



HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Relación con el síndrome
metabólico y la diabetes tipo 2

Dr. Vicente Gasull Molinera

Médico de Familia
Miembro Grupo Diabetes SEMERGEN



HÍGADO GRASO

NO ALCOHÓLICO

Relación con el síndrome
metabólico y la diabetes tipo 2

Dr. Vicente Gasull Molinera



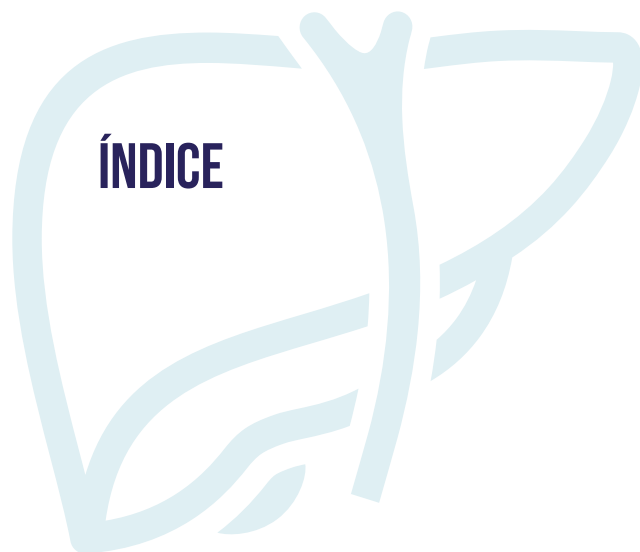
Cuquerella Medical Communications

c/ Barbadillo 4, 1ª planta • Oficina 7, 28042 Madrid

www.cuquerellamedical.com

ISBN: 978-84-09-48395-2

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los editores, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento.



| | |
|--|----|
| 1. ¿Qué es la enfermedad por hígado graso no alcohólico?..... | 7 |
| 2. Clasificación de la enfermedad hepática grasa no alcohólica | 9 |
| 3. Epidemiología de la enfermedad hepática metabólica/ enfermedad metabólica asociada a hígado graso (EHMet/MAFLD) | 11 |
| 4. Fisiopatología de la enfermedad hepática metabólica (EHMet)..... | 12 |
| 5. Etiología, factores de riesgo y evolución de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (HGNA/NAFLD)..... | 18 |
| 6. Diagnóstico | 20 |
| 7. Tratamiento de la EHMet/MAFLD | 30 |
| 8. Riesgo vascular y EHMet/MAFLD..... | 36 |
| 9. Diabetes y EHMet/MAFLD..... | 41 |
| 10. Recomendaciones para el abordaje del hígado graso no alcohólico..... | 44 |
| Bibliografía | 46 |

ACRÓNIMOS

- AgHBs:** antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
- ALT:** alanina-aminotransferasa
- ANA:** anticuerpos antinucleares
- ARA-2:** antagonista de los receptores de angiotensina 2
- arGLP-1:** agonistas del receptor de péptido similar al glucagón 1
- AST:** aspartato-aminotransferasa
- ATI:** *attenuation imaging*
- BCC:** bloqueante de los canales de calcio
- CAP:** parámetro de atenuación controlada
- c-LDL:** colesterol de baja densidad
- DM2:** diabetes mellitus tipo 2
- EBMT:** terapias bariátricas y metabólicas endoscópicas
- EHGNA:** enfermedad hepática grasa no alcohólica
- EHMet:** enfermedad hepática metabólica
- EHNA:** esteatohepatitis no alcohólica
- ET:** elastografía de transición
- FIB-4:** Fibrosis 4
- FLI:** índice de hígado grasa (por sus siglas en inglés: *Fatty Liver Index*)
- GGT:** gammaglutamiltranspeptidasa
- GIP:** péptido insulínotropo dependiente de glucosa
- HCC:** carcinoma hepatocelular
- HFS:** *Hepament Fibrosis Score*
- HTA:** hipertensión arterial
- HOMA:** *Homeostatic Model Assessment*
- IC 95 %:** intervalo de confianza del 95 %
- iDPP4:** inhibidor de la dipeptidilpeptidasa 4
- IECA:** inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- IFN-γ:** interferón-γ
- IL:** interleucina
- IMC:** índice de masa corporal
- iSGLT-2:** inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
- KC:** células de Kupffer
- LPS:** estimulación por lipopolisacáridos
- LSM:** medición de la rigidez hepática
- M:** macrófago
- MACE:** eventos adversos cardiovasculares mayores
- MAFLD:** enfermedad metabólica asociada a hígado grasa
- NAFLD:** hígado grasa no alcohólico (por sus siglas en inglés: *non-alcoholic fatty liver disease*)
- NASH:** esteatohepatitis no alcohólica
- NFS:** NAFLD *fibrosis score*
- OR:** *odds ratio*
- PAS:** presión arterial sistólica
- PCR:** proteína C reactiva
- PPAR:** receptor activado por proliferadores de peroxisoma
- RCV:** riesgo cardiovascular
- RM:** resonancia magnética
- ROS:** especies reactivas de oxígeno
- TyG:** índice glucosa/triglicéridos
- TNF-α:** factor de necrosis tumoral-α
- VHB:** virus hepatitis B
- VHC:** virus hepatitis C
- VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana
- VPN:** valor predictivo negativo
- VPP:** valor predictivo positivo



HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Relación con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2

1. ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO?

El hígado graso no alcohólico (*non-alcoholic fatty liver disease*; NAFLD) se define por una infiltración grasa del hígado (esteatosis hepática) que afecta a más del 5 % de los hepatocitos, objetivada ya sea por histología hepática o por técnicas de imagen¹.

Para poder diagnosticar a una persona de NAFLD no debe tener una historia de consumo excesivo de alcohol, en curso o reciente, ni otras causas conocidas de enfermedad hepática (tabla 1)².

Otra característica de la NAFLD es su asociación y estrecha relación con otras comorbilidades metabólicas como son: obesidad, diabetes tipo 2 (DM2), dislipemia e hipertensión arterial (HTA).

TABLA 1. Otras causas de hígado graso secundario²

- ◆ **Enfermedad por hígado graso alcohólico**
- ◆ **Enfermedad por hígado graso inducida por fármacos**
 - Amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticoides (esteatosis macrovesicular)
 - Valproato, antirretrovirales (esteatosis microvesicular)
- ◆ **Enfermedad por hígado graso asociada al VHC (genotipo 3), VHB y VIH**
- ◆ **Otras**
 - Hemocromatosis
 - Hepatitis autoinmune
 - Enfermedad celíaca
 - Enfermedad de Wilson
 - A/hipobetalipoproteinemia, lipodistrofia
 - Hipopituitarismo, hipotiroidismo
 - Inanición, nutrición parenteral
 - Errores congénitos del metabolismo

Precisamente esta estrecha asociación y relación con otras comorbilidades metabólicas ha influido en el cambio de denominación y definición de esta enfermedad, cuya evolución semántica ha sido:

Hígado graso/Esteatosis



Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA/NAFLD)



Enfermedad hepática metabólica (EHMet/MAFLD)

En 2020 se establece un consenso³ por el que se cambia la terminología a MAFLD (enfermedad metabólica asociada a hígado graso). En España se cambió también el nombre a EHMet que contiene las tres palabras clave: esteatosis, hepática y metabólica.

Esta nueva definición implica:

- ◆ Existencia de criterios diagnósticos positivos en lugar de criterios de exclusión, siendo obligatorio que haya comorbilidades metabólicas.
- ◆ Desaparece el término «no alcohólico», que podía ocasionar una estigmatización en el paciente.
- ◆ Tener más en cuenta la fisiopatología de esta enfermedad, incluyendo el término metabólico, pues realmente lo que ocurre en esta enfermedad es una gran disfunción metabólica, tanto del metabolismo lipídico como glucídico y, además, las principales causas de esta enfermedad son la obesidad, la DM2 y el síndrome metabólico.
- ◆ Permite estratificar mejor a los pacientes.
- ◆ Permite identificar a los pacientes con riesgo de eventos clínicos adversos.

La mortalidad por EHMet/MAFLD es superior (17 %) a la que presenta la población sin EHMet. También se asocia a una mayor mortalidad por cáncer y mortalidad cardiovascular, aunque en este último caso la asociación se pierde cuando se ajusta por factores de riesgo metabólico⁴.

2. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA

EHMet representa la manifestación hepática de un trastorno multisistémico, que es heterogéneo en sus causas subyacentes, presentación, curso y resultados⁵.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA/NAFLD) varía desde la esteatosis hepática simple y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) hasta la cirrosis^{6,7}. En la EHGNA/NAFLD cabe considerar:

1. **Hígado graso no alcohólico (NAFLD):** presencia de esteatosis hepática (contenido de triglicéridos hepáticos superior al 5 % del volumen hepático o del peso del hígado) sin evidencia de lesión hepatocelular en forma de balonización de los hepatocitos.
2. **Esteatohepatitis no alcohólica (NASH).** Histológicamente, los componentes clave de NASH son esteatosis, abombamiento/balonización hepatocelular e inflamación lobulillar, con o sin fibrosis^{8,9}. En la esteatohepatitis, alcohólica o no alcohólica, podemos encontrar:
 - ◆ **NASH temprana:** ausencia o fibrosis leve (F0-F1).
 - ◆ **NASH fibrótica:** fibrosis significativa (\geq F2) o avanzada (\geq F3, puentes).
 - ◆ **NASH-cirrosis:** (F4).
 - ◆ **Carcinoma hepatocelular (HCC):** puede ocurrir en ausencia de cirrosis y evidencia histológica de NASH.

Como se ha dicho anteriormente, en la actualidad se propone una nueva semántica y un conjunto de criterios «positivos» para el diagnóstico de EHMet/MAFLD, independientemente del consumo de alcohol u otras enfermedades hepáticas concomitantes. A partir del consenso de 2020³ hay un nuevo concepto, el concepto de enfermedad dual, en la que la EHMet/MAFLD puede estar coexistiendo con otras enfermedades hepáticas como pueden ser una hepatitis alcohólica, una colangitis autoinmune o una hepatitis viral.

