DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.979

Artículo de revisión

Hígado graso (parte 2): enfoque clínico y tratamiento

Fatty Liver (part 2): Clinical Approach and Treatment

Jhon Edison Prieto-Ortiz,[1*] Carlos Bernardo Sánchez-Luque,[2] Rolando Ortega-Quiroz.[3]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Prieto-Ortiz JE, Sánchez-Luque CB, Ortega-Quiroz R. Hígado graso (parte 2): enfoque clínico y tratamiento. Revista. colomb. Gastroenterol. 2023;38(1):46-58. https://doi.org/10.22516/25007440.979

[1] Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Hepatología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de enfermedades hepáticas y digestivas (CEHYD). Bogotá, Colombia.
[2] Médico especialista en Medicina Interna y Gastroenterología, Universidad del Rosario, Universidad Nacional de Colombia. Organización Sanitas, Centro de enfermedades hepáticas y digestivas (CEHYD). Bogotá, Colombia.
[3] Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Hepatología, Universidad de Cartagena, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Clínic de Barcelona. Jefe del servicio de gastroenterología y hepatología, clínica del Norte. Barranquilla, Colombia.

***Correspondencia:** Jhon Edison Prieto-Ortiz.
jhonprieto@hotmail.com

Fecha recibido: 02/08/2022
Fecha aceptado: 23/09/2022

CC BY NC ND

Resumen
Los pacientes con hígado graso son casi siempre asintomáticos, las aminotransferasas usualmente están elevadas dos a cinco veces el valor normal y son una causa importante de consulta inicial. Todas las imágenes pueden evidenciar el hígado graso y la biopsia hepática sigue siendo la prueba de oro para su diagnóstico. En cualquier paciente las pruebas no invasivas son una excelente alternativa a la biopsia para determinar el grado de fibrosis hepática y establecer en qué etapa de la fibrogénesis se encuentra. La pérdida de peso y el ejercicio son los pilares fundamentales del tratamiento indicado para todos los pacientes con sobrepeso u obesidad; se recomienda una pérdida de peso entre 5% y 10% del peso corporal y una dieta con restricción calórica de 500-1000 kcal/día, baja en grasas saturadas y rica en productos de la dieta mediterránea como fruta, pescado, verduras, frutos secos, aceite de oliva, entre otros. Hay otros tratamientos como las medidas farmacológicas y los procedimientos endoscópicos y quirúrgicos.

Palabras clave
Hígado graso, diagnóstico no invasivo, enfoque clínico, tratamiento.

Abstract
Patients with fatty liver are almost always asymptomatic; aminotransferases are usually elevated two to five times the expected value and are an important cause of initial consultation. All images can show fatty liver, and liver biopsy remains the gold standard for diagnosis. In any patient, non-invasive tests are an excellent alternative to biopsy to determine the degree of liver fibrosis and establish the stage of fibrogenesis. Weight loss and exercise are the fundamental pillars of the indicated treatment for all patients with overweight or obesity; a weight loss between 5% and 10% and a diet with caloric restriction of 500-1000 kcal/day, low in saturated fat and rich in Mediterranean diet products such as fruit, fish, vegetables, nuts, olive oil, among others, are recommended. There are other treatments, such as pharmacological measures and endoscopic and surgical procedures.

Keywords
Fatty liver, non-invasive diagnosis, clinical approach, treatment.

CLÍNICA

Los pacientes con hígado graso (NAFLD), como en la mayoría de las enfermedades hepáticas, son casi siempre asintomáticos, ocasionalmente refieren astenia, adinamia o dolor en el hipocondrio derecho; en etapas avanzadas, los signos y síntomas son los de la hipertensión portal o cirrosis[1]. En el examen físico usualmente presentan sobrepeso u obesidad, aunque la enfermedad puede presentarse en pacientes delgados[1,2]. La hepatomegalia debida a la infiltración grasa del hígado se ha informado en el 5% de los pacientes con hígado graso y en el 18% de los pacientes con

© 2023 Asociación Colombiana de Gastroenterología

esteatohepatitis no alcohólica (NASH)[3-5], y puede ser la causa del dolor abdominal en estos pacientes, aunque siempre se deben descartar otras causas[1].

LABORATORIO

Las aminotransferasas usualmente están elevadas dos a cinco veces el valor normal, y es una causa importante de consulta inicial; sin embargo, dicha elevación no predice el grado de inflamación o fibrosis hepática, y una alanina-aminotransferasa (ALT) normal no excluye diagnóstico de hígado graso o una lesión histológica importante[6-8].

Otros hallazgos de laboratorio incluyen la elevación de la fosfatasa alcalina (FA) 2-3 veces el valor normal, una concentración sérica de ferritina o una saturación de transferrina elevada[9]. En los pacientes con hígado graso, una ferritina mayor de 1,5 el valor normal se asocia con fibrosis hepática avanzada[10]. La albúmina, bilirrubinas y tiempos de coagulación solamente se alteran en la cirrosis avanzada[9].

RADIOLOGÍA

Todas las imágenes pueden evidenciar el hígado graso. La ecografía o ultrasonido abdominal o hepático es la prueba más utilizada, la esteatosis se manifiesta como un aumento difuso de ecogenicidad del parénquima hepático o un hígado brillante[11]. En un metaanálisis en el que se utilizó la biopsia hepática como estándar de oro se encontró una sensibilidad (S) y especificidad (E) del 85% y el 94%, respectivamente[12]; sin embargo, en pacientes con contenido de grasa < 30% y en obesos estas son menores, se han reportado valores de S entre 49% y 66%, y E entre 77% y 93,1%[11,13].

La tomografía axial computarizada (TAC) tiene una S de 82% y una E de 100% para diagnosticar esteatosis hepática cuando el contenido de grasa es ≥ 30%[14], pero con contenidos menores se reducen respectivamente a 50% y 83%[11]. Es un método rápido, no dependiente del operador, pero se debe tener en cuenta la radiación a la que se exponen los pacientes.

En cuanto a la resonancia magnética nuclear (RMN) en estudios con biopsia hepática como prueba de oro para la detección de esteatosis, se ha encontrado S entre 88% y 95%, y E entre 63% y 98%, respectivamente[15,16]; cuando la detección de esteatosis histológica se reduce a ≥ 5%, se describen valores de S entre 76,7% y 90,0% y de E entre 87,1% y 91%.

La fracción de grasa de densidad de protones (PDFF), estimada por espectroscopia de resonancia magnética (MRS), es un biomarcador no invasivo de esteatosis hepática preciso y reproducible[17,18]; sin embargo, no todos los escáneres tienen la capacidad de obtener secuencias espectroscópicas y no se usa de forma rutinaria por costos.

