHNA, el momento óptimo para su realización no está definido, por lo que la indicación de TH y el tipo de cirugía bariátrica combinada en pacientes con IMC > 35 y DM debería individualizarse<sup>171</sup>.

*Recomendaciones.*

- Debido a la comorbilidad asociada a la obesidad mórbida en el postrasplante, se debe considerar la realización de cirugía bariátrica en estos pacientes. No existe consenso en el mejor momento para su realización y, por tanto, debe individualizarse (C2).
- La indicación de TH y del tipo de cirugía bariátrica en individuos obesos con un IMC > 35 y DM debería individualizarse (A1).

### ¿La supervivencia postrasplante es diferente entre los pacientes que se trasplantan por EHNA y los que se trasplantan por otras indicaciones?

Las diversas series publicadas, incluidas revisiones sistemáticas y metaanálisis, demuestran que la supervivencia postrasplante de los pacientes trasplantados por cirrosis por EHNA es similar a la de otras indicaciones<sup>172</sup>. En un metaanálisis reciente que incluía 717 pacientes trasplantados por EHNA frente a 3.520 trasplantados por otras indicaciones, la supervivencia al primer año (OR: 0,77; IC 95%: 0,59-1,00; p=0,05), al tercer año (OR: 0,97; IC 95%: 0,67-1,40; p=0,86) y al quinto año (OR: 1,09; IC 95%: 0,77-1,56; p=0,63) no difirió entre grupos. Sin embargo, las causas de mortalidad fueron diferentes, siendo la mortalidad de origen cardiovascular (OR: 1,65; IC 95%: 1,01-2,70; p=0,05) y sepsis (OR:

1,71; IC 95%: 1,17-2,50; p=0,006) superior en los pacientes trasplantados por EHNA<sup>168</sup>.

*Recomendaciones.*

- La supervivencia post-TH es similar en pacientes con EHNA y por otras indicaciones, pero es más frecuente la mortalidad de causa CV y por sepsis (B1).

### ¿Cuál es la prevalencia de recurrencia de la enfermedad primaria en los pacientes que se trasplantan por EHNA?

Los estudios publicados hasta la fecha demuestran que es frecuente detectar enfermedad grasa en el hígado trasplantado por CH secundaria a EHNA en los 12 primeros meses, y suele ser leve<sup>173</sup>; sin embargo, aún no hay datos que muestren que la recurrencia de EHNA conduzca a fibrosis significativa o CH, al menos a corto-medio plazo<sup>174</sup>. Globalmente se estima que un 8% progresa a fibrosis significativa en los primeros 5 años, mientras que esta cifra baja al 5% si se considera la presencia de CH. Tanto la esteatosis hepática como la esteatohepatitis recurrente, así como las detectadas *de novo* tras el trasplante, pueden presentarse con elevación de transaminasas y/o hallazgos ecográficos similares. Por ello, para confirmar el diagnóstico y/o establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de elevación de transaminasas es necesaria la realización de una biopsia hepática<sup>174,175</sup>.

*Recomendaciones.*

- Puede ser necesario realizar una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico de esteatosis/EHNA recurrente o *de novo* postrasplante o para excluir otras causas de alteración de la bioquímica hepática (A1).

### ¿Deben aplicarse protocolos de inmunosupresión específicos para pacientes trasplantados por EHNA?

No existen ensayos clínicos llevados a cabo específicamente en pacientes trasplantados por cirrosis asociada a EHNA. La evidencia disponible debe ser extrapolada de ensayos clínicos realizados sobre TH por cualquier etiología e indicación.



Parece razonable pensar que los protocolos de inmunosupresión relacionados con menor impacto negativo en el perfil metabólico sean los más adecuados para pacientes con EHNA. En este sentido, las estrategias de minimización de inhibidores de calcineurina deben ser de primera elección, así como los protocolos libres de esteroides<sup>176</sup>. Por otro lado, el uso de everolimus está muy relacionado con el desarrollo y/o el agravamiento de la hipertrigliceridemia, por lo que debe ser evitado en pacientes con EHNA, salvo que el beneficio a obtener sea significativamente más importante que este efecto secundario<sup>177</sup>.