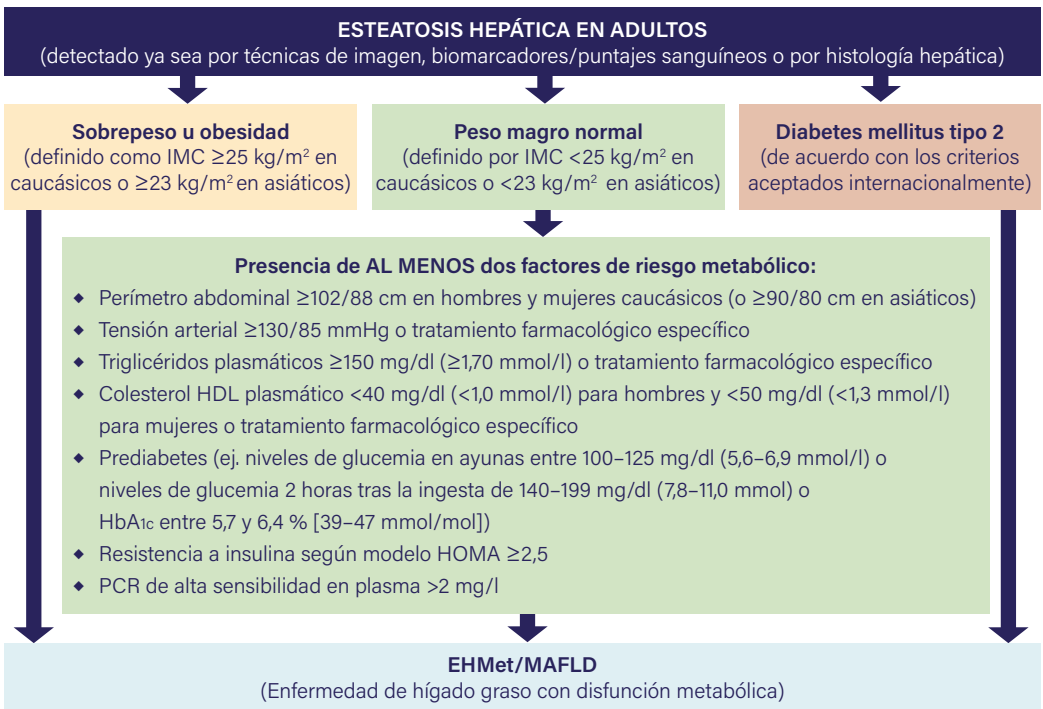
La EHMet/MAFLD puede coexistir con otras enfermedades hepáticas como pueden ser una hepatitis alcohólica, una colangitis autoinmune o una hepatitis viral

Es decir, actualmente se puede establecer el diagnóstico de EHM_{et} en un paciente que concomitantemente tenga consumo de alcohol o padezca, por ejemplo, una hepatitis por VHC.

Los criterios diagnósticos positivos se basan en la evidencia de esteatosis hepática, determinada por pruebas histológicas (biopsia), de imagen o de biomarcadores sanguíneos de acumulación de grasa en el hígado, además de uno de los siguientes tres criterios, a saber, sobrepeso/obesidad, presencia de DM2 o evidencia de desregulación metabólica.

La desregulación metabólica se define por la presencia de al menos dos anomalías de riesgo metabólico, enumeradas en el cuadro central de la **figura 1**, en la que se muestra un diagrama de flujo para los criterios diagnósticos propuestos³.

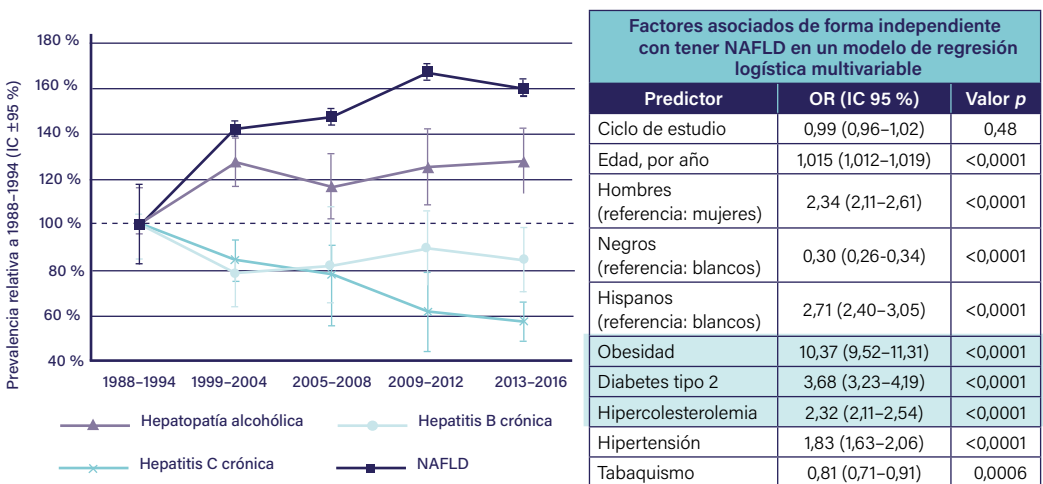
FIGURA 1. Diagrama de flujo para los criterios diagnósticos «positivos» propuestos para EHM_{et}/MAFLD³



3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA/ ENFERMEDAD METABÓLICA ASOCIADA A HÍGADO GRASO (EHMET/MAFLD)

En las últimas tres décadas, la única enfermedad hepática crónica cuya prevalencia ha aumentado es la enfermedad por hígado graso no alcohólica¹⁰, siendo la que más contribuye a las elevadas tasas de enfermedad hepática crónica. Además, como ya se ha indicado y se puede apreciar en la **figura 2**¹⁰, guarda una estrecha correlación con otras comorbilidades metabólicas como son la obesidad, la DM2 y la dislipemia¹⁰.

FIGURA 2. Evolución de la prevalencia de las patologías hepáticas y factores metabólicos asociados¹⁰



Este aumento de prevalencia tiene un curso paralelo al aumento de las tasas de obesidad en todos los países del mundo, tanto los de renta alta como baja, y tanto en hombres como en mujeres¹¹. La prevalencia general de NAFLD en los países occidentales es del 20 al 50 % y alcanza del 75 al 90 % entre las personas obesas y con obesidad mórbida¹²⁻¹⁴.

El aumento de la prevalencia de esta enfermedad ha hecho, en población general, que desde 2015 sea la principal causa de trasplante hepático¹⁵. Además, es la principal causa de hepatocarcinoma en pacientes candidatos a trasplante con una tendencia creciente en el tiempo¹⁰. Algunos estudios predicen una prevalencia de EHGNA en

2030, en adultos, de más del 30 % de la población total, y que la incidencia de trasplante de hígado relacionado con EHNA y carcinoma hepatocelular se duplicará¹⁵.

En población general, en un metaanálisis que incluyó 16.735 personas, se encontró una prevalencia de hígado graso no alcohólico del 23,71 %¹⁶, realizándose el diagnóstico por técnicas de imagen. En otras revisiones sistemáticas y metaanálisis en los que se han combinado técnicas de imagen y otros scores séricos han encontrado una prevalencia del 26,81 %¹⁷. Es decir, 1 de cada 4 habitantes en el mundo tendría hígado graso no alcohólico.

La elevada tasa de población con síndrome metabólico o alguno de sus componentes que es atendida en las consultas de atención primaria, la frecuencia en la alteración de las pruebas hepáticas que puede concluir con el diagnóstico de una EHGNA¹⁸, y la evolución progresiva y silente de la enfermedad, puede implicar en el futuro una carga asistencial considerable para los médicos de familia, y la necesidad de establecer un protocolo del manejo de estos pacientes.

4. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

La EHGNA/NAFLD es una enfermedad relacionada con el estrés genético-ambiental-metabólico, de patogenia poco clara. Los mecanismos fisiopatológicos que producen esta enfermedad son mecanismos básicos de la biología celular, como son el estrés oxidativo, la existencia de inflamación, etc. que afectan a elementos muy importantes del metabolismo y, lo que es más importante, la complejidad de estos mecanismos afecta de manera variable al desarrollo de lo que realmente importa, que es el deterioro de la función del hígado, que viene dado de la mano del deterioro de la arquitectura hepática. La progresión de la fibrosis es, no el único, pero sí el factor esencial que determina el pronóstico de estos pacientes.

Es enorme la complejidad de los mecanismos implicados en esta enfermedad que van desde la existencia de determinados factores genéticos, que condicionan el «insulto» inicial de la resistencia a la insulina, al impacto que tienen la industria alimenticia y la geometría de la nutrición en la patogenia de esta enfermedad.

Los mecanismos íntimos y los tipos celulares que se ven afectados en esta enfermedad son enormemente variopintos y son de destacar las células del sistema inmune, los adipocitos y las células estrelladas del hígado.

Se cree que la obesidad, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y las cascadas inflamatorias desempeñan un papel central en la patogenia de la EHGNA/NAFLD.

La hipótesis de dos *hits* («injurias», «insultos») de la progresión de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) fue propuesta por Day *et al.*^{19,20}. Se considera que existe un primer «insulto» que está asociado a un aumento de resistencia a la insulina que obedece, fundamentalmente, a la obesidad, epidemia de nuestros tiempos.

La obesidad conduce a la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática, lo que desencadena la apoptosis hepatocelular, la necrosis, la infiltración de células inflamatorias y la fibrosis hepática²¹.

La resistencia a la insulina afecta la supresión de la lipólisis en el tejido adiposo y aumenta los niveles de ácidos grasos libres circulantes²¹. Los altos niveles de ácidos grasos libres en el flujo de sangre periférica hacia el hígado dan como resultado una hipersíntesis de lípidos y la acumulación excesiva de estos en los hepatocitos. Así pues, el resultado del aumento de la resistencia a la insulina es el acúmulo de lípidos a nivel hepatocelular como resultado de la absorción de ácidos grasos libres circulantes, la lipogénesis *de novo* y la grasa de la dieta²¹.

El tejido adiposo no es un tejido inerte, sino que tiene enormes propiedades endocrinas y múltiples interacciones con otros órganos, fundamentalmente, a través de la síntesis y liberación al medio de adipocinas (figura 3)²¹.

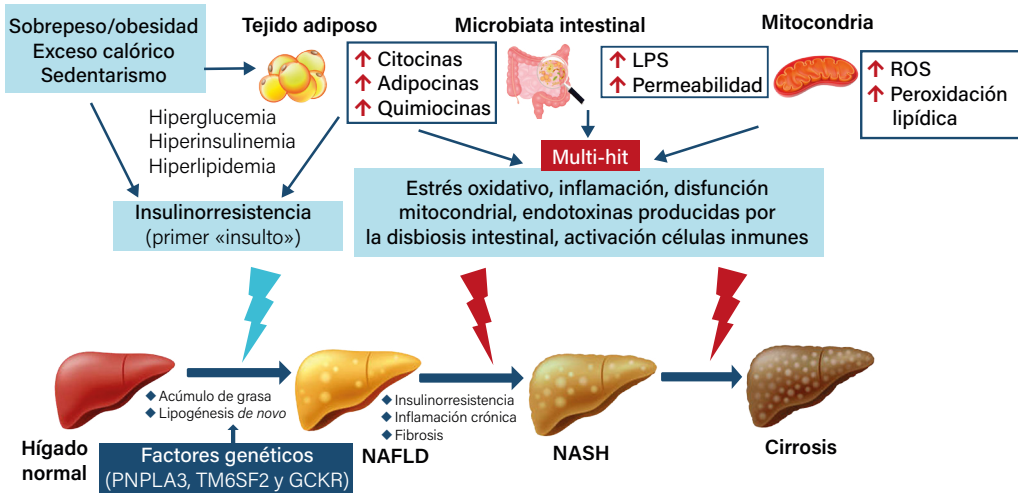
El segundo «insulto»/«golpe» es la esteatohepatitis resultante del estrés oxidativo y los factores proinflamatorios.

Alternativamente, se ha postulado la hipótesis de impacto múltiple que sugiere que otros factores, incluidas las adipocinas y la disfunción mitocondrial, también contribuyen al desarrollo de EHGNA/NAFLD^{22,23}.

En pacientes con obesidad, los adipocitos hipertróficos producen varias citocinas y quimiocinas, como la interleucina (IL)-6, el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la IL-1 β y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1). Estas citocinas y quimiocinas proinflamatorias regulan negativamente la sensibilidad a la insulina hepática y atenúan la señalización del receptor de insulina, lo que resulta en resistencia a la insulina hepática²¹.