BIOPSIA HEPÁTICA

Sigue siendo la prueba de oro para el diagnóstico de hígado graso y para diferenciar con certeza entre esteatosis simple, esteatohepatitis e incluso cirrosis, con implicaciones pronósticas; guía el manejo del paciente y, en muchas ocasiones, lo motiva a realizar cambios benéficos en su estilo de vida[19-25]. Se recomienda ante:

- Pacientes con riesgo incrementado de fibrosis o cirrosis: obesidad, diabetes, dislipidemia o ferritina sérica > 1,5 veces el límite superior de lo normal, cuando las pruebas no invasivas no pueden excluir la fibrosis avanzada.
- Sospecha de hígado graso no confirmado luego de un estudio prudencial con laboratorios e imágenes.
- Sospecha de enfermedad hepática avanzada asociada al hígado graso, estigmas periféricos de cronicidad o cirrosis, esplenomegalia, citopenias.
- Necesidad de estadificar la gravedad de la enfermedad o de excluir otras entidades.

Hallazgos

Para el diagnóstico histológico de hígado graso se requiere la presencia del 5% o más de los hepatocitos con esteatosis en una muestra de tejido hepático; según el porcentaje encontrado, se puede clasificar en leve (5%-33%), moderada (34%-66%) y grave (> 66%)[21,22].

La esteatosis simple se diferencia de la NASH por los hallazgos histológicos: la esteatosis simple puede presentarse con inflamación lobulillar o portal, pero sin *baloning* de los hepatocitos, o con *baloning*, pero sin inflamación[20,23]. La NASH requiere la presencia de esteatosis hepática combinada con *baloning* de los hepatocitos e inflamación lobulillar hepática (típicamente en la zona acinar 3)[20,23]. La fibrosis no es una característica de diagnóstico necesaria, pero puede verse. Cuando la fibrosis progresa a cirrosis, la esteatosis y la inflamación pueden desaparecer, lo que da lugar al diagnóstico de cirrosis "criptogénica"[23].

Con respecto a la predicción de la progresión de la fibrosis en hígado graso, se ha demostrado que sus mejores predictores son los parámetros histológicos, incluidos el *baloning* hepatocelular y la inflamación, asociados con la edad de los pacientes[26]. En otras series, la presencia de fibrosis en la biopsia inicial o la progresión de esta en otra biopsia parece ser el predictor histológico más destacado, de resultados adversos y mortalidad general en el hígado graso[27,28]. Por lo anterior, es fundamental determinar la presencia de fibrosis en los pacientes.

DETERMINACIÓN NO INVASIVA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

En cualquier paciente las pruebas no invasivas son una excelente alternativa a la biopsia hepática, para determinar el grado de fibrosis hepática y establecer en qué etapa de la fibrogénesis (F0-F4) se encuentra. Se considera fibrosis significativa una puntuación ≥ F2, y fibrosis avanzada ≥ F3[19,20,24,25,29]. En el mercado existen dos categorías de pruebas no invasivas de fibrosis hepática, pruebas serológicas y pruebas basadas en imágenes. La tendencia actual es a usarlas de forma combinada de acuerdo con la disponibilidad local, dicha combinación de pruebas da como resultado menos pacientes con una puntuación de fibrosis indeterminada y una mayor especificidad[25,29,30].

Pruebas serológicas

Se han validado varios productos de marcadores séricos:

- El APRI
- El FIB-4
- Puntuación de fibrosis NAFLD
- Puntuación BARD
- Fibrotest/fibrosure
- Hepascore
- Fibrospect
- La puntuación ELF (panel del Grupo Europeo de Estudio de Fibrosis Hepática).

Tienen una buena capacidad para diferenciar a los pacientes con fibrosis significativa (F2 a F4) de aquellos sin fibrosis significativa (F0 a F1), pero una desventaja es que no pueden diferenciar de manera confiable entre las diferentes etapas de la fibrosis, y los resultados indeterminados se presentan hasta en un 65%[25,29,30]. A continuación se mencionan las más útiles en nuestro medio.

El APRI o relación entre AST y plaquetas

Se ha estudiado en pacientes con el virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), coinfección VIH-VHC y en enfermedad hepática alcohólica[29]. Un metaanálisis de 40 estudios encontró que para predecir una fibrosis significativa (F2 a F4), un punto de corte APRI de 0,7 tenía una S del 77% y una E del 72%; para predecir la cirrosis (F4), un punto de corte APRI de 1,0 tenía una S del 76% y una E del 72%[31]. La capacidad del APRI para predecir resultados en pacientes con NAFLD se examinó en una serie retrospectiva con 320 pacientes[32], el área bajo la curva ROC (AUROC) para predecir resultados adversos relacionados con el hígado fue de 0,80 y para predecir muerte o trasplante de hígado fue de 0,63.

El FIB-4

Combina el recuento de plaquetas, ALT, AST y edad, estudiado básicamente en hepatitis C. En hígado graso es útil para predecir la fibrosis avanzada[33], el AUROC para predecir resultados adversos fue de 0,81 y para predecir muerte o trasplante de hígado fue de 0,67[32]. El FIB-4 se interpreta con dos umbrales de diagnóstico, uno inferior (< 1,30) para excluir fibrosis avanzada y uno superior (> 2,67) para confirmarla[29].

Puntuación de fibrosis NAFLD

Se calcula con los datos de las pruebas de laboratorio de rutina, tiene en cuenta la edad del paciente, el IMC, los niveles de glucosa en sangre, los niveles de aminotransferasas, el recuento de plaquetas y la albúmina[34]. En un estudio de validación, un valor de corte alto en la puntuación de fibrosis NAFLD (> 0,676) se asoció con un valor predictivo positivo para fibrosis avanzada (F3 a F4) del 82% (S: 43%, E: 96%) y un valor de corte bajo (< -1,455) se asoció con un valor predictivo negativo del 88% (S: 77%, E: 71%)[33].

Puntuación BARD

Tiene en cuenta el IMC, la relación AST/ALT y la presencia de diabetes *mellitus*[35]. En una serie de 126 pacientes con hígado graso, los valores predictivos positivo y negativo para fibrosis avanzada fueron del 69% y el 96%, respectivamente, con un AUROC de 0,87[36]. En otro estudio, las AUROC que predicen resultados adversos relacionados con el hígado y muerte o trasplante hepático fueron 0,73 y 0,66, respectivamente[32].

Pruebas basadas en imágenes

Determinan la rigidez hepática al aplicar ondas mecánicas y medir la velocidad de propagación a través del tejido mediante imágenes, estas pruebas se conocen como *elastografía*, la mayoría se basan en la ecografía e incluyen la elastografía transitoria (ET) o Fibroscan®, elastografía en tiempo real o de onda bidimensional (2D-SWE) conocida en nuestro medio como Supersonic®, elastografía por impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI) y elastografía por resonancia magnética (ERM). 2D-SWE y ERM combinan la elastografía con imágenes morfológicas hepáticas convencionales en la misma sesión[37]. Las pruebas basadas en ecografía son muy buenas para predecir hígado sano, fibrosis avanzada o cirrosis, pero en los estadios intermedios deben analizarse con cautela[25,29,38].