#### Recomendaciones.

- Los protocolos de inmunosupresión libres de esteroides y con minimización del inhibidor de calcineurina (apoyándose en terapias de inducción y/o micofenolato) podrían ser beneficiosos en pacientes con EHNA sometidos a TH (B1).
- La utilización de inhibidores de mTOR no es de primera elección en pacientes con EHNA debido a su efecto negativo sobre el perfil lipídico. No obstante, podrán administrarse cuando el beneficio clínico esperado sea significativo (B2).

#### ¿Cuáles son las estrategias terapéuticas en pacientes con EHNA en el injerto hepático?

Los factores de riesgo de SMet tras el TH son los mismos que los descritos en pacientes no trasplantados, por lo que las medidas de control deben ser similares: evitar la ganancia ponderal, control de la HTA, de la DM y de la dislipemia. Desafortunadamente, diversas series han destacado que el control de estas complicaciones metabólicas es inadecuado en un porcentaje relevante de pacientes debido a los efectos secundarios metabólicos (HTA, DM, dislipemia, aumento de peso, insuficiencia renal) del tratamiento inmunosupresor<sup>178</sup>. Desde el punto de vista quirúrgico, las series sobre cirugía de la obesidad tras el trasplante demuestran que se trata de una cirugía compleja con un número elevado de complicaciones<sup>179</sup>.

#### Recomendaciones.

- No se pueden dar recomendaciones específicas relacionadas con la prevención y/o el tratamiento de la esteatosis/EHNA post-TH, salvo las generales de evitar la ganancia ponderal y realizar un control adecuado de las comorbilidades metabólicas (B1).
- Se recomienda una monitorización estrecha de la función renal para diagnosticar y tratar precozmente la enfermedad crónica renal (A1).
- Se recomienda utilizar una inmunosupresión individualizada con el objetivo de evitar complicaciones metabólicas y proteger la función renal (B1).

## Conclusiones

La EHGNA incluye un amplio espectro de enfermedades que van desde la esteatosis hepática simple a la EHNA con fibrosis<sup>2,15</sup>. La EHNA puede evolucionar a fibrosis avanzada, cirrosis y CHC, con una mortalidad del 10-12% a los 10-15 años del diagnóstico<sup>25</sup>. Las comorbilidades de los pacientes con EHGNA condicionan su supervivencia,

teniendo como denominador común la RI y el SMet<sup>43-47</sup>, de forma que la principal causa de muerte de estos pacientes es la enfermedad coronaria<sup>142-148</sup>, seguida de las neoplasias extrahepáticas y la asociada a CH. La EHGNA es la causa más común de fibrosis y cirrosis en pacientes con elevación inexplicada de transaminasas<sup>4,5</sup>. La EHGNA en los niños es un problema creciente que en algunos países desarrollados está alcanzando dimensiones epidémicas, siendo la causa más común de enfermedad hepática en la infancia<sup>32</sup>. Aunque la historia natural del EHGNA en niños es menos conocida que en adultos, cubre el mismo espectro de manifestaciones en su historia natural<sup>32-39</sup>. El diagnóstico de certeza sigue siendo la biopsia hepática<sup>79,84,85</sup>, y emplear un protocolo de diagnóstico internacionalmente aceptado, como el score de Kleiner<sup>86</sup>, o la más reciente clasificación histopatológica SAF<sup>89</sup>, disminuye la variabilidad interobservador<sup>88</sup> y permite una mejor clasificación histológica con fines terapéuticos y pronósticos. No se recomienda la realización de biopsia hepática para el cribado. Los biomarcadores<sup>94</sup>, los índices no invasivos<sup>95</sup> o el CAP<sup>99</sup> son de utilidad, así como los métodos basados en la elastografía para detectar fibrosis y esteatosis<sup>105,106</sup>. Determinados marcadores genéticos, como los SNPs localizados en los genes PNPLA3 y TM6SF2, presentan una probabilidad incrementada de desarrollar estadios más agresivos de la enfermedad<sup>111,112</sup>. Son necesarios estudios que validen métodos de diagnóstico no invasivo, como los biomarcadores radiológicos basados en la RM<sup>81,102</sup>. El cambio en estilo de vida basado en la dieta mediterránea y el ejercicio físico son el pilar del tratamiento de estos pacientes y deben estar orientados a inducir pérdidas de peso superiores al 10%<sup>131</sup>. Sin embargo, tasas entre el 7 y el 10% deben también producir beneficios a nivel hepático y sobre factores de riesgo cardiometabólicos<sup>131,133</sup>. Por otra parte, se deben evaluar y tratar todos los factores de riesgo cardiovascular asociados, como la dislipemia aterogénica, la HTA o la DM<sup>142-151</sup>.