Otro factor importante que contribuye a la resistencia a la insulina es el reclutamiento de células inmunitarias, incluidos los macrófagos y las células T, en el tejido adiposo²¹. En particular, los macrófagos del tejido adiposo (ATM) son esenciales para la patogenia de la obesidad y la resistencia a la insulina. En respuesta a varias señales ambientales,

FIGURA 3. Patogenia e historia natural de la enfermedad hepática grasa metabólica²¹



GCKR: proteína reguladora de la glucocinasa; LPS: lipopolisacáridos; NAFLD: enfermedad por hígado graso no alcohólico; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; PNPLA3: dominio 3 que contiene la fosfolipasa similar a la patatina; ROS: especies reactivas de oxígeno; TM6SF2: superfamilia 2 de la transmembrana 6

los macrófagos pueden polarizarse a macrófagos clásicos (M1) tras la estimulación por lipopolisacáridos (LPS), interferón- γ (IFN- γ) y TNF- α , o a macrófagos alternativos (M2) tras la estimulación por IL-4 y factor de crecimiento transformador- β 1 (TGF- β 1). Los macrófagos polarizados en M1 son factores clave en una variedad de enfermedades inflamatorias crónicas, como la resistencia a la insulina, la diabetes, la aterosclerosis y la EHNA, que están asociadas con la obesidad.

Los efectos de las citocinas proinflamatorias producidas por los macrófagos M1 son contrarrestados por los macrófagos polarizados M2, que promueven la resolución de la inflamación y la reparación de tejidos. Los macrófagos M2 atenúan el desarrollo de varios trastornos inflamatorios, como la resistencia a la insulina, la DM2 y la EHNA²¹.

Los macrófagos hepáticos, que consisten en células de Kupffer (KC) y macrófagos derivados de la médula ósea, son las principales células que producen mediadores proinflamatorios como TNF- α e IL-1 β , que causan resistencia sistémica a la insulina, así como EHNA. Al igual que los macrófagos del tejido adiposo, las células de Kupffer también se dividen fenotípicamente en macrófagos M1, que son inducidos por ligandos de receptores tipo Toll, como LPS e IFN- γ , y macrófagos M2, cuya producción es desencadenada por IL-4/IL-13. En la progresión de NASH, las células de Kupffer expresan receptores de membrana y producen niveles excesivos de citocinas, quimiocinas, peróxido y óxido

nítrico. Las citocinas proinflamatorias producidas por las células de Kupffer reclutan linfocitos T hepáticos y células *natural killer* (NK)²¹.

La desregulación de la polarización de M1/M2-KC/macrófagos es un factor clave en la patogenia de la inflamación crónica y comorbilidades como la resistencia a la insulina y la NAFLD²¹. Wan *et al.*²⁴ demostraron que los KC/macrófagos M2 protegen contra la enfermedad del hígado graso alcohólico y no alcohólico al promover la apoptosis de los macrófagos/KC M1. Esto implica que las estrategias para suprimir la polarización de macrófagos M1 y/o mejorar la polarización de macrófagos M2 pueden proteger contra la inflamación crónica y la resistencia a la insulina y, por lo tanto, atenuar la progresión de NASH.

La EHNA/NASH tiene, también, una influencia genética. Ciertos genes (PNPLA3, TM6SF2 y GCKR), se han implicado como predisponentes a la progresión a EHNA (figura 3). Son varios los polimorfismos de un solo nucleótido que están asociados con la patología de NAFLD, con el desarrollo y la progresión de NAFLD/NASH, y con la cirrosis relacionada con NAFLD, e incluso con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares²¹.

En la fisiopatología de la EHGNA/NAFLD existe también otro elemento importante, el eje intestino-hígado, jugando un papel muy importante el microbioma.

El eje intestino-hígado tiene importancia en cuanto supone la ruptura de un mecanismo homeostático esencial que es la barrera intestinal, que protege el medio interno del medio externo.

La barrera intestinal es una estructura compleja que consta de varios componentes:

- ◆ El moco, que está constituido por diferentes capas con diferente composición y capacidad de penetrancia.
- ◆ El microbioma, que está justamente en torno a esta capa de moco.
- ◆ El epitelio intestinal y su integridad, con barreras estrechas que impiden el tránsito fácil de los componentes que están en la luz intestinal al medio interno.
- ◆ La barrera interpuesta entre los vasos y el intestino que está compuesta por el endotelio y por las células del sistema inmune que se encuentran de una manera muy expresada en el tejido intestinal.

En diferentes enfermedades, y entre ellas la enfermedad grasa metabólica, existe una rotura, en mayor o menor grado, de esta barrera intestinal como consecuencia, en gran

parte, de la alteración de la permeabilidad asociada a las modificaciones en el microbioma (disbiosis), así como también a pérdidas en la continuidad de la barrera intestinal.

La alteración de la composición de la microbiota intestinal y la función de barrera dan como resultado una mayor permeabilidad a endotoxinas bacterianas, un factor que contribuye a la NAFLD²¹. La disbiosis intestinal genera un aumento importante de antígenos bacterianos, PAMPS (patrones moleculares asociados a daño), ácidos grasos de cadena corta y, sobre todo, de endotoxinas que tienen un efecto nocivo sobre la economía en general y el hígado en particular. Los niveles séricos de endotoxina son más altos en pacientes con NAFLD que en individuos normales.

Además, las bacterias derivadas del intestino ejercen un efecto muy importante de modulación de la inmunidad innata, activan la inflamación y promueven la síntesis de citocinas proinflamatorias en el hígado, que desempeñan un papel fundamental en la progresión de la NAFLD.

La influencia del microbioma es, probablemente, algo más que lo expuesto hasta el momento. La actividad metabólica del microbioma alterado produce un impacto energético adicional al propio del sobrepeso y la mala alimentación. Los metabolitos bacterianos pueden afectar de una manera muy importante, en este contexto de alteración de la barrera intestinal, a la propia fisiología del hígado. Por ej. hay especies bacterianas que son capaces de producir en exceso, en su propio metabolismo, de etanol y pueden producir concentraciones significativamente superiores en los pacientes con NASH de alcohol procedente del microbioma con respecto a pacientes que no tienen NASH. Es decir, la existencia de alteraciones en el microbioma, con la consiguiente alteración de la barrera intestinal, expone al hígado a una modificación de sus condiciones metabólicas que patológicamente es relevante en esta enfermedad.

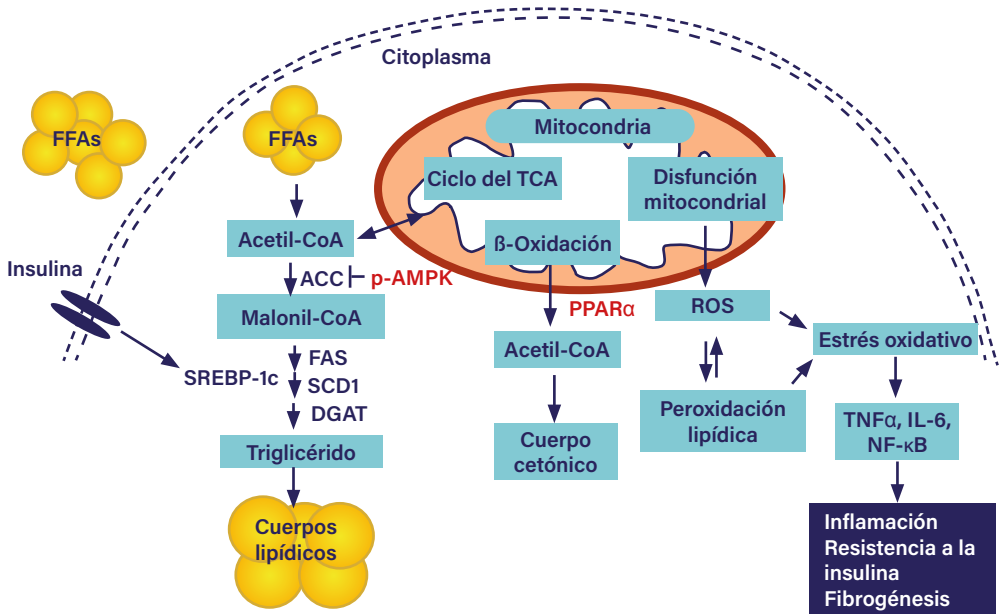
Es importante destacar que la organela celular más afecta en esta enfermedad es, sin lugar a duda, la mitocondria. Además de la producción de energía, las mitocondrias se han implicado en varios procesos fisiológicos, incluida la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), el metabolismo de los lípidos, la apoptosis, el metabolismo de los metales (p. ej., el grupo Fe-S), homeostasis y flujo de calcio, producción de calor y secreción de insulina²⁵. Por lo tanto, la disfunción de las mitocondrias puede tener graves consecuencias (figura 4)²⁶.

La función mitocondrial deteriorada no solo afecta el metabolismo de los lípidos hepáticos, sino que también conduce a un aumento en la producción de ROS, lo que desencadena la peroxidación de lípidos (alto nivel de estrés oxidativo), la producción de citocinas e inflamación crónica, fibrosis del hígado y la muerte celular (figura 4).

Los productos de la peroxidación lipídica y las ROS atacan e inactivan directamente la cadena respiratoria en los hepatocitos, lo que aumenta aún más la generación de ROS.

En particular, la disfunción mitocondrial no solo facilita la producción de ROS, sino que también contribuye a la progresión de NAFLD/NASH al inducir la producción hepática de citocinas proinflamatorias, incluidas TNF- α , IL-1 β e IL-6.

FIGURA 4. Papel de la disfunción mitocondrial en la progresión de NAFLD y NASH²⁶



AMPK: proteína cinasa activada por adenosín monofosfato; CoA: coenzima A; DGAT: diglicérido aciltransferasa; FAS: síntesis de ácidos grasos; FFAs: ácidos grasos libres; IL-6: interleucina 6; NF- κ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; PPAR α : receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas; ROS: especies reactivas de oxígeno; SCD-1: esteroil-coenzima A desaturasa 1; SREBP-1c: proteína de unión al elemento regulador de esteroides del factor de transcripción 1c; TCA: ácido tricarbóxico; TNF- α : factor de necrosis tumoral α

La β -oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias es el medio más eficiente de producción de energía en los tejidos metabólicos, como el hígado, el corazón y los músculos²¹. Así pues, la disfunción mitocondrial afectará a la función muscular y, de este modo, el músculo es otro órgano que participa de una manera muy importante en esta enfermedad insertándose y enlazando en el conjunto: páncreas, intestino, tejido adiposo y músculo.

La transición a la cirrosis es lo que confiere gravedad a esta enfermedad. NAFLD y MAFLD afectan de forma especial a la microcirculación hepática. La pérdida de la

fenestración de las células del endotelio vascular condiciona alteraciones en el intercambio metabólico y deterioro funcional y es crítica en la fisiopatología del desarrollo de esta enfermedad. En este espacio se encuentran las células de Kupffer y las células estrelladas, cuya activación conducirá a la producción de fibrosis. Estas células se encuentran interconectadas y se regulan por las características del flujo endotelial, de modo que cuando el flujo endotelial no es continuo comienzan a producirse trastornos fisiopatológicos en la interacción de estas células.

5. ETIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (HGNA/NAFLD)

Como ya se ha apuntado anteriormente, la enfermedad por HGNA/NAFLD es el resultado de una interacción compleja entre múltiples factores ambientales, metabólicos y factores genéticos predisponentes²⁷.

Los factores de riesgo asociados a la EHGNA son²⁸:

- ◆ Obesidad (índice de masa corporal [IMC] >30 kg/m²), especialmente de distribución abdominal (perímetro de cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres).
- ◆ DM2 y glucemia alterada en ayunas.
- ◆ Otros factores asociados al síndrome metabólico: HTA, hipertrigliceridemia, disminución del colesterol HDL.
- ◆ Sobrecarga férrica dismetabólica (ferritina 500–1500 mg/l, saturación de transferrina <40–50 %, hierro intrahepático >150 mmol/g).
- ◆ Determinados polimorfismos genéticos (PNPLA3-I148M, TM6SF2-E167K).
- ◆ Otros (menor nivel de asociación): síndrome de ovario poliquístico, diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo primario, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo anterior, hipogonadismo, resección pancreática duodenal.

Maurice *et al.*, en un estudio realizado en población general, encontraron que los principales factores de riesgo asociados a NAFLD y a fibrosis hepática son (tabla2)²⁹:

TABLA 2. Principales factores de riesgo asociados a NAFLD y a fibrosis hepática²⁹

| Factores de riesgo para NAFLD | Diferencia significativa (IC 95 %) | p |
|----------------------------------|------------------------------------|-------|
| IMC | 2,92 (2,14–3,70) | 0,04 |
| Perímetro abdominal | 8,05 (5,46–10,64) | <0,01 |
| DM2 | 1,61 (1,09–2,39) | 0,02 |
| Triglicéridos | 61,52 (24,31–98,74) | 0,002 |
| Factores de riesgo para fibrosis | | |
| Incremento de IMC | 1,38 (0,04–2,71) | 0,04 |
| Glucemia en ayunas | 0,80 (0,47–1,13) | 0,04 |

Como vemos, los factores de riesgo se relacionan con la obesidad, fundamentalmente, y con el síndrome metabólico. Por tanto, podemos afirmar que los estilos de vida son factores predisponentes de la enfermedad; a saber²⁸:

- ◆ Alimentación rica en calorías.
- ◆ Exceso de grasas (saturadas).
- ◆ Carbohidratos refinados.
- ◆ Bebidas edulcoradas con azúcar.
- ◆ Elevado consumo de fructosa, que puede aumentar el riesgo de esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis avanzada.

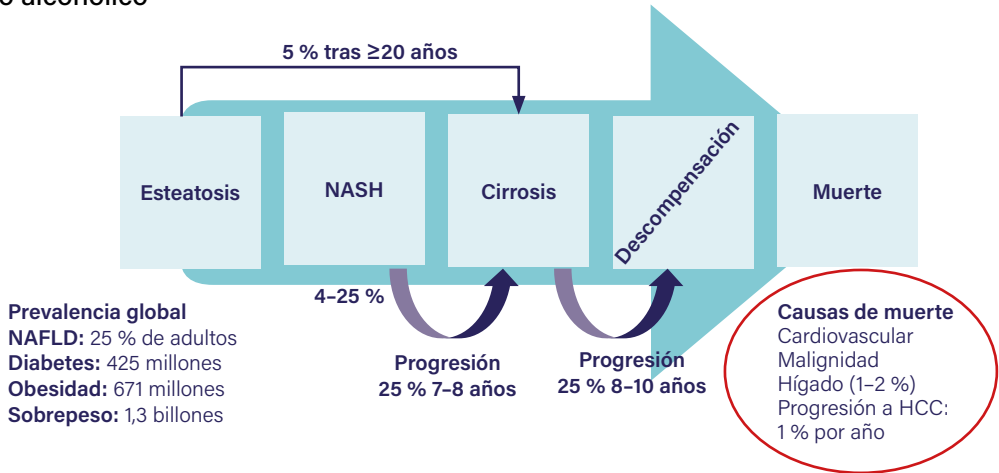
Ahora bien, ¿la enfermedad se presenta únicamente en población con obesidad? No, una proporción pequeña de pacientes desarrollan la enfermedad sin tener obesidad. En comparación con población sana, los sujetos delgados con EHGNA/NAFLD presentan más factores de riesgo metabólico y, aunque tienen un perfil metabólico mejor que el de los pacientes obesos, pueden desarrollar el espectro completo de daño hepático²⁸.

El factor pronóstico más importante en el NAFLD es la fibrosis; es el principal predictor de hepatopatía severa y también de mortalidad, no necesariamente de mortalidad hepática, sino de mortalidad por todas las causas. La presencia de grasa visceral es el principal factor predictor de progresión de la fibrosis³⁰.

**El factor pronóstico más importante de la EHGNA/NAFLD es la fibrosis.
La presencia de grasa visceral es el principal factor predictor de progresión
de la fibrosis**

La causa de muerte en los pacientes con NAFLD, en la mayoría de los casos, no es de causa hepática, sino que suele ser de causa cardiovascular o por cáncer¹¹. En la **figura 5**¹¹ se esquematiza la progresión y casusas de muerte de la NAFLD.

FIGURA 5. Carga global e historia natural de la enfermedad del hígado graso no alcohólico¹¹



6. DIAGNÓSTICO

La exploración de referencia es la biopsia hepática, pero tiene limitaciones por cuanto una muestra de biopsia representa aproximadamente 1/50.000 del volumen del hígado, lo que puede conducir a falsos negativos debido a la heterogeneidad de la enfermedad hepática en la EHGNA²⁸. En la práctica clínica es necesario un enfoque menos invasivo y más pragmático, dada la creciente prevalencia de la enfermedad y la necesidad de controlar los cambios en la afectación hepática con el tiempo.

Para el diagnóstico de EHMet/MAFLD es preciso identificar la esteatosis hepática, ya sea mediante pruebas de imagen o biopsia hepática y, de acuerdo con el nuevo consenso³, si el paciente tiene obesidad, DM2 o síndrome metabólico ya podríamos establecer el diagnóstico de EHMet/MAFLD. Si el paciente tiene un IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ tiene que cumplir al menos dos criterios de síndrome metabólico.

El plan de actuación debe ser:

- ◆ En primer lugar, identificar aquellos pacientes que puedan tener una esteatosis hepática metabólica y que son aquellos que tienen factores de riesgo metabólico,
- ◆ En segundo lugar, debemos diagnosticar que hay esteatosis y,
- ◆ Finalmente, estratificar o categorizar a los pacientes en función del riesgo, y esto lo va a determinar la presencia de esteatohepatitis o de fibrosis hepática.

6.1. Síntomas y valoración inicial

Los síntomas de la EHGNA/NAFLD suelen ser inespecíficos. Los pacientes pueden presentar cansancio, malestar general, dolor abdominal e ictericia leve. Es frecuente el hallazgo casual en pruebas de imagen. Por ello la sospecha diagnóstica se basará en la presencia de factores de riesgo para la EHGNA/NAFLD.

La exploración física debe incluir la valoración de la presión arterial, el peso, la talla, el perímetro abdominal, el IMC y la detección de signos de hepatopatía avanzada.

Los valores de las pruebas hepáticas pueden ser normales o estar levemente elevados, tanto las transaminasas como la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT). En la mayoría de los pacientes las transaminasas están en valores normales, por lo que el mensaje importante a tener en cuenta es que las transaminasas no son un buen indicador de NAFLD³¹. Las transaminasas son prácticamente normales hasta incluso con pacientes con fibrosis³¹.

.....

Las aminotransferasas no son un buen indicador de NAFLD, no identifican la enfermedad avanzada, ya que los pacientes con valores de enzimas hepáticas normales no están libres de esteatohepatitis (EHNA) ni de fibrosis significativa. Ahora bien, la presencia de pruebas hepáticas anormales indica mayor probabilidad para esteatohepatitis con o sin fibrosis

.....

El valor predictivo de las transaminasas, sobre todo alanina-aminotransferasa (ALT), sobre la existencia de fibrosis avanzada es bajo, no se ven diferencias en la tasa de fibrosis avanzada en función del valor de las transaminasas y no hay ningún punto de corte de sus valores a partir de los cuales se pueda sospechar la existencia de fibrosis avanzada.

La *European Association for the Study of the Liver* (EASL) recomienda, en todos los pacientes con anomalías persistentes de las transaminasas, la detección sistemática de la EHGNA/NAFLD, al ser esta la principal causa de la presencia inesperada de una elevación de las enzimas hepáticas²⁸.

El diagnóstico de EHGNA/NAFLD debe seguirse de la estadificación del grado de fibrosis asociado a la enfermedad, ya que la fibrosis es el principal factor pronóstico, independientemente del grado de actividad histológica (tabla 3)²⁸.

La fibrosis es el principal factor pronóstico de la EHMt/MAFLD, independientemente del grado de actividad histológica

TABLA 3. Protocolo para una evaluación completa de los pacientes en los que se sospecha enfermedad hepática grasa no alcohólica²⁸

| Inicial |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">◆ Consumo de alcohol: <21 unidades estándar/semana en hombres, <14 unidades estándar/semana en mujeres◆ Antecedentes personales y familiares de DM 2, HTA y enfermedad cardiovascular. Presencia de síndrome metabólico o enfermedad renal crónica◆ Antecedentes de toma de fármacos asociados a esteatosis◆ Infección por VHB/VHC◆ IMC, perímetro de cintura, presión arterial. Signos de hepatopatía crónica◆ Enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT) y resto de pruebas hepáticas. Albúmina◆ Glucemia en ayunas, HbA_{1c}, filtrado glomerular, índice albúmina/creatinina◆ Hemograma completo, coagulación◆ Colesterol total y perfil lipídico◆ Ecografía (si se sospecha por la elevación de las enzimas hepáticas) |
| Ampliado (según probabilidad o tras la evaluación inicial) |
| <ul style="list-style-type: none">◆ Ferritina y saturación de transferrina◆ Pruebas de enfermedad celíaca y enfermedades tiroideas◆ Pruebas para hepatopatías minoritarias (enfermedad de Wilson, enfermedades autoinmunes, déficit de α-1-antitripsina) |

6.2. Detección de esteatosis

Para la detección de esteatosis disponemos de pruebas no invasivas:

- ♦ Pruebas de imagen, fundamentalmente ecografía abdominal y resonancia magnética (RM).
- ♦ Índices serológicos.
- ♦ Técnicas elastométricas: el parámetro de atenuación controlada (CAP) y el ATI (*attenuation imaging*).

Todas las guías y consensos dicen que la primera prueba a realizar cuando se sospecha que hay una esteatosis hepática metabólica es una **ecografía abdominal**, además de que suele ser la primera prueba que se solicita cuando hay una alteración del perfil hepático y una hipertransaminasemia. Además, sirve para evaluar la estructura del hígado e identificar lesiones hepáticas (signos de hepatopatía crónica, cirrosis e hipertensión portal; superficie nodular, esplenomegalia, circulación colateral, ascitis) y otras patologías como cálculos biliares o metástasis hepáticas.