Elastografía transitoria o Fibroscan®

Es el dispositivo más evaluado para medir la rigidez hepática. Se utilizan dos sondas, la clásica M y la XL, desarrollada para optimizar la medición y reducir la tasa de falla en

pacientes obesos[29,38,39]. Los dos umbrales con Fibroscan® para descartar o sospechar fibrosis hepática avanzada (≥F3) son < 7,9 kPa y > 9,6 kPa, respectivamente, valor predictivo negativo del 96% y una S del 89%[40]. La zona gris entre los dos umbrales con diagnóstico indeterminado afecta al 10%-15% de los pacientes. Dos tercios de los pacientes con resultado > 9,6 kPa tienen fibrosis hepática avanzada, correspondiente a un valor predictivo positivo del 67%[40]. Aunque puede lograr una precisión diagnóstica (AUROC) superior a 0,92 para fibrosis avanzada, en pacientes con hígado graso es menos preciso para etapas intermedias[41].

Imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica

Utiliza un pulso acústico de alta intensidad y corta duración y se mide el desplazamiento del tejido en la misma dirección[42]. El rendimiento diagnóstico de ARFI y TE puede ser comparable para la detección de fibrosis hepática; en un estudio, el AUROC para ARFI frente a TE fue de 0,77 y 0,74 para diagnosticar el estadio de fibrosis ≥ F2, y de 0,84 y 0,80 para diagnosticar fibrosis ≥ F4. Sin embargo, en pacientes sin obesidad, ARFI funcionó ligeramente mejor para el diagnóstico de fibrosis en estadio ≥ F4 (área bajo la curva [AUC]: 0,92), una diferencia que no se observó con TE[43].

Elastografía de ondas de corte bidimensional, 2D-SWE o Supersonic®

Ofrece imágenes simultáneas en escala de grises en tiempo real del tejido objeto del estudio. Supersonic® está integrado en los mismos escáneres que realizan una ecografía convencional, por lo que los dos procedimientos se pueden realizar en la misma sesión[37,38,44]. En un estudio prospectivo y controlado con biopsia de pacientes de hígado graso, el AUROC para el diagnóstico de fibrosis en estadio ≥ F2 fue de 0,84, en estadio ≥ F3, 0,88, y para cirrosis fue de 0,93[45]; otros estudios muestran resultados similares para el diagnóstico de fibrosis significativa, avanzada y cirrosis[46,47].

Elastografía por resonancia magnética

A diferencia de la elastografía basada en ultrasonido, la ERM examina todo el hígado y no se limita a objetivo definido para el muestreo, se realiza en un escáner de RMN convencional que se ha equipado con *hardware* y *software* adicionales, la elastografía y la imagen morfológica se pueden realizar en la misma sesión. Un metaanálisis encontró S y E para la detección de la fibrosis ≥ F2 de 79% y 81%, para fibrosis ≥ F3, de 85% y 85%, y para cirrosis, de 91% y 81%, respectivamente[48]. La ERM también se ha comparado con la ET; en un estudio, la ERM mostró resultados similares a la ET basada en ultrasonido[49], mientras que otros han encontrado una mayor tasa de éxito técnico y una mejor precisión diagnóstica con la ERM[30,50].

Cada día se diagnostica más hígado graso en el mundo y en nuestro medio, asociado básicamente al síndrome metabólico y eso conlleva un aumento en las complicaciones asociadas a la fibrosis progresiva que culmina en la cirrosis; por tanto, los pacientes con hígado graso deben ser sometidos a estudios de clasificación de riesgo por parte de todos los médicos que los atiendan inicialmente[51,52], fundamentalmente de atención primaria, medicina interna y gastroenterología, razón por la cual se propone el algoritmo de la **Figura 1**.

TRATAMIENTO

Debido a los diseños de la mayoría de los ensayos clínicos actuales a corto plazo, los objetivos terapéuticos son la resolución histológica, la mejoría de la NASH sin progresión de la fibrosis, la mejoría de la fibrosis en al menos un estadio o la mejoría de los parámetros bioquímicos[25,53,54]. Idealmente se deberían buscar resultados clínicos como reducción de la enfermedad hepática terminal o el trasplante asociado con el hígado graso. En diabetes tipo 2 se deben considerar objetivos extrahepáticos cardiovasculares o microvasculares[54].

El tratamiento se basa en 4 etapas progresivas:

- Pérdida de peso con dieta y ejercicio
- Medidas farmacológicas
- Procedimientos endoscópicos
- Procedimientos quirúrgicos.

Pérdida de peso con dieta y ejercicio

Es el tratamiento básico y más importante indicado para todos los pacientes con sobrepeso (IMC > 25 kg/m^2) u obesidad (IMC > 30 kg/m^2). Se recomienda una pérdida de peso entre el 5% y 7% del peso corporal para los pacientes con esteatosis simple, a una tasa de 0,5 a 1,0 kg por semana. Para los pacientes con NASH sospechada o comprobada por biopsia, la pérdida de peso debe ser de 7% a 10%. Si una vez alcanzado el objetivo de pérdida de peso el nivel sérico de ALT no se normaliza (ALT < 20 para mujeres y < 30 para hombres), se requiere una pérdida de peso adicional hasta su normalización[19,20,24,25,55,56].

Dieta

La evidencia actual sugiere que la combinación de restricción calórica en al menos 500-1000 kcal día o una dieta adecuada baja en grasas saturadas es el mejor enfoque con buena adherencia del paciente[30,57]. La dieta mediterránea (DM), rica en fruta, pescado, verduras, frutos secos, aceite de oliva, entre otros, es la más recomendada[20,25,30,58,59], y adicionalmente mejora el contenido de lípidos intrahepáticos y la sensibilidad a la insulina[60]. En la **Figura 2** se representan los elementos constitutivos de la dieta mediterránea.