El tratamiento farmacológico debe conseguir los objetivos de resolución de la esteatohepatitis y regresión de la fibrosis, y debe ser empleada en aquellos casos sometidos a dieta y ejercicio físico sin respuesta terapéutica en un año<sup>156-158</sup>. El tratamiento farmacológico no está indicado en pacientes con esteatosis simple. El desarrollo de nuevos fármacos, algunos en ensayos clínicos en fase III<sup>161-163</sup>, deberán en un futuro definir las recomendaciones basadas en la evidencia. Debido a la alta asociación del EHGNA con DM, obesidad, HTA, enfermedad cardiovascular y morbilidad peritrasplante, se recomienda un minucioso análisis del riesgo cardiovascular en los pacientes con EHNA candidatos a TH<sup>164,169</sup>. La utilización de inhibidores de mTOR no es de primera elección en pacientes con EHNA debido a su efecto negativo sobre el perfil lipídico<sup>165</sup>. En conclusión, son necesarios nuevos estudios epidemiológicos que evalúen la prevalencia real actual en nuestro medio de la EHGNA, desarrollo de métodos de diagnóstico no invasivos fiables y reproducibles, así como completar los ensayos clínicos en marcha con fármacos (como elafibrinor, ácido obeticólico o semaglutida) que actúan sobre diferentes dianas terapéuticas implicadas en la patogénesis de la EHGNA. Los pacientes con EHNA y fibrosis se podrían beneficiar de estos fármacos con el objeto de cambiar la historia natural y mejorar el pronóstico de la EHGNA.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388–402.
- Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease. A systematic review. *JAMA*. 2015;313:2263–73.
- Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:686–90.
- Zakari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology*. 2007;46:2032–9.
- Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra Rehm J, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol use disorders. *Lancet*. 2009;373:2223–33.
- Jacobson IM, Lim JK, Fried MW. AGA Institute Clinical Practice Update: Care of patients who have achieved a sustained virologic response (SVR) following antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology*. 2017;152:1578–87.
- Vallet-Pichard A, Pol S. Grazoprevir/elbasvir combination therapy for HCV infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10:10155–67.
- Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2015;35:361–74.
- Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997;25:108–11.
- Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int*. 2003;23:45–53.
- Yki-Järvinen H. Nutritional modulation of nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: Human data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:709–14.
- Grander C, Grabherr F, Moschen AR, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: Cause or effect of metabolic syndrome. *Visc Med*. 2016;32:329–34.
- Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:24–32.
- Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Aluma A, Expósito C, et al. Early detection of chronic liver disease with fibrosis among presumed healthy adults using transient elastography (TE). A population-based study. *Hepatology*. 2016;64 Suppl 1. Abstract 1083.
- Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148:547–55.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73–84.
- Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreas M, 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;140:124–31.
- Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A global perspective. *Semin Liv Dis*. 2008;28:380–5.
- Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45:600–6.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Diabetes Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
- Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud [consultado 10 Ago 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np770.pdf>. Acceso 10 de Agosto de 2017.
- Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, et al. Prevalence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam Study. *Hepatology*. 2016;63:138–47.
- Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community based population aged over 45 years. *Gut*. 2011;60:977–84.
- Caldwell S, Argo C. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28:162–8.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:274–85.
- Clark ME. Longitudinal histologic evidence of loss of steatosis with progression of NAFLD to cirrhosis and liver transplantation. *Gastroenterology*. 2009;136:T1017.
- Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:234–8.
- 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 Suppl. 19:89–95.
- Maheshwari A, Thuluvath PJ. Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: Are they related? *Am J Gastroenterol*. 2006;101:664–8.
- Crespo M, Lappe S, Feldstein AE, Alkhoury N. Similarities and differences between pediatric and adult nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65:1161–71.
- Nobili V, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. *World J Gastroenterol*. 2009;15:6017–22.
- Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeraprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: A follow-up study for up to 20-years. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: A follow-up study for up to 20-years. *Gut*. 2009;58:1538–44.
- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010;53:372–84.
- Berardis S, Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: An increasing public health issue. *Eur. J. Pediatr*. 2014;173:131–9.
- Saad V, Wicklow B, Wittmeier K, Hay J, MacIntosh A, Venugopal N, et al. A clinically relevant method to screen for hepatic steatosis in overweight adolescents: A cross sectional study. *BMC Pediatr*. 2015;15:151.
- Guijarro de Armas MG, Monereo Megías S, Navea Aguilera C, Merino Viveros M, Vega Piñero MB. Non-alcoholic fatty liver in children and adolescents with excess weight and obesity. *Med Clin*. 2015;144:55–8.
- Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children