A pesar de su uso generalizado, la ecografía hepática tiene limitaciones importantes, particularmente debido a su baja sensibilidad; para que la ecografía sea sensible y rentable debe haber un 12,5 % de grasa a nivel hepático³². Utilizando una combinación de parámetros ecográficos (cinco, en concreto) para el diagnóstico, frente al uso de un solo parámetro (hiperecogenicidad hepática), la ecografía hepática mostró una mejora significativa en su rendimiento diagnóstico de una esteatosis >5 % (área bajo la curva de ROC 0,89 vs. 0,82), pero aun así tiene un valor limitado para monitorizar el tratamiento a lo largo del tiempo³².

En cuanto a los índices serológicos, los más estudiados y validados son los que se muestran en la [tabla 4](#)³³.

Estos índices incluyen marcadores bioquímicos que obtenemos en un análisis rutinario y además otras variables, valores antropométricos como el IMC, sobre todo, y variables clínicas. El Steatotest® es un panel que está patentado y hay que pagar para que nos lo realicen.

Como se puede apreciar, el TyG es muy fácil de realizar, pues tan solo necesitamos el valor de triglicéridos y de glucemia.

TABLA 4. Índices serológicos para el diagnóstico de la esteatosis³³

| | Marcadores bioquímicos | Otras variables |
|---|--|-------------------|
| <i>Fatty liver index (FLI)</i> | TC, GGT | IMC, cintura (cm) |
| <i>Hepatic steatosis index (HSI)</i> | ALT, AST | IMC, DM |
| Índice glucosa/triglicéridos (TyG) | Triglicéridos, glucosa | |
| NAFLD, liver fat score | Insulina, AST, ALT | DM, SD metabólico |
| Steatotest® | Alfa 2 macroglobulina, haptoglobina, apo A1, bilirrubina, GGT, ALT, glucosa, triglicéridos, colesterol | |

Al comparar los índices serológicos de diagnóstico de esteatosis hepática frente a la biopsia hepática, los índices serológicos con mejor rentabilidad (sensibilidad) para el diagnóstico de esteatosis superior al 5 % son el FLI y el TyG, y todos los índices serológicos tienen un valor predictivo positivo (VPP) del 99 %³⁴.

Las guías dicen que cuando no dispongamos de pruebas de imagen podemos utilizar estos biomarcadores que son una alternativa eficaz para el diagnóstico de esteatosis.

Las **técnicas elastográficas** nos permiten cuantificar la grasa a nivel hepático con una buena correspondencia frente a la biopsia hepática. El **parámetro de atenuación controlada (CAP)** utiliza ultrasonido con elastografía controlada por vibración para medir el grado de atenuación del ultrasonido debido a la grasa hepática. Está incorporado al Fibroscan®, de modo que cuando realizamos una determinación de Fibroscan® nos da directamente el valor del CAP, cuantificando la grasa a nivel hepático. Puede detectar grados más leves de esteatosis y se correlaciona bien con las biopsias hepáticas.

Los ecógrafos de última generación incorporan ya técnicas elastográficas que permiten cuantificar la grasa a nivel hepático. Es el **ATI (attenuation imaging)**, que muestra una mejor correlación que el CAP al compararlos con la RM y una mayor precisión que el CAP para el diagnóstico de esteatosis hepática superior al 5 %³⁵.

Como se puede apreciar en todas las pruebas, se habla de un diagnóstico de esteatosis hepática superior al 5 %, y es que lo que interesa es realizar el diagnóstico en fases iniciales y no cuando ya el grado de infiltración hepático sea por ej. del 33 %.

6.3. Detección de fibrosis

Para el diagnóstico de fibrosis disponemos de:

- ◆ Índices serológicos.
- ◆ Técnicas elastométricas: Fibroscan® y elastografía bidimensional SWE (2D-SWE), que también viene incorporada a los ecógrafos.
- ◆ Biopsia hepática.

Es importante determinar si hay fibrosis o no porque es el principal factor pronóstico en esta enfermedad. Cuando el paciente tiene fibrosis avanzada o cirrosis aumenta el riesgo de cualquier causa de muerte, muerte relacionada con eventos hepáticos, muerte por descompensaciones y de trasplante hepático. Por ello es importante que cuando tengamos a un paciente diagnosticado de esteatosis hepática hay que seguir y categorizar/estratificar al paciente para saber si hay fibrosis o no.

Los índices serológicos para el diagnóstico de fibrosis son los que se muestran en la [tabla 5](#)³³.

TABLA 5. Índices serológicos para el diagnóstico de fibrosis³³

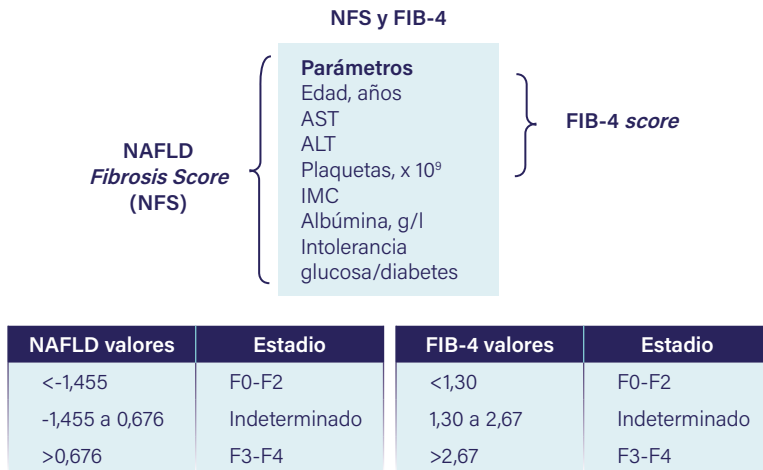
| | Marcadores bioquímicos directos | Marcadores bioquímicos indirectos | Otras variables |
|--|--|-----------------------------------|-----------------|
| Fibrosis 4 (FIB-4) | Plaquetas, AST, ALT | | Edad |
| NAFLD <i>fibrosis score</i> (NFS) | Glucosa, plaquetas, AST, ALT, albúmina | | Edad, IMC |
| AST to platelet ratio index (APRI) | AST, plaquetas | | |
| HEPAMET <i>fibrosis score</i> (HFS) | AST, albúmina, plaquetas, HOMA (insulina, glucosa) | | Edad, sexo |
| Enhanced liver fibrosis (ELF)[®] | | Acido hialurónico, PIIINP, TIMP-1 | |

El índice ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*) es un panel validado y patentado, por lo tanto «de pago», no pudiéndose calcular a partir de marcadores bioquímicos, si bien está incluido en las guías.

El resto de los índices incluyen marcadores bioquímicos con variables analíticas y otras variables de edad, IMC y sexo. El HEPAMET es el único que incorpora el sexo y el índice HOMA de resistencia a la insulina.

NFS y FIB-4 son los más estudiados. En la **figura 6** se puede apreciar qué parámetros incluyen cada uno de estos índices y los valores de corte^{36,37}.

FIGURA 6. NAFLD *fibrosis score* (NFS) y Fibrosis 4 (FIB-4)^{36,37}



Todos los scores tienen puntos de corte que descartan y que sugieren la presencia de fibrosis. F2 sería fibrosis significativa y F3 fibrosis avanzada. Lo importante es descartar fibrosis avanzada (F3). Entre los valores que indican fibrosis significativa y avanzada, hay un área gris en la que estas pruebas no son suficientes para diferenciar entre F2 y F3 y se deben realizar otras pruebas para categorizar mejor al paciente.

Como medida práctica hay que pensar que los valores para descartar fibrosis avanzada son para NFS <1,455 y para FIB-4 <1,3. Por encima de estos valores siempre habría que hacer algo más.

Los puntos de corte para descartar fibrosis avanzada tienen un alto valor predictivo negativo (VPN), en cambio, los que sugieren fibrosis avanzada tienen un VPP bastante regular, por debajo del 70 %, lo que aumenta la proporción de falsos positivos³⁸.

La edad influye mucho en la determinación del FIB-4, hasta el punto de que no hay que calcularlo en edades por debajo de 35 años pues, por debajo de esta edad, el área bajo la curva baja a 0,6. Por el contrario, en mayores de 65 años el punto de corte hay que subirlo de 1,3 a 2 para descartar fibrosis avanzada³⁹.

Como se ha indicado, el índice HEPAMET es el único que incluye el sexo y HOMA. La inclusión del sexo es un aspecto importante pues esta enfermedad es menos prevalente en mujeres que en hombres, pero en ellas es mucho más agresiva, con mayor riesgo de esteatohepatitis y de desarrollar fibrosis⁴⁰.

Dentro de las técnicas elastométricas, la **elastografía de transición/Fibroscan®** es una de ellas. Se utilizan para su realización dos tipos diferentes de sonda (ET M y ET XL) en función del IMC y del panículo adiposo del paciente. Para el diagnóstico de fibrosis avanzada, frente a la biopsia, presenta un área bajo la curva de ROC de 0,87 y 0,86 según el tipo de sonda empleado (ET M o ET XL)³⁸.

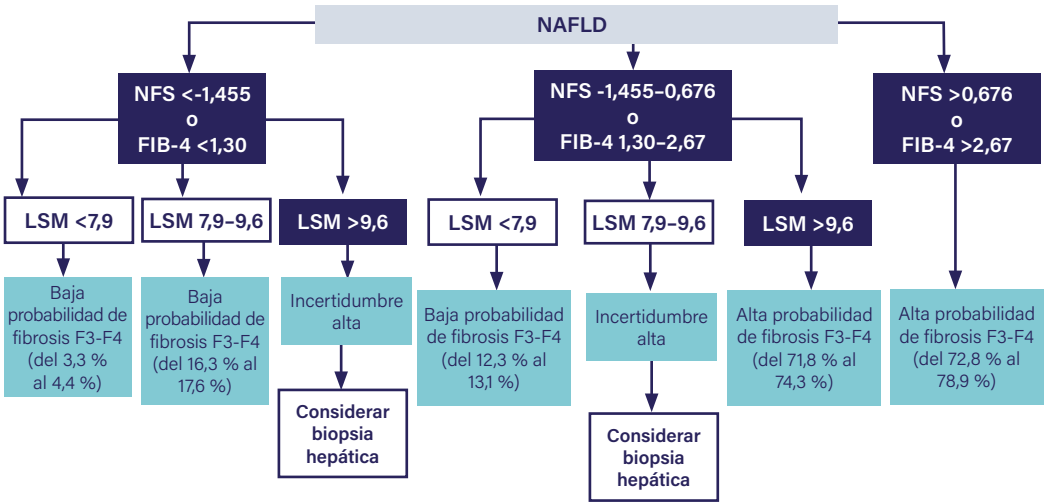
Los puntos de corte por encima de 9,6 kilopascales (kPa) sugiere la presencia de fibrosis avanzada, pero con una alta tasa de falsos positivos, 18,8 %. Por el contrario, valores por debajo de 7,9 kPa tienen un alto VPN, del 94 %, y un bajo porcentaje de falsos negativos. En conclusión, un valor inferior a 8 kPa nos permite descartar fibrosis avanzada con un alto grado de fiabilidad⁴¹.