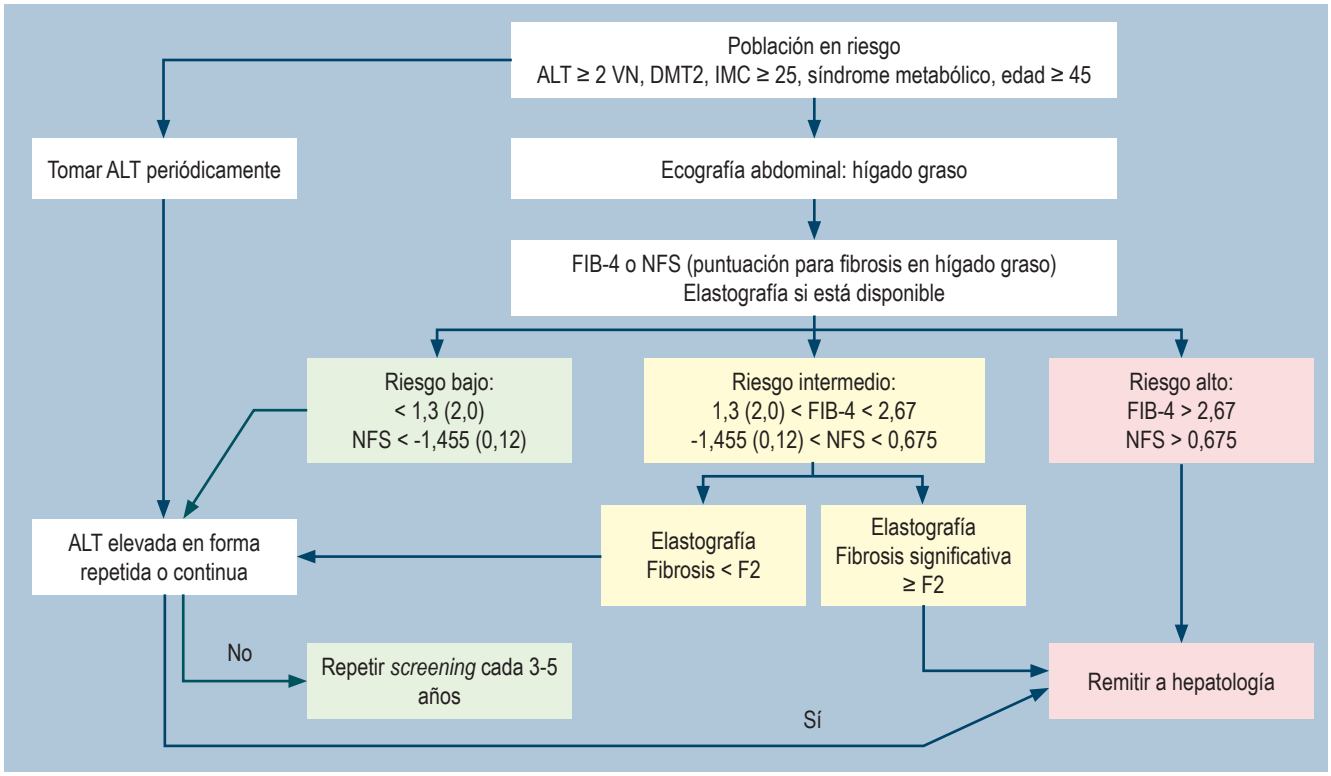


Figura 1. Algoritmo de riesgo hepático en hígado graso[51]. DMT2: diabetes *mellitus* tipo 2; VN: valor normal. Modificado de: Dietrich CG et al. World J Gastroenterol. 2021;27(35):5803-5821.

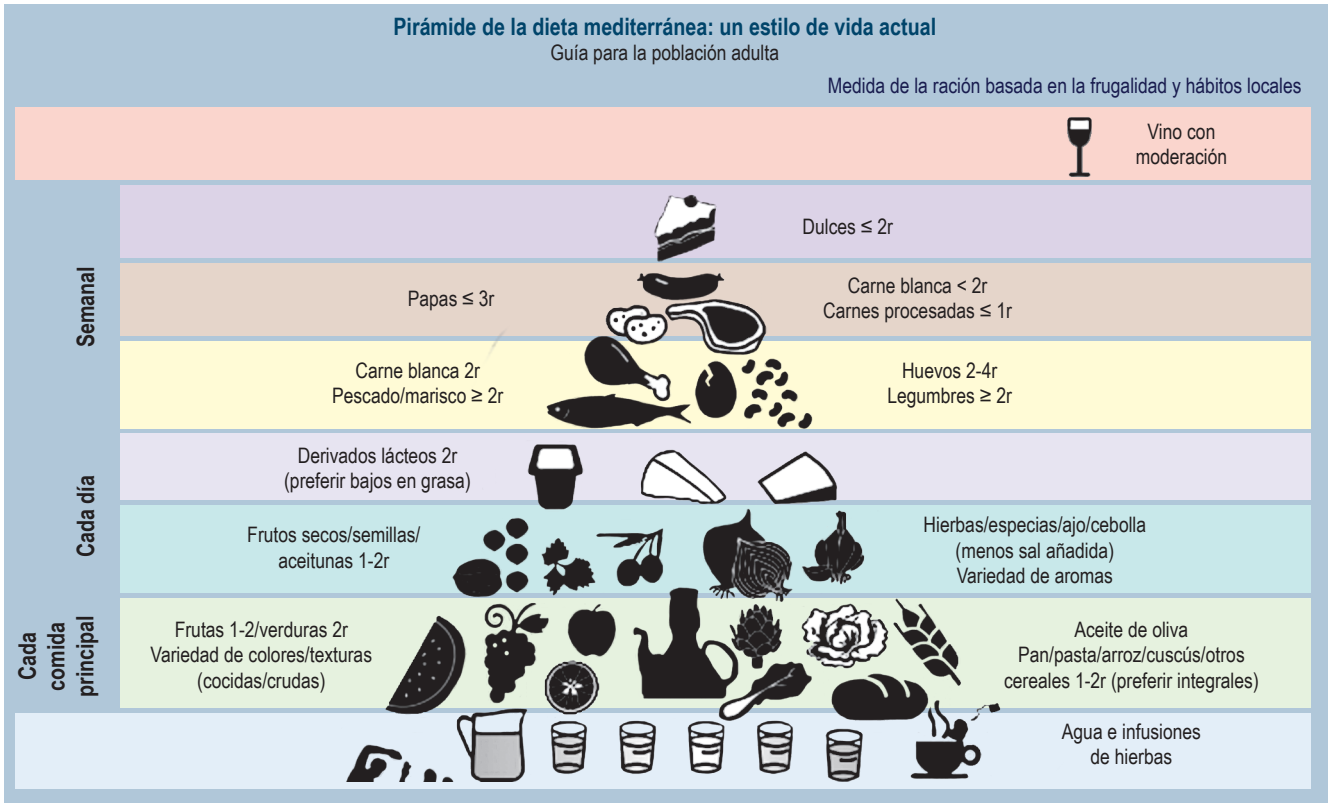


Figura 2. Dieta mediterránea. Fuente: Fundación Dieta Mediterránea.

Ejercicio

Se recomiendan 150-200 min/semana de actividad física aeróbica de intensidad moderada en tres a cinco sesiones[20,25,57]. El ejercicio ayuda a mantener la pérdida de peso de la dieta y puede tener beneficios independientes sobre la grasa del hígado y su histología[61]; sus resultados parecen relacionarse más con la intensidad y la adherencia a un programa de entrenamiento que con el tipo de ejercicio y estos programas resultan en una mayor pérdida de peso en comparación con solo educación[61,62]. La actividad física se ha relacionado con beneficios en la supervivencia para los pacientes con hígado graso, y a mayor duración de la actividad física se presenta un menor riesgo de mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares, especialmente con el ejercicio aeróbico[63,64].

Medidas farmacológicas

La Asociación Estadounidense para el Estudio de las enfermedades del hígado (AASLD) recomienda tratamientos farmacológicos principalmente para mejorar la enfermedad hepática y deben limitarse a aquellos con NASH comprobada por biopsia y fibrosis[19]. Las guías de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (EASO) recomiendan el tratamiento farmacológico para pacientes con hígado graso con NASH comprobado y fibrosis ≥ F2, o pacientes con alto riesgo de progresión como pacientes con diabetes tipo 2, síndrome metabólico, ALT elevada en forma persistente, o alta necroinflamación[20].