- and adolescents: Position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:700–13.
38. Alkhoury N, Mansoor S, Giammaria P, Liccardo D, Lopez R, Nobili V. The Development of the Pediatric NAFLD Fibrosis Score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2014;9:e104558.
  39. Alkhoury N, de Vito R, Alisi A, Yerian L, Lopez R, Feldstein AE, et al. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatology.* 2012;57:1312–8.
  40. Feldstein AE, Alkhoury N, de Vito R, Alisi A, Lopez R, Nobili V. Serum cytokeratin-18 fragment levels are useful biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1526–31.
  41. Della Corte C, Mazzotta AR, Nobili V. Fatty liver disease and obesity in youth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23:66–71.
  42. Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, Fischler B, Hadzic N, Jahnel J, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60:550–61.
  43. Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998;114:842–5.
  44. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. En: Arroyo V, Forns X, García-Pagán JC, editores. *Progress in the Treatment of Liver Diseases.* Barcelona: Ars Medica; 2003. p. 227–32.
  45. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. B-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus of obese rats: Impairment in adipocyte- $\beta$ -cell relationships. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:10878–82.
  46. Pardo V, González-Rodríguez Á, Muntané J, Kozma SC, Valverde AM. Role of hepatocyte S6K1 in palmitic acid-induced endoplasmic reticulum stress, lipotoxicity, insulin resistance and in oleic acid-induced protection. *Food Chem Toxicol.* 2015;80:298–309.
  47. García-Galiano D, Sánchez-Garrido MA, Espejo I, Montero JL, Costán G, Marchal T, et al. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbid obese patients. *Obesity Surgery.* 2007;17:493–503.
  48. Farrell GC. Drugs and steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22:185–94.
  49. Rabinowich L, Shibolet O. Drug induced steatohepatitis: An uncommon culprit of a common disease. *Biomed Res Int.* 2015;2015:168905.
  50. Satapathy SK, Kuwajima V, Nadelson J, Atiq O, Sanyal AJ. Drug-induced fatty liver disease: An overview of pathogenesis and management. *Ann Hepatol.* 2015;14:789–806.
  51. Maciejko JJ. Managing cardiovascular risk in lysosomal acid lipase deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17:217–31.
  52. Akazawa Y, Nakao K. Lipotoxicity pathways intersect in hepatocytes: Endoplasmic reticulum stress, c-Jun N-terminal kinase-1, and death receptors. *Hepatology Research.* 2016;46:977–84.
  53. Nagao M, Moriyama Y, Yamagishi K, Iso H, Tamakoshi A, JACC Study Group. Relation of serum  $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocopherol levels to cardiovascular disease-related mortality among Japanese men and women. *J Epidemiol.* 2012;22:402–10.
  54. Murphy A, Velazquez KT, Herbert KM. Influence of high-fat-diet on gut microbiota: A driving force for chronic disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18:515–20.
  55. Brun P, Castagiluolo I, di Leo V, Buda A, Pinzani M, Palú G, et al. Increased intestinal permeability in obese mice: New evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292:G518–25.
  56. Miele L, Valenza V, la Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;49:1877–87.
  57. Zoller H, Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism.* 2016;65:1151–60.
  58. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Facts.* 2016;9:65–90.
  59. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology.* 2011;53:1020–2.
  60. Mittal S, Sada YH, el-Serag HB, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13, 594e1 e6601.
  61. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: A pathological analysis. *Hepatology.* 2009;49:851–9.
  62. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:428–33.
  63. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology.* 2015;62:1723–30.
  64. Beste LA, Leipertz SL, Green PK, Dominitz JA, Ross D, Ioannou GN. Trends in burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001-2013. *Gastroenterology.* 2015;149:1471–82.
  65. Mittal S, Sada YH, el-Serag HB, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13, 594.e1-601.
  66. Berentzen TL, Gamborg M, Holst C, Sorensen TIA, Baker JL. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. *J Hepatol.* 2014;60:325–30.
  67. Hassan MM, Abdel-Wahab R, Kaseb A, Shalaby A, Phan AT, el-Serag HB, et al. Obesity early in adulthood increases risk but does not affect outcomes of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2015;149:119–29.
  68. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625–38.
  69. Adami HO, Chow WH, Nyrén O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1472–7.
  70. Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: A follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology.* 2008;135:111–21.
  71. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, Zeuzem S, Davila JA, el-Serag HB. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1314–21.
  72. Zhang H, Gao C, Fang L, Zhao HC, Yao K. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: A meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:78–87.
  73. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908–43.
  74. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2016;150:835–53.
  75. Reig M, Darnell A, Forner A, Rimola J, Ayuso C, Bruix J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: The