.....
**Como se puede apreciar, la mayoría de los test no invasivos nos sirven,
 sobre todo, para descartar y no para confirmar el diagnóstico**

La **elastografía bidimensional (2D-SWE)** viene incorporada a los ecógrafos de última generación y nos permite medir la rigidez hepática. Los valores se expresan también en kilopascales (kPa). Al comparar con la biopsia hepática, para el diagnóstico de fibrosis avanzada, el área bajo la curva de ROC es de 0,92, con un punto óptimo de corte de 9,15, siendo superior al Fibroscan® para los distintos grados de fibrosis. La correlación del Fibroscan® con la elastografía bidimensional es excelente, con una «r» de 0,93^{42,43}.

Podemos afirmar, sin temor a equivocarnos, que ningún procedimiento diagnóstico es perfecto, las pruebas no invasivas tienen sus limitaciones y por ello, realmente, siempre hay que optar por combinarlas⁴¹. Como se puede apreciar en la **figura 7**, según los valores de los índices serológicos y los puntos de corte de la elastografía de transición tendremos unas probabilidades de establecer el diagnóstico de fibrosis avanzada, con unas zonas grises, en las que los valores obtenidos no nos sirven para establecer con seguridad un diagnóstico, y en estos casos se tendrá que realizar la biopsia hepática.

FIGURA 7. Uso combinado de pruebas no invasivas⁴¹



Con unos índices serológicos significativos (NFS >0,676 o FIB-4 >2,67 la probabilidad de fibrosis avanzada (F3) es del 75–78 %; a pesar de todo, con estos valores también se aconseja la biopsia hepática.

Si se confirma la presencia de fibrosis hepática se debe realizar un seguimiento estrecho y un tratamiento lo más intenso posible por el riesgo de descompensación hepática, hepatocarcinoma e hipertensión portal.

La **elastografía de transición/Fibroscan®** tiene sus limitaciones. Una de las limitaciones es el porcentaje de grasa que exista en el hígado. Conforme aumenta el valor del CAP (técnica elastográfica que nos cuantifica el contenido de grasa en el hígado) disminuye la fiabilidad diagnóstica del Fibroscan®, baja el VPP y el VPN⁴¹.

La **resonancia magnética** es muy útil para el diagnóstico de esteatosis, con un área bajo la curva de 0,96 y es mejor que el Fibroscan® y los índices serológicos para el diagnóstico de fibrosis avanzada⁴⁴. No obstante, su uso se limita a ensayos clínicos por no estar disponible en todos los centros hospitalarios y, además, es una técnica cara.

En la **esteatohepatitis** se han estudiado muchos marcadores, pero ninguno es válido por el momento; su sensibilidad y especificidad se sitúa por debajo del 80 %⁴⁵. Las guías indican que si sospechamos una esteatohepatitis y queremos diagnosticarla hay que realizar una biopsia hepática.

La **biopsia hepática** es el *gold estándar*, la prueba de referencia si queremos establecer un diagnóstico. Sus indicaciones son:

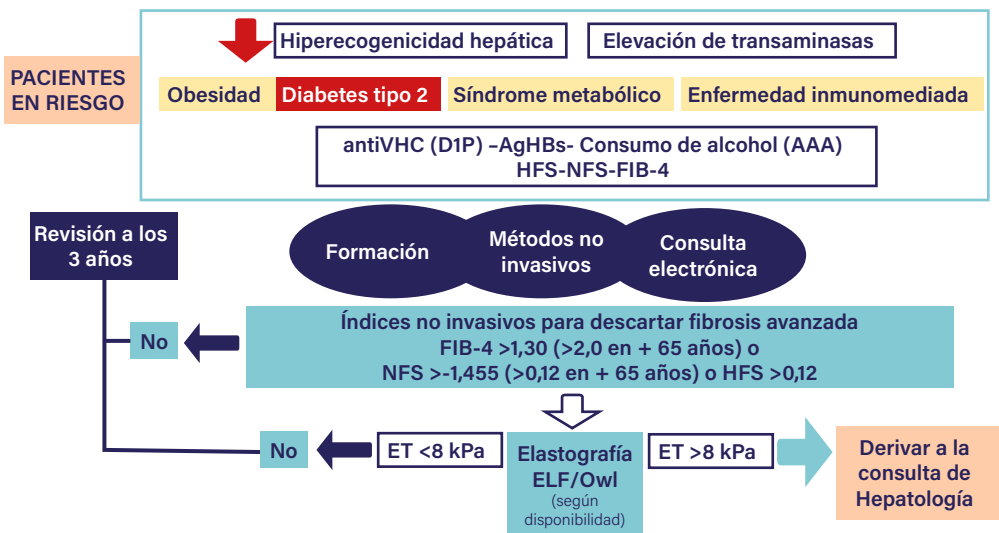
- ◆ Riesgo de esteatohepatitis o de fibrosis avanzada.
- ◆ Para establecer el diagnóstico diferencial con la hepatitis autoinmune. Hay muchos pacientes con hígado graso que tienen ANA +, que en muchas ocasiones se debe a un epifenómeno que no traduce nada, pero para diagnosticar una hepatitis autoinmune necesariamente hay que realizar una biopsia hepática.

La biopsia hepática tiene como desventajas:

- ◆ Es una prueba invasiva.
- ◆ Se puede producir un error de muestreo. La EHM/MAFLD es una enfermedad difusa pero no homogénea, por lo que se puede tomar una muestra de una zona conservada y dar un resultado falsamente negativo.
- ◆ Puede presentar complicaciones severas, pero se presentan tan solo en el 0,0004 %. Las complicaciones leves se presentan en el 0,002 %, las moderadas en el 0,0004 % y tiene una mortalidad del 0,0001 %⁴⁶.

El manejo y seguimiento del paciente con EHM/MAFLD se puede resumir en la **figura 8**⁴⁷.

FIGURA 8. Manejo y seguimiento del paciente con MAFLD⁴⁷



7. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA/ ENFERMEDAD METABÓLICA ASOCIADA A HÍGADO GRASO (EHMET/MAFLD)

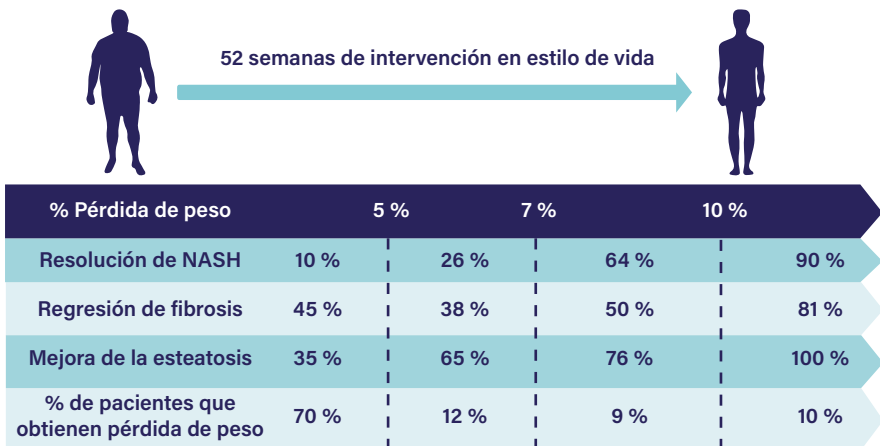
El objetivo fundamental del tratamiento de la EHMmet/MAFLD es frenar el riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular, ligado a la presencia de fibrosis hepática, y reducir la mortalidad asociada a EHMmet/MAFLD, sobre todo, la mortalidad cardiovascular aumentada que presentan estos pacientes.

Los objetivos terapéuticos son la resolución de la esteatohepatitis y la regresión de la fibrosis histológica.

El abordaje fisiopatológico es clave y se debe plantear desde la realidad de que la obesidad y la insulinorresistencia subyacen en la EHMmet/MAFLD. El manejo de la EHMmet/MAFLD consiste en tratar tanto la enfermedad hepática como las enfermedades metabólicas asociadas.

En la aproximación terapéutica a estos pacientes hay que pensar, como ya se ha indicado, que la obesidad juega un papel protagonista en el desarrollo y la progresión de la enfermedad hepática metabólica. Una pérdida de un 10 % de peso puede conseguir la mejoría de la esteatosis en el 100 % de los casos, la resolución de la NASH en el 90 % de los casos y la resolución de la fibrosis en el 81 % de los casos⁴⁷, como se puede apreciar en la **figura 9**.

FIGURA 9. Resultado de la pérdida ponderal en los distintos estadios de MAFLD⁴⁷



Por ello, las modificaciones del estilo de vida y la reducción ponderal son la piedra angular del tratamiento de la EHM/MAFLD. La dieta hipocalórica más el incremento progresivo del ejercicio, aeróbico y de resistencia, son la base del tratamiento. Se debe buscar una restricción dietética (500–1000 calorías/día), con el objetivo de lograr una reducción del 7–10 % del peso en personas con una obesidad central y/o sobrepeso, y 150–200 minutos/semana de actividades físicas aeróbicas de intensidad moderada en 3–5 sesiones (figura 10).

La reducción ponderal sigue siendo la herramienta terapéutica de mayor impacto. Una pérdida del 7 % del peso corporal, mantenida en el tiempo, mejora los hallazgos histopatológicos, una pérdida del 10 % mejora el riesgo de fibrosis⁴⁸. Así pues, una pérdida ponderal del 10 % mantenida en el tiempo tiene que ser un objetivo que nos debemos plantear

FIGURA 10. Recomendaciones de estilos de vida para personas con NAFLD



Modificado de: Francque SM et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. JHEP Reports. 2021⁴⁹

Es muy importante **programar el seguimiento del paciente**, con revisiones periódicas y consensuadas de la adherencia a las medidas dietéticas y de actividad física. El cumplimiento de estas medidas, mantenidas en el tiempo, es primordial para lograr los objetivos planteados.

Respecto a la **cirugía bariátrica** no se disponen de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen su papel en el tratamiento del HGNA. Hay múltiples estudios retrospectivos pero que incluyen un escaso número de pacientes. En ellos no está claro si la cirugía bariátrica tiene un efecto metabólico intrínseco sobre el hígado, por el aumento de las incretinas que produce, o la mejoría de la enfermedad hepática es consecuencia de la pérdida de peso.

En un estudio de Lassailly G *et al*⁵⁰, sobre 109 pacientes, la cirugía bariátrica sí obtuvo como resultado la desaparición de la esteatohepatitis (NASH) en el 85 % de los casos y una reducción de la fibrosis en el 33 % de los pacientes. De esto se puede concluir que la pérdida ponderal significativa sí tiene una relevancia, no solamente numérica, sino también clínica para los pacientes con EHMt. La cirugía bariátrica logra la resolución de la NASH y la regresión de la fibrosis⁵⁰, pero, en cualquier caso, hoy en día no es posible hacer recomendaciones formales sobre la misma.

En la actualidad **no hay ningún tratamiento farmacológico específico aprobado para el tratamiento de la EHMt/MAFLD**. El tratamiento farmacológico debe reservarse para casos específicos de esteatohepatitis (NSAH), particularmente para aquellos con fibrosis significativa \geq F2 e individuos con enfermedad menos severa, pero con alto riesgo de progresión de la enfermedad (ej. pacientes con diabetes).