Pacientes con NASH sin diabetes

Vitamina E: la AASLD no recomienda la vitamina E debido a que los estudios que muestran su utilidad no incluyeron pacientes con diabetes *mellitus* o cirrosis descompensada[19]. Aunque un metaanálisis no encontró mejoría histológica con la vitamina E[65], está respaldada por algunos estudios en dosis de 800 UI/día, y el ensayo aleatorizado más grande incluido en el metaanálisis (pioglitazona frente a vitamina E frente a placebo para el tratamiento de pacientes no diabéticos con NASH) sugirió un beneficio con la vitamina E, los pacientes a los que se les administró tenían más probabilidades de mejorar su puntuación histológica global (43% frente a 19%)[66]. Un informe posterior encontró que la disminución en los valores de ALT era más común en los pacientes que recibieron la vitamina (48% frente a 16%)[67]. Se cree que la ventaja potencial está relacionada con sus propiedades antioxidantes; por tanto, la vitamina E puede ser una indicación razonable para pacientes con hígado graso y estadio de fibrosis ≥ 2 que no tienen diabetes *mellitus*, se debe evitar en hombres con historia familiar alta de cáncer de próstata y, en dosis ≥ 400 unidades internacionales por día, se ha asociado de manera inconsistente con un aumento en la mortalidad por todas las causas.

Pacientes con NASH y diabetes

- La **metformina** es el fármaco de primera línea, no mejora ni la esteatosis ni la histología hepática en pacientes con y sin diabetes tipo 2, pero promueve una pérdida de peso moderada[19,20,24,25,30,68-70].
- Las **tiazolidinedionas**, y específicamente la pioglitazona, mejoran los parámetros bioquímicos e histológicos del hígado en pacientes con NASH[30]. Un metaanálisis encontró mejoría del *baloning*, inflamación lobulillar y esteatosis con tiazolidinedionas, además de una mejoría en la fibrosis con pioglitazona[71]. Para el beneficio clínico, probablemente se requiera un tratamiento a largo plazo, puesto que la mejoría observada con la pioglitazona puede regresar al suspender el fármaco[72]. Se ha demostrado reversión histológica de NASH sin empeoramiento de la fibrosis con pioglitazona en pacientes con y sin diabetes tipo 2[73]. La pioglitazona actúa sobre el receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPARγ) en los adipocitos, lo que lleva a remodelación del tejido adiposo y una mayor secreción de adiponectina con una reducción consecutiva de la lipólisis, la resistencia a la insulina y el almacenamiento hepático de lípidos[70,74]; sin embargo, sus efectos colaterales y riesgos (aumento de peso, insuficiencia cardíaca y fracturas) limitan su uso a casos seleccionados[20].
- **Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1.** La secreción inducida por la comida de las hormonas intestinales, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el péptido inhibidor gástrico (GIP), conocidas juntas como *incretinas*, potencian la secreción de insulina estimulada por la glucosa en las células β pancreáticas. El GLP-1 suprime y el GIP estimula la secreción de glucagón; adicionalmente, el GLP-1 retrasa el vaciamiento gástrico y la captación intestinal de glucosa, e interviene en la regulación central de la ingesta de alimentos y la saciedad[75].

  Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (AR GLP-1) son fundamentales en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad: inducen pérdida de peso, mejoran el control de la glicemia y producen cambios benéficos en el metabolismo cardíaco[30,70].
  - Liraglutida: ha demostrado resolución de la NASH, disminución del contenido de grasa hepática y menores probabilidades de presentar una progresión de la fibrosis[70,76,77]. La dosis aprobada como antidiabético es de hasta 1,8 mg y para reducción de peso de 3 mg[78].

- Semaglutida: en pacientes con hígado graso y fibrosis en dosis de 0,4 mg una vez al día se asocia con resolución histológica de la NASH[70,76,79,80]. Es superior a la liraglutida en la disminución del peso corporal en personas con diabetes tipo 2, y también está aprobada para la pérdida de peso en pacientes sin diabetes; por el momento y en dosis altas es el más efectivo de los medicamentos disponibles para este fin, razón por la cual recientemente la Food and Drug Administration (FDA) aprobó una dosis subcutánea semanal de semaglutida de 2,4 mg para el manejo de la obesidad crónica en pacientes sin diabetes[76,80].

- **Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2.** Reducen eficazmente los niveles de glucosa en sangre e inducen una pérdida de peso moderada debido a la pérdida de glucosa renal y al déficit calórico resultante[69,70,76,81]. Se ha reportado recientemente que la inhibición de SGLT2 con empagliflozina resulta en una reducción absoluta en el contenido de grasa hepática en pacientes con diabetes tipo 2 después de 24 semanas de tratamiento[81]. Muy pocos estudios con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (I SGLT2) se correlacionan con criterios de valoración histológicos, además de que tienen pocos pacientes y escasa duración[69,76]; uno de ellos evidenció una mejoría del grado de esteatosis, balonización y grado de fibrosis con 25 mg diarios de empagliflozina en comparación con el placebo[82].
- **Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.** Evitan la degradación endógena de la incretina y, por tanto, prolongan la acción endógena del GLP-1. En ensayos clínicos, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (I DPP4) proporcionaron resultados negativos para el tratamiento de NAFLD[69,70,76], excepto por una reducción de la grasa hepática con vildagliptina.

Un enfoque prometedor en hígado graso es el tratamiento combinado con diferentes clases de medicamentos que han demostrado su efectividad y fortalezas; por ejemplo, los AR GLP-1 e I SGLT2 reducen el riesgo cardiovascular y se recomiendan como terapias de primera línea para pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o con alto riesgo. Posibles combinaciones son semaglutida/I SGLT2 o dosis bajas de pioglitazona en combinación con AR GLP-1 o I SGLT2[69,70,76].

Otros tratamientos en general

- Estatinas: el beneficio se centra fundamentalmente en la disminución del riego cardiovascular. Los estudios piloto encontraron un beneficio de la atorvastatina en los niveles de aminotransferasa en pacientes con NAFLD[30,69,76], y no se ha demostrado hepatotoxicidad con su uso[83].
- Ácidos grasos omega 3: en hígado graso se ha sugerido un beneficio con su uso, un metaanálisis evidenció una mejoría en la esteatosis hepática y en los niveles de AST[84]; cuando el análisis se restringió a los datos de los ensayos aleatorizados, solo la esteatosis hepática continuó mostrando una mejoría con el tratamiento con ácidos grasos omega 3.

En la **Tabla 1** se resumen los aspectos básicos de los tratamientos de la diabetes.

Futuro del tratamiento para pacientes con hígado graso y diabetes tipo 2

Actualmente, el agonismo combinado de GLP-1, GIP y receptor de glucagón (agonistas dobles y triples) se está probando en ensayos clínicos de fase 2 y 3 para el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2[75].

La tirzepatida, un agonista dual del receptor GLP-1/GIP, mostró una reducción promedio del peso corporal de 9,5 kg (11,0%) con 15 mg por semana[85,86].