- issue of treatment stage migration and registration of progression using the BCLC-refined RECIST. *Semin Liver Dis.* 2014;34:444–55.
76. Tarantino G, Conca P, Basile V, Gentile A, Capone D, Polichetti G, et al. A prospective study of acute drug-induced liver injury in patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2007;37:410–5.
  77. Nguyen GC, Sam J, Thuluvath PJ. Hepatitis C is a predictor of acute liver injury among hospitalizations for acetaminophen overdose in the United States: A nationwide analysis. *Hepatology.* 2008;48:1336–41.
  78. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology.* 2004;126:1287–92.
  79. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi KL. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012;142:1592–609.
  80. 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. *Ann Med.* 2011;43:617–49.
  81. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatchoenwittaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2013;145:782–9.
  82. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:434–8.
  83. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EML. Nonalcoholic fatty liver disease: Pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:145–71.
  84. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:195–203.
  85. Brunt EM, Janney CG, di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2467–74.
  86. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313–21.
  87. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology.* 2012;56:1751–9.
  88. Bedossa P. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994;20:15–20.
  89. Bedossa P, FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;60:565–75.
  90. Meffert PJ, Baumeister SE, Lerch MM, Mayerle J, Kratzer W, Völzke H. Development, external validation, and comparative assessment of a new diagnostic score for hepatic steatosis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1404–14.
  91. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33.
  92. Corey KE, Klebanoff MJ, Tramontano AC, Chung RT, Hur C. Screening for nonalcoholic steatohepatitis in individuals with type 2 diabetes: A cost-effectiveness analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61:2108–17.
  93. Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2014;60:167–74.
  94. Alonso C, Fernández-Ramos D, Varela-Rey M, Martínez-Arranz I, Navasa N, van Liempd SM, et al. Metabolomic identification of subtypes of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2017;152:1449–61.
  95. Castera L. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2015;35:291–303.
  96. Lombardi R, Buzzetti E, Roccarina D, Tsochatzis EA. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21:11044–52.
  97. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol.* 2013;58:1007–19.
  98. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: Interprotocol agreement and ability to predict liver related mortality. *Hepatology.* 2011;53:1874–82.
  99. de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol.* 2014;60:1026–31.
  100. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology.* 2016;150:626–37.
  101. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: A meta-analysis. *Eur Radiol.* 2011;21:87–97.
  102. Gallego-Durán R, Cerro-Salido P, Gomez-Gonzalez E, Pareja MJ, Ampuero J, Rico MC, et al. Imaging biomarkers for steatohepatitis and fibrosis detection in non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2016;6:31421.
  103. European Association for Study of Liver; Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2016;63:237–64.
  104. Petta S, Maida M, Macaluso FS, di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2015;62:1101–10.
  105. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Glud C. Systematic review with meta-analysis: Diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:575–85.
  106. Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Møller L, Madsen BS, Fuglsang Hansen J, Fiolla AD. Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology.* 2016;50:123–33.
  107. De Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:743–52.
  108. Berzigotti A, Rossi V, Tiani C, Pierpaoli L, Zappoli P, Riili A, et al. Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Gastroenterol.* 2011;46:687–95.
  109. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:460190.
  110. Sookoian S, Pirola CJ. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2017;23:1–12.

111. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53:1883–94.
112. Liu Y.L., Reeves HL, Burt A, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. *TM6SF2* rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014 30;5:4309.
113. Shen J, Wong GL, Chan HL, Chan RS, Chan HY, Chu WC, et al. PNPLA3 gene polymorphism and response to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:139–46.
114. Bedossa P, Patel K. Biopsy and noninvasive methods to assess progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2016;150:1811–22.
115. Mueller S, Seitz HK, Rausch V. Non-invasive diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:14626–41.
116. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*. 2004;431:350–5.
117. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Romero E. Association of the TNF-alpha -308 G/A polymorphisms with metabolic responses secondary to a high protein/low carbohydrate versus a standard hypocaloric diet. *Nutr Hosp*. 2016;33:267.
118. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Romero E. Effect of -55CT polymorphism of UCP3 on insulin resistance and cardiovascular risk factors after a high protein/low carbohydrate versus a standard hypocaloric diet. *Ann Nutr Metab*. 2016;68:157–63.
119. De Luis DA, Aller R, Izaola O, de la Fuente B, Romero E. Genetic variation in the beta-3-adrenoreceptor gene (trp64arg polymorphism) and their influence on anthropometric parameters and insulin resistance after a high protein/low carbohydrate versus a standard hypocaloric diet. *Nutr Hosp*. 2015;32:487–93.
120. Haufe S, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53:1504–14.
121. Valtueña S, Pellegrini N, Ardigó D, del Rio D, Numeroso F, Scanzina F, et al. Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:136–42.
122. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59:138–43.
123. Abenavoli L, Milic N, Peta V, Alfieri F, de Lorenzo A, Bellentani S. Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16831–40.
124. Madigan C, Ryan M, Owens D, Collins P, Tomkin GH. Dietary unsaturated fatty acids in type 2 diabetes: Higher levels of postprandial lipoprotein on a linoleic acid-rich sunfloweroil diet compared with oleic acid-rich olive oil diet. *Diabetes Care*. 2000;23:1472–7.
125. Shen H, Rodriguez AC, Shiani A, Lipka S, Shahzad G, Kumar A, et al. Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: A systemic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9:113–20.
126. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;56:944–51.
127. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:211–9.
128. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:1972–8.
129. Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, Furukawa S, Yoshida O, Koizumi M, et al. Low alcohol consumption increases the risk of impaired glucose tolerance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2016;51:1090–100.
130. Liangpunsakul S, Chalasani N. What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *Am J Gastroenterol*. 2012;107:976–8.
131. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:121–9.
132. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149:379–88.
133. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149:367–78.
134. Orci LA, Gariani K, Oldani G, Delaune V, Morel P, Toso C. Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis and meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1398–411.
135. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;57:157–66.
136. Suzuki A, Lindor K, St Saver 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.
137. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: An updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg*. 2014;149:275–87.
138. Birkmeyer JD, Finks JF, O'Reilly A, Oerline M, Carlin AM, Nunn AR, et al. Surgical skill and complication rates after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2013;369:1434–42.
139. Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A systematic review of bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Obes Surg*. 2015;25:1518–26.
140. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62:S47–64.
141. Bonci E, Chiesa C, Versacci P, Anania C, Silvestri L, Pacifico L. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical cardiovascular changes: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:213737.
142. Mantovani A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and risk of cardiac arrhythmias: A new aspect of the liver-heart axis. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 28;5:134–41.
143. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: A new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*. 2012;33:1190–200.
144. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1341–50.
145. Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2015;239:192–202.
146. Pacifico L, di Martino M, de Merulis A, Bezzi M, Osborn JF, Catalano C, et al. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59:461–70.
147. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C, Jakovljevic D, Macgowan GA, Anstee QM, et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;58:757–62.

148. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Rodella S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8:e57183.
149. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, Pani A, del Ben M, Angelico F. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2015;47:4–11.
150. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, et al., Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:829–39.
151. Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281–344.
152. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61:1547–54.
153. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S, Stål P, Bedossa P, et al. SAF score and mortality in NAFLD after up to 41 years of follow-up. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:87–91.
154. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:389–97.
155. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56:1751–60.
156. Vilar-Gomez E, Yasells-Garcia A, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, et al. Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention. *Hepatology*. 2016;63:1875–87.
157. Armstrong MJ, Gaunt P, Newsome PN. Identifying patients with nonalcoholic steatohepatitis that are non responders to therapy. *Hepatology*. 2016;64:2265–6.
158. Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol*. 2015;62:S65–75.
159. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1675–85.
160. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142:37–46.
161. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:956–65.
162. Ratziu V, Harrison SA, Franque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, 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.
163. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679–90.
164. Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, Whittaker M, Holt C, Rana A, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: The new epidemic. *Ann Surg*. 2012;256:624–33.
165. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011;141:1249–53.
166. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Non alcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the US. *Hepatology*. 2014;59:2188–95.
167. O’Leary JG, Landaverde C, Jennings L, Goldstein RM, Davis GL. Patients with NASH and cryptogenic cirrhosis are less likely than those with hepatitis C to receive liver transplants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:700–4.
168. Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:394–402.
169. Malhi H, Allen AM, Watt KD. Nonalcoholic fatty liver: Optimizing pretransplant selection and posttransplant care to maximize survival. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21:99–106.
170. 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;11:e1001680.
171. Heimbach JK, Watt KD, Poterucha JJ, Ziller NF, Cecco SD, Charlton MR, et al. Combined liver transplantation and gastric sleeve resection for patients with medically complicated obesity and end-stage liver disease. *Am J Transplant*. 2013;13:363–8.
172. Adams LA, Arauz O, Angus PW, Sinclair M, MacDonald GA, Chelvaratnam U, et al., Australian New Zealand Liver Transplant Study Group. Additive impact of pre-liver transplant metabolic factors on survival post-liver transplant. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:1016–24.
173. Vallin M, Guillaud O, Boillot O, Hervieu V, Scoazec JY, Dumortier J. Recurrent de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation: Natural history based on liver biopsy analysis. *Liver Transpl*. 2014;20:1064–71.
174. Patil DT, Yerian LM. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18:1147–53.
175. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to management. *J Hepatol*. 2010;53:199–206.
176. Watt KD. Metabolic syndrome: Is immunosuppression to blame? *Liver Transpl*. 2011;17:538–42.
177. Lazzati A, Iannelli A, Schneck AS, Nelson AC, Katsahian S, Gugenheim J, et al. Bariatric surgery and liver transplantation: A systematic review a new frontier for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2015;25:134–42.
178. Pais R, Barritt AS, Calmus Y, Scatton O, Runge T, Lebray P, et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol*. 2016;65:1245–2125.
179. Osseis M, Lazzati A, Salloum C, Gavara CG, Compagnon P, Feray C, et al. Sleeve gastrectomy after liver transplantation: Feasibility and outcomes. *Obes Surg*. 2018;28:242–8.