Los fármacos, en desarrollo o comercializados, de los que disponemos en la actualidad son:

7.1 **Ácido obetecólico**

Agonista del receptor fasanoide. Tiene indicación en la cirrosis biliar primaria y podría tener un papel en la esteatohepatitis o en la EHMt/MAFLD⁵¹. En un estudio clínico en fase II, sobre 142 pacientes, con biopsia pre y postratamiento, se observó mejoría en la bioquímica hepática, una estabilización en el peso y, en la biopsia hepática, una regresión de los *score* de los parámetros de EHMt; estos resultados hay que contrastarlos con estudios en fase III. En el estudio REGENERATE, todavía en fase de desarrollo, en el que 931 pacientes con fibrosis en estadio F2 y F3 se aleatorizaron a tratamiento con 10–25 mg de ácido obetecólico o placebo, durante 18 meses de seguimiento, en un análisis intermedio se ha observado una mejoría significativa en los parámetros

relacionados de la fibrosis, sin empeoramiento de la esteatohepatitis, pero no alcanzó significación estadística en la mejoría de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis⁵². Esto es llamativo porque es lo contrario de lo que ocurre con el resto de los fármacos.

7.2 Elafibranor

Es un agonista de los receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR) α/δ . No mostró resultados estadísticamente significativos en la resolución de la esteatohepatitis y la reducción de la progresión hacia la fibrosis. En una revisión *post hoc*, con criterios más rigurosos, sí se objetivó una mejoría en los parámetros de esteatohepatitis y una mejoría de la fibrosis⁵³.

7.3 Aramchol (ácido cólico y araquídico conjugados)

En el estudio ARREST, estudio en fase IIb (fase III todavía en desarrollo), hay una respuesta en el objetivo principal de reducción de la esteatosis por RM, pero no hubo un resultado significativo en la resolución de la fibrosis⁵⁴.

7.4 Pioglitazona

Agonista de los receptores PPAR γ , que interfiere con el metabolismo glucídico y lipídico. En un estudio con 101 pacientes con diabetes o prediabetes, seguidos con pioglitazona durante 18 semanas, con biopsia antes y después del tratamiento, cuyo objetivo primario era la reducción de 2 puntos en la puntuación de actividad de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en 2 categorías histológicas sin empeoramiento de la fibrosis y como objetivo secundario la resolución de NASH, se logró una reducción del 58 %, estadísticamente significativa, en el objetivo primario, con una resolución de la EHNA en el 51 % de los pacientes tratados con pioglitazona. El tratamiento con pioglitazona también se asoció con una mejoría de la fibrosis, reducción del contenido de triglicéridos hepáticos del 19 % al 7 % y mejoró la sensibilidad a la insulina del tejido adiposo, hepático y muscular. Todas las mejoras metabólicas e histológicas persistieron durante 36 meses de seguimiento. La tasa general de eventos adversos no difirió entre los grupos, aunque el aumento de peso fue mayor con pioglitazona (2,5 kg frente a placebo)⁵⁵.

Es el único fármaco que ha demostrado beneficios
en la reducción/resolución de la fibrosis

7.5 Vitamina E

La vitamina E es un antioxidante lipofílico esencial para la salud humana, que protege las membranas celulares de la oxidación y regula las vías apoptóticas. Dos ensayos controlados aleatorios, PIVENS en adultos⁵⁶ y TONIC en niños⁵⁷, demostraron que la vitamina E reduce eficazmente las transaminasas y mejora la histología hepática en pacientes con EHNA. Se ha sugerido un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, sangrado y cáncer de próstata, y por ello las sociedades científicas, tanto EAS (sociedad europea) como AASLD (sociedad americana), sugieren usar la vitamina E solo en pacientes no diabéticos y sin cirrosis, a los que se les ha realizado una biopsia hepática previa.

No está recomendado su uso en el tratamiento de la esteatohepatitis alcohólica.

7.6 Tesamorelin⁵⁸

Es un tratamiento que se ha probado en ensayos en fase III en población general y en población VIH. Es un análogo de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) que restaura la secreción pulsátil endógena de GH y reduce la grasa visceral inhibiendo la lipogénesis *de novo* a nivel hepático. Así pues, reduce la grasa intrahepática y reduce la progresión de la fibrosis.

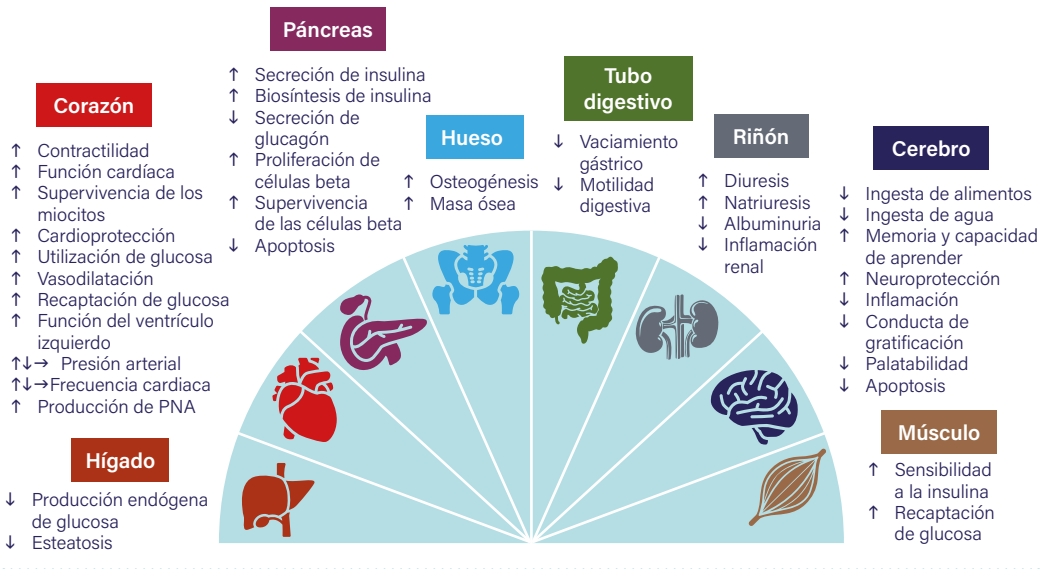
7.7 Agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1)

Los arGLP-1 tienen efectos multifactoriales más allá del control de la glucemia^{59,60} (figura 11).

Los arGLP-1 de alta potencia (dulaglutida, semaglutida), con diferentes modificaciones de su estructura molecular se ha conseguido que tengan una vida media prolongada que hace que se puedan administrar, por vía subcutánea, pero con una frecuencia semanal. Esto representa una mejora clara de la adherencia terapéutica. Con ellos, tanto en estudios clínicos de desarrollo (fase 3) como en estudios de vida real se consiguen niveles de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) entre 6,5–7 %, en un porcentaje importante de casos. Además, se ha comprobado que los análogos de GLP-1 son capaces de inducir pérdidas importantes de peso, en torno a un 5–10 % de peso corporal. Además, han demostrado, en diferentes situaciones clínicas, que son capaces de producir mejoras en los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), que son la principal causa de mortalidad en los pacientes con diabetes.

Su efecto beneficioso a nivel hepático se produce porque existen receptores de GLP-1 en la membrana del hepatocito que van a favorecer un aumento de la sensibilidad a la

FIGURA 11. Efectos multisistémicos de los arGLP-1^{59,60}



insulina y también una reducción del contenido de grasa intrahepática y esto, asociado a la pérdida ponderal que producen, explica el beneficio que ocasionan en la EHMet/MAFLD.

Liraglutida, en el estudio LEAN⁶¹, que incluía 23 pacientes en tratamiento con liraglutida y 22 paciente con placebo, demostró un beneficio significativo en cuanto a la resolución del NASH/esteatohepatitis sin empeoramiento de fibrosis, y un retraso en la progresión de la fibrosis, sin llegar a demostrar un resultado significativo en cuanto a la resolución de la fibrosis.

En 2015 se publican los resultados del tratamiento con **liraglutida**⁶², a dosis más altas que las utilizadas habitualmente (3,0 mg), con el objetivo principal de evaluar la pérdida ponderal en más de 3.700 pacientes con obesidad. El porcentaje de pacientes que perdían más de 10 kg era más del 33 %, y recientemente con **semaglutida semanal**⁶³, a las dosis más altas, se han logrado reducciones de peso >5 % en el 92 % de los pacientes y por encima del 10 % en el 74 % de los pacientes. Estos resultados son muy impactantes y tiene repercusiones más allá del control de la diabetes.

Semaglutida tiene un estudio específico en EHMT/MAFLD⁶⁴. En 320 pacientes con fibrosis en estadio F2-F3, semaglutida frente a placebo demostró conseguir una resolución del NASH sin empeoramiento de la fibrosis, con significación estadística, aunque no se consiguió un beneficio rotundo sobre la disminución de la fibrosis.

7.8 Agonistas duales GLP-1/GIP

Tirzepatida es el agonista dual del receptor de GLP-1 y GIP que, actualmente, presenta un desarrollo clínico más avanzado.

Muy recientemente se han presentado los resultados de tirzepatida para el tratamiento de la obesidad, además de los resultados metabólicos para el tratamiento de la diabetes, y vemos que consigue, con las dosis altas de 15 mg, reducciones por encima del 20 % del peso, pérdidas mantenidas en el tiempo, muy parecidas a las que se logran con cirugía bariátrica; más del 90 % de los pacientes pierden más del 5 % de peso y más del 80 % de los pacientes consiguen pérdidas superiores al 10 %. Son unos resultados muy potentes que van a tener un impacto positivo en nuestros pacientes con obesidad y DM2⁶⁵.

En un análisis *post hoc*⁶⁶ de los resultados del desarrollo clínico con tirzepatida se ha visto que hay un beneficio clínico sobre la bioquímica hepática y los marcadores serológicos de fibrosis, con un aumento de la adiponectina, que es uno de los marcadores implicados en la fisiopatología de la esteatohepatitis.

.....
Como conclusión, se puede afirmar que tan solo la vitamina E (aunque por el riesgo de eventos cardiovasculares y cáncer de próstata no se puede utilizar), la pioglitazona a dosis de 30 y 45 mg y los arGLP-1 han demostrado beneficio en el tratamiento de la esteatohepatitis. La reducción de la fibrosis tan solo se ha conseguido con pioglitazona a dosis de 45 mg/día
.....

8. RIESGO VASCULAR Y ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA/ ENFERMEDAD METABÓLICA ASOCIADA A HÍGADO GRASO (EHMET/MAFLD)

Como se ha señalado repetidamente a lo largo del desarrollo del tema, la EHMt/MAFLD presenta una asociación/relación estrecha con alteraciones metabólicas y los pacientes que la padecen tienen un elevado riesgo cardiovascular (RCV), siendo la mortalidad cardiovascular la principal causa de mortalidad en ellos. A continuación, se exponen los principales factores de RCV que encontramos en estos pacientes.

La obesidad, sobre todo de predominio abdominal, desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad, ya que suele ir asociada a un aumento de la grasa visceral, que es la que realmente importa desde el punto de vista del desarrollo patológico de esta enfermedad.

Ahora bien, no toda persona que tiene aumentado el perímetro abdominal tiene aumentada la grasa visceral ni tampoco un hígado graso, por lo que es importante cuantificar la grasa visceral, y uno de los métodos para medirla es mediante bioimpedanciometría, aunque no sustituye a la RM ni a la tomografía computarizada abdominal, que podemos considerar como métodos referentes.

Existe un grupo de pacientes minoritario de los que se sabe poco, con un fenotipo totalmente distinto, ya que no son obesos. Si se ha comentado que el tratamiento es reducir peso, esto no servirá para ellos, siendo la esperanza a corto plazo mala.