La tesamorelina, un análogo de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento, indicado para el tratamiento de la lipodistrofia en VIH, condujo a reducciones selectivas de la grasa visceral y hepática y pérdida de peso; esta evidencia generó un estudio en curso en hígado graso[69,86].

El resmetirom, un agonista selectivo del receptor β de la hormona tiroidea (THR-β), se diseñó para mejorar la NASH al aumentar el metabolismo de las grasas hepáticas y reducir la lipotoxicidad[69,86].

El lanifibranor es un agonista pan-PPAR que logró una mejora de la resolución combinada de NASH y fibrosis de una manera dependiente de la dosis en adultos con diabetes tipo 2 y NASH[69,86].

Procedimientos endoscópicos

La FDA de Estados Unidos ha aprobado en la última década 6 tipos de terapias bariátricas y metabólicas endoscópicas (EBMT), y que han surgido como métodos alternos a la cirugía bariátrica, algunos reversibles, con menor costo y riesgo de complicaciones[87,88]. Básicamente, son la colocación de balones intragástricos o suturas endoscópicas intragástricas, los más conocidos son el sistema de balón intragástrico Orbera, el sistema de balón Obalon y el sistema de sutura endoscópica Over-Stitch (Apollo Endosurgery) para gastroplastia endoscópica en manga (ESG)[87]. Se reservan para los pacientes que no pierden peso con dieta, ejercicio y medicamentos y tienen alto riesgo de progresión de la fibrosis. Los procedimientos endoscópicos bariátricos proporcionan porcentajes más altos de pérdida de peso de una manera sostenida con regresión de la esteatosis hepática, la esteatohepatitis y la fibrosis en el 30% de los pacientes[89,90].

Tabla 1. Tratamiento de la diabetes[70]

Medicamentos	Grasa hepática	Actividad del NASH/NAS	Cambios en el peso	Efectos cardiovasculares	Efectos colaterales
Metformina	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Potencial beneficio en ECVA	Efectos gastrointestinales comunes (diarrea, náuseas) Acidosis láctica Déficit de vitamina B_{12}
Pioglitazona	Disminuye	Mejoría	Aumenta	Potencial beneficio en ECVA Riesgo incrementado de FC	Aumento de peso Retención de líquidos Aumenta el riesgo de fracturas Aumenta el cáncer de vejiga
I SGLT2 - Empagliflozina - Canagliflozina - Dapagliflozina	Disminuye	Desconocido	Disminuye	Beneficio en ECVA de empagliflozina y canagliflozina Beneficio en FC de empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina	Riesgo de CAD ante cirugía Riesgo de fracturas óseas con canagliflozina Infecciones genitourinarias Depleción de volumen Aumenta la LDL
AR GLP-1 - Lixisenatida - Liraglutida - Semaglutida - Dulaglutida - Albiglutida - Exenatida	Disminuye	Mejoría	Disminuye	Beneficio en ECVA de liraglutida, semaglutida y dulaglutida	FDA indica riesgo de tumores de tiroides en roedores Efectos gastrointestinales comunes (diarrea, náuseas, vómito) Pancreatitis
I DPP4 - Saxagliptina - Alogliptina - Sitagliptina - Vildagliptina - Linagliptina	Sin cambios	Desconocido	Sin cambios	Potencial riesgo en FC de saxagliptina	Pancreatitis Dolor articular

AR GLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; CAD: cetoacidosis diabética; ECVA: enfermedad cardiovascular ateroesclerótica; FC: falla cardíaca; I DPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; I SGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2; LDL: lipoproteína de baja densidad; NAS: índice de actividad de NAFLD; NASH: esteatohepatitis no alcohólica. Modificado de: American Diabetes Association. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S111-S124.

Procedimientos quirúrgicos

La cirugía bariátrica está indicada para pacientes con NASH o fibrosis avanzada sin cirrosis descompensada que no cumplen con sus objetivos de pérdida de peso después de un adecuado seguimiento[91]. En una revisión sistemática se informó una mejoría de la esteatosis en 18 estudios, disminución de la inflamación en 11 estudios y mejoría en la puntuación de fibrosis en 6 estudios[92]; sin embargo, en 4 estudios hubo empeoramiento de la fibrosis; por tanto, todos los pacientes deben someterse a un seguimiento posoperatorio adecuado.

La cirugía bariátrica brinda otra opción para la pérdida de peso a largo plazo con una mejoría de la diabetes tipo 2 y los componentes histológicos de NAFLD[93]. Además, demostró mejoras en los resultados cardiovasculares en pacientes obesos con y sin diabetes tipo 2[94]; sin embargo, la cirugía puede estar acompañada de complicaciones peri- o posoperatorias[92,95].

Finalmente, en la **Figura 3** se resumen los pilares actuales del tratamiento.

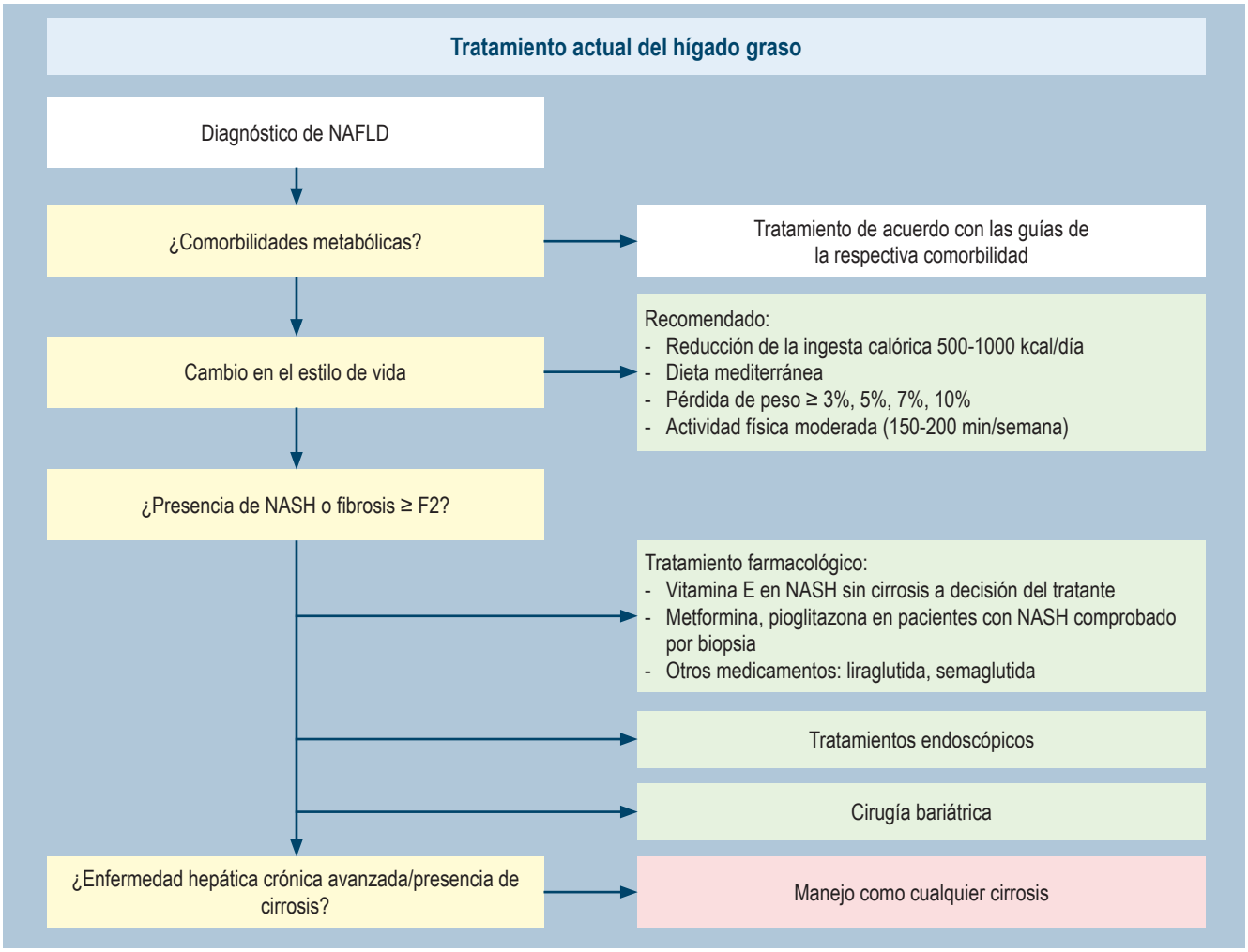


Figura 3. Tratamiento del hígado graso[57]. Modificado de: Paternostro R et al. J Intern Med. 2022;292(2):190-204.

REFERENCIAS

1. Patel V, Sanyal AJ, Sterling R. Clinical Presentation and Patient Evaluation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Review Clin Liver Dis. 2016;20(2):277-92. https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.006
2. Arun J, Clements RH, Lazenby AJ, Leeth RR, Abrams GA. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. Obes Surg 2006;16(10):1351-8. https://doi.org/10.1381/096089206778663715
3. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. Ann Hepatol. 2007;6(3):161-3. https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31922-2
4. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004;40(6):1387-95. https://doi.org/10.1002/hep.20466
5. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 1999;30(6):1356-62. https://doi.org/10.1002/hep.510300604
6. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology. 2003;37(6):1286-92. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50229
7. Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. Acta Paediatr Jpn. 1995;37(5):621-5. https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.1995.tb03389.x

8. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci. 2012;57(7):1925-31. https://doi.org/10.1007/s10620-012-2098-3
9. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010;52(3):913-24. https://doi.org/10.1002/hep.23784
10. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2012;55(1):77-85. https://doi.org/10.1002/hep.24706
11. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014;20(23):7392-402. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7392
12. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology. 2011;54(3):1082-1090. https://doi.org/10.1002/hep.24452
13. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. Obes Surg. 2004;14(5):635-7. https://doi.org/10.1381/096089204323093408
14. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. Radiology. 2006;239(1):105-12. https://doi.org/10.1148/radiol.2391050361
15. Cho CS, Curran S, Schwartz LH, Kooby DA, Klimstra DS, Shia J, et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. J Am Coll Surg. 2008;206(3):480-8. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.08.020
16. Borra RJ, Salo S, Dean K, Lautamäki R, Nuutila P, Komu M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: rapid evaluation of liver fat content with in-phase and out-of-phase MR imaging. Radiology. 2009;250(1):130-6. https://doi.org/10.1148/radiol.2501071934
17. Yokoo T, Shiehmorteza M, Hamilton G, Wolfson T, Schroeder ME, Middleton MS, et al. Estimation of hepatic proton-density fat fraction by using MR imaging at 3.0 T. Radiology. 2011;258(3):749-59. https://doi.org/10.1148/radiol.10100659
18. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. J Hepatol. 2016;65(5):1006-1016. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.005
19. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-357. https://doi.org/10.1002/hep.29367
20. 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(6):1388-402. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004
21. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010; 52:913.
22. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. Semin Liver Dis. 2012;32(1):3-13. https://doi.org/10.1055/s-0032-1306421
23. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2010;16(42):5286-96. https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i42.5286
24. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. Gastroenterol Hepatol. 2018;41(5):328-349. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.003
25. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, Barrera F, Benítez C, Castellanos-Fernandez M, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2020;19(6):674-690. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.09.006
26. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2009;51(2):371-9. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.03.019
27. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. Gastroenterology. 2018;155(2):443-457.e17. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.034
28. 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(5):1547-54. https://doi.org/10.1002/hep.27368
29. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015;63(1):237-64. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006
30. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology

Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract. 2022;28(5):528-562. https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010
31. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. Hepatology. 2011;53(3):726-36. https://doi.org/10.1002/hep.24105
32. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2013;145(4):782-9.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.057
33. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ; et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(10):1104-12. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.033
34. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology. 2007;45(4):846-54. https://doi.org/10.1002/hep.21496
35. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. Gut. 2008;57(10):1441-7. https://doi.org/10.1136/gut.2007.146019
36. Cichoż-Lach H, Celiński K, Prozorow-Król B, Swatek J, Słomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. Med Sci Monit. 2012;18(12):CR735-40. https://doi.org/10.12659/MSM.883601
37. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. Principles of ultrasound elastography. Abdom Radiol (NY). 2018;43(4):773-785. https://doi.org/10.1007/s00261-018-1475-6
38. Boursier J, Guillaume M, Bouzbib C, Lannes A, Pais R, Smatti S, et al. Non-invasive diagnosis and follow-up of non-alcoholic fatty liver disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022;46(1):101769. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101769
39. Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics. Liver Int. 2020;40 Suppl 1:77-81. https://doi.org/10.1111/liv.14347
40. Xiao H, Shi M, Xie Y, Chi X. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(11):e0186660. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186660
41. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2019;156(5):1264-1281.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.036
42. D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Demozzi E, Gallotti A, et al. Acoustic radiation force impulse of the liver. World J Gastroenterol. 2013;19(30):4841-9. https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i30.4841
43. Cassinotto C, Lapuyade B, Aït-Ali A, Vergniol J, Gaye D, Foucher J, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography--comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. Radiology. 2013;269(1):283-92. https://doi.org/10.1148/radiol.13122208
44. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C; et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. Hepatology. 2012;56(6):2125-33. https://doi.org/10.1002/hep.25936
45. Sharpton SR, Tamaki N, Bettencourt R, Madamba E, Jung J, Liu A, et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography and transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. Therap Adv Gastroenterol. 2021;14:17562848211050436. https://doi.org/10.1177/17562848211050436
46. Cassinotto C, Boursier J, Paisant A, Guiu B, Irles-Depe M, Canivet C, et al. Transient Versus Two-Dimensional Shear-Wave Elastography in a Multistep Strategy to Detect Advanced Fibrosis in NAFLD. Hepatology. 2021;73(6):2196-2205. https://doi.org/10.1002/hep.31655
47. Furlan A, Tublin ME, Yu L, Chopra KB, Lippello A, Behari J. Comparison of 2D Shear Wave Elastography, Transient Elastography, and MR Elastography for the Diagnosis of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. AJR Am J Roentgenol. 2020;214(1):W20-W26. https://doi.org/10.2214/AJR.19.21267
48. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(3):440-451.e6. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.046
49. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(10):1207-1213.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.06.012
50. 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(3):626-637.e7. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.048
51. Dietrich CG, Rau M, Geier A. Screening for nonalcoholic fatty liver disease-when, who and how? World J Gastroenterol. 2021;27(35):5803-5821. https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i35.5803
52. Saiman Y, Duarte-Rojo A, Rinella ME. Fatty Liver Disease: Diagnosis and Stratification. Annu Rev Med. 2022;73:529-544. https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-020407
53. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2011;54(1):344-53. https://doi.org/10.1002/hep.24376
54. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. Nat Med. 2018;24(7):908-922. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9
55. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Diabetologia. 2012;55(4):885-904. https://doi.org/10.1007/s00125-011-2446-4
56. Beltrán O, Galindo A, Mendoza Y, Hernández G, Varón A, Garzón M, et al. Guía de práctica clínica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Rev Col Gastroenterol. 2015;30(1):89-96.
57. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. J Intern Med. 2022;292(2):190-204. https://doi.org/10.1111/joim.13531
58. Haigh L, Kirk C, Gendy K, Gallacher J, Errington L, Mathers J, et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr. 2022;41(9):1913-1931. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.06.037
59. Zelber-Sagi S. Dietary Treatment for NAFLD: New Clinical and Epidemiological Evidence and Updated Recommendations. Semin Liver Dis. 2021;41(3):248-262. https://doi.org/10.1055/s-0041-1729971
60. Gepner Y, Shelef I, Komy O, Cohen N, Schwarzfuchs D, Bril N, et al. The benefcial efects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. J Hepatol. 2019;71(2):379-88. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.013
61. 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(2):367-78.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005
62. 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(1):121-9. https://doi.org/10.1002/hep.23276
63. Croci I, Coombes JS, Bucher Sandbakk S, Keating SE, Nauman J, Macdonald GA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Prevalence and all-cause mortality according to sedentary behaviour and cardiorespiratory fitness. The HUNT Study. Prog Cardiovasc Dis. 2019;62(2):127-134. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.01.005
64. Kim D, Murag S, Cholankeril G, Cheung A, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Physical Activity, Measured Objectively, Is Associated With Lower Mortality in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(6):1240-1247.e5. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.023
65. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010;52(1):79-104. https://doi.org/10.1002/hep.23623
66. 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(18):1675-85. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929
67. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(2):134-43. https://doi.org/10.1111/apt.12352
68. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(10):1211-21. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04467.x
69. Kahl S, Pützer J, Roden M. Novel Antidiabetic Strategies and Diabetologists› Views in Nonalcoholic Steatohepatitis. Semin Liver Dis. 2022;42(1):48-60. https://doi.org/10.1055/s-0041-1732354
70. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S111-S124. https://doi.org/10.2337/dc21-S009
71. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(1):66-75. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x
72. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2007;46(2):424-9. https://doi.org/10.1002/hep.21661
73. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016;165(5):305-15. https://doi.org/10.7326/M15-1774

74. Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions. Diabetologia. 2016;59(6):1112-20. https://doi.org/10.1007/s00125-016-3952-1
75. Svegliati-Baroni G, Patrício B, Lioci G, Macedo MP, Gastaldelli A. Gut-pancreas-liver axis as a target for treatment of NAFLD/NASH. Int J Mol Sci 2020;21(16):5820. https://doi.org/10.3390/ijms21165820
76. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2022;65(12):1925-1966. https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2
77. 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(10019):679-690. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X
78. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2015;373(1):11-22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892
79. Lingvay I, Desouza CV, Lalic KS, Rose L, Hansen T, Zacho J, et al. A 26-Week Randomized Controlled Trial of Semaglutide Once Daily Versus Liraglutide and Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Diet and Exercise With or Without Metformin. Diabetes Care. 2018;41(9):1926-1937. https://doi.org/10.2337/dc17-2381
80. Nachawi N, Rao PP, Makin V. The role of GLP-1 receptor agonists in managing type 2 diabetes. Cleve Clin J Med. 2022;89(8):457-464. https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21110
81. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, Kyrou I, Efstathopoulos E, Randeva HS, et al. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. Int J Mol Sci. 2022;23(6):3107. https://doi.org/10.3390/ijms23063107
82. Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Dig Dis Sci. 2020;65(2):623-631. https://doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1
83. Abdallah M, Brown L, Provenza J, Tariq R, Gowda S, Singal AK. Safety and efficacy of dyslipidemia treatment in NAFLD patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Hepatol. 2022 27(6):100738. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100738
84. 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(4):944-51. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.08.018
85. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikooienejad A, Bray R, et al. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2020;43(6):1352-1355. https://doi.org/10.2337/dc19-1892
86. Chew NWS, Ng CH, Truong E, Noureddin M, Kowdley KV. Nonalcoholic Steatohepatitis Drug Development Pipeline: An Update. Semin Liver Dis. 2022;42(3):379-400. https://doi.org/10.1055/a-1877-9656
87. Hashem A, Khalouf A, Acosta A. Management of Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Literature Review. Semin Liver Dis. 2021;41(4):435-447. https://doi.org/10.1055/s-0041-1731704
88. Ali MR, Moustarah F, Kim JJ; American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on intragastric balloon therapy endorsed by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Surg Obes Relat Dis. 2016;12(3):462-467. https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.12.026
89. Jirapinyo P, McCarty TR, Dolan RD, Shah R, Thompson CC. Effect of Endoscopic Bariatric and Metabolic Therapies on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(3):511-524.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.017
90. Ren M, Zhou X, Zhang Y, Mo F, Yang J, Yu M, et al. Effects of Bariatric Endoscopy on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:931519. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.931519
91. 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(2):379-88. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014
92. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(6):1040-1060.e11. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.017
93. Vangoitsenhoven R, Wilson RL, Cherla DV, Tu C, Kashyap SR, Cummings DE, et al. Presence of Liver Steatosis Is Associated With Greater Diabetes Remission After Gastric Bypass Surgery. Diabetes Care. 2021;44(2):321-325. https://doi.org/10.2337/dc20-0150
94. Moussa O, Ardissino M, Heaton T, Tang A, Khan O, Ziprin P, et al. Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a nationwide nested cohort study. Eur Heart J. 2020;41(28):2660-2667. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa069
95. Mendoza YP, Becchetti C, Watt KD, Berzigotti A. Risks and Rewards of Bariatric Surgery in Advanced Chronic Liver Diseases. Semin Liver Dis. 2021;41(4):448-460. https://doi.org/10.1055/s-0041-1731705