En el «Registro de pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico» (REHGNA)⁶⁷, al evaluar los resultados de factores de RCV se puede apreciar (tabla 6) que la prevalencia de dislipemia, tanto en población con diabetes como sin ella, es alta, y es hipercolesterolemia fundamentalmente. La hipercolesterolemia no está ligada específicamente a la obesidad, pero estos enfermos presentan una tasa de hipercolesterolemia superior a la esperada, independientemente de la hipertrigliceridemia, que es otra característica frecuente en estos pacientes, y, por consiguiente, nos encontramos con un factor de RCV asociado importante.

TABLA 6. Registro REHGNA: factores de riesgo cardiovascular⁶⁷

| | Total | Diabetes sí (n=135) | Diabetes no (n=251) | p-valor |
|---|-------|------------------------|------------------------|------------------|
| Hipertensión arterial | 243 | 105 (78 %) | 138 (55 %) | <0,001 |
| Dislipemia | 309 | 119 (89 %) | 190 (76 %) | 0,002 |
| Tabaco | | | | |
| Activo | 69 | 28 (21 %) | 41 (16 %) | NS |
| Exfumador >1 año | 128 | 44 (33 %) | 84 (33 %) | NS |
| No fumador | 189 | 63 (47 %) | 126 (50 %) | NS |
| Enfermedad arterial periférica | 12 | 7 (5,2 %) | 5 (2,0 %) | NS |
| Enfermedad cerebrovascular | 18 | 9 (6,7 %) | 9 (3,6 %) | NS |
| Cardiopatía isquémica | 22 | 15 (11 %) | 7 (2,8 %) | 0,002 |
| Insuficiencia cardíaca | 9 | 4 (3,0 %) | 5 (2,0 %) | NS |
| Fibrilación auricular | 13 | 6 (4,4 %) | 7 (2,8 %) | NS |
| Síndrome de apnea obstructiva del sueño | 44 | 22 (17 %) | 22 (9,1 %) | 0,043 |

El porcentaje de tabaquismo es importante, como también lo es el de HTA, resultado congruente con el hecho de que son pacientes mayoritariamente obesos.

Son pacientes en edad media de la vida (no ancianos) y que mayoritariamente tienen sobrepeso u obesidad. La tasa de pacientes sin sobrepeso u obesidad es del 18 %. Es característico de la enfermedad el perímetro abdominal elevado, y esto es más marcado en la población diabética (tabla 7).

TABLA 7. Registro REHGNA⁶⁷

| | Total | DM2 (n=135) | No DM2 (n=251) | |
|----------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Género (varón) | 261 | 81 (60 %) | 180 (72 %) | 0,023 |
| Edad a la inclusión | 56,6 ± 13 | 63,5 ± 10 | 52,9 ± 13 | <0,001 |
| Edad al diagnóstico de DM | | 56,1 ± 11 | | |
| IMC (kg/m²) | 31,1 ± 5 | 31,6 ± 5,1 | 30,8 ± 4,9 | 0,12 |
| Perímetro abdominal (cm) | 103,9 ± 13,5 | 106,2 ± 13 | 102,7 ± 13 | 0,014 |

El punto clave de todo es la obesidad, inducida por el exceso de ingesta, que determina un aumento de la grasa visceral, dando origen a otros problemas. Algunos individuos, probablemente por condicionantes genéticos, entre otras cosas, pueden padecer una prediabetes o una diabetes, pero tanto el síndrome metabólico, la hipertrigliceridemia o el aumento de la presión arterial tienen como elemento nuclear la obesidad y su expresión en el perímetro abdominal, aunque, como se ha indicado, en una pequeña proporción de casos puede no haber una correlación.

La nueva definición de EHM_{Met}/MAFLD³ nos dice que, si no hay un perímetro de cintura elevado, hay que cumplir dos criterios de síndrome metabólico (tabla 8), pero es que la mayoría de los pacientes que son hipertensos o que tienen una hipertrigliceridemia tienen sobrepeso u obesidad.

TABLA 8. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico⁶⁸

| Tres o más de las siguientes condiciones |
|---|
| 1. Obesidad: perímetro de cintura >88 cm en mujeres y >102 cm en hombres |
| 2. Hipertrigliceridemia: >150 mg/dl |
| 3. Colesterol HDL bajo: <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres |
| 4. Hipertensión arterial: 130/85 mmHg o diagnóstico previo |
| 5. Diabetes o glucosa anormal en desayuno: 100 mg/dl |

La posibilidad de encontrar un fenotipo distinto al de sobrepeso/obesidad es baja, excepto en pacientes en los que no conocemos con precisión lo que sucede (EHMet delgados).

El riesgo vascular es desarrollar placas de ateroma. La enfermedad arterioesclerótica es muy importante para la enfermedad y puede ocasionar:

- ◆ Síndrome coronario agudo (infarto de miocardio)
- ◆ Ictus (exclusivamente ateromatoso)
- ◆ Enfermedad arterial periférica (claudicación intermitente, isquemia de los miembros inferiores)

Los elementos clave implicados en la enfermedad arterioesclerótica son: tabaquismo y colesterol de baja densidad (c-LDL) elevado. Sabemos que la reducción de c-LDL va a reducir el número de eventos relacionados con la placa de ateroma y que esta reducción, hoy por hoy, no tiene límite. La HTA y DM2 también contribuyen a la formación de la placa de ateroma y a que sea más o menos inestable.

En el paciente con hígado graso también se ha observado enfermedad vascular de pequeño vaso con aparición de infartos lacunares, accidentes isquémicos transitorios, etc. La enfermedad vascular de pequeño vaso está relacionada, sobre todo, con la HTA. Por tanto, los eventos vasculares que nos encontramos en el paciente con EHMet son por enfermedad ateromatosa y por el efecto de la hipertensión arterial sobre la pequeña vasculatura.

La enfermedad cardiovascular, en algunas series, es la causa de la mayor tasa de mortalidad en los pacientes con EHMet/MAFLD⁶⁹ (tabla 9).

TABLA 9. Causas de mortalidad en EHMet/MAFLD⁶⁹

| Causa de muerte | Número de pacientes (n=96) |
|---|----------------------------|
| Enfermedad cardiovascular | 41 (43 %) |
| Procesos malignos no gastrointestinales | 18 (19 %) |
| Carcinoma hepatocelular | 5 (5 %) |
| Infección | 5 (5 %) |
| Proceso maligno gastrointestinal | 4 (4 %) |
| Cirrosis | 4 (4 %) |
| Procesos endocrinos | 3 (3 %) |
| Procesos respiratorios | 3 (3 %) |
| Otros | 7 (7 %) |

En datos todavía no publicados por el Dr. Gómez Cerezo⁶⁷ basados en el CMBD (conjunto básico de datos) sobre informes de altas en Medicina Interna en el año 2019, la incidencia de hígado graso en el informe de alta es del 1,4 %; en pacientes con VIH era del 2,1 %. Un tercio eran diabéticos, un 25 % de los pacientes tenían hipercolesterolemia y prácticamente la mitad eran hipertensos. La tasa de eventos cardiovasculares era superior a la esperada en la población de la misma edad.

Según un metaanálisis que incluye 16 estudios⁷⁰, tener hígado graso se asocia a más eventos cardiovasculares y, probablemente, a mayor mortalidad.

En la encuesta NAHNES⁷¹ se aprecia cómo los pacientes con hígado graso tienen mayor RCV, ahora bien, cuando los resultados se ajustan a niveles de c-LDL, tabaquismo y uso de estatinas se pierde la significación estadística. Lo mismo ocurre con la mortalidad.

La ateromatosis subclínica (ej. placas de ateroma...) también presenta una asociación con hígado graso, de modo que hay una mayor tasa de ella⁷². Del mismo modo, a mayor grado de fibrosis, determinada por RM, mayor riesgo vascular⁷³.

Según las guías ESC/EAS de 2019 sobre el manejo de las dislipemias⁷⁴, el hígado graso es un factor **modulador** del RCV, es decir, su presencia hace que se avance un grado en riesgo vascular, con lo que cambia la actitud terapéutica sobre el resto de los factores de riesgo vascular.

Las estatinas en el hígado graso, cuando están indicadas, no son nocivas, no están contraindicadas, al contrario, son beneficiosas clínicamente⁷⁵.

Los pacientes con hígado graso no alcohólico presentan un mayor riesgo a largo plazo de sufrir insuficiencia cardiaca de nueva aparición, independientemente de que tengan diabetes, adiposidad o factores de RCV comunes⁷⁶. Dos metaanálisis recientes, relativamente pequeños, lo relacionan con la insuficiencia cardiaca, pero la magnitud de la asociación no está clara⁷⁶.

Dos estudios mostraron que el riesgo de insuficiencia cardiaca aumentaba junto con la gravedad del hígado graso no alcohólico, especialmente la fibrosis⁷⁶.

9. DIABETES Y ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA/ENFERMEDAD METABÓLICA ASOCIADA A HÍGADO GRASO (EHMET/MAFLD)

Existe una evidencia muy notable de la prevalencia aumentada de NAFLD en los pacientes con DM2, llegando a alcanzar al 76 % de estos. Por el contrario, en los pacientes con diabetes tipo 1 la prevalencia no es superior a la de la población general⁷⁷.

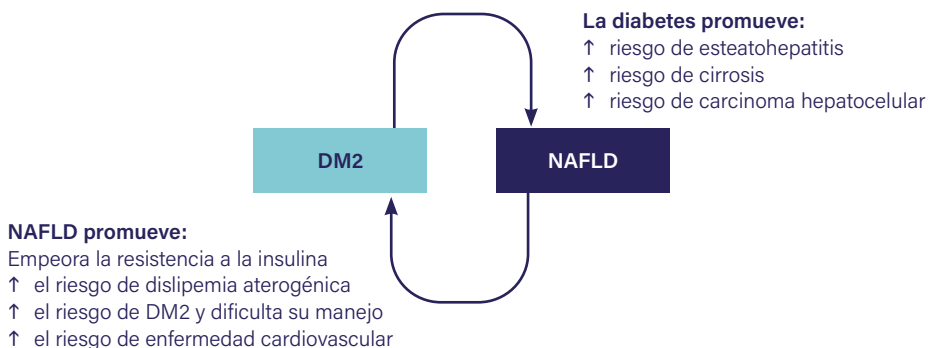
Hay una relación bidireccional entre la enfermedad hepática metabólica y la DM2. Los pacientes con DM2 tienen un riesgo aumentado de NAFLD, pero no solo de NAFLD simple, sino de aquella acompañada de fibrosis importante, cirrosis y cáncer hepatocelular (figura 12)⁷⁸.

Los pacientes con DM2, como se ha indicado, no solo tienen más NAFLD, sino que además, es más grave. La prevalencia es del 70 %, presentando ya fibrosis un 20 % de los casos, es decir, ya han sufrido un proceso inflamatorio y, por tanto, están en riesgo de progresar a una hepatopatía crónica importante⁷⁹.

Como ya se ha indicado, en la mayoría de los pacientes las transaminasas están en valores normales, incluso en pacientes con fibrosis, por lo que no son un buen indicador de NAFLD en el paciente con o sin DM2.

Así pues, se trata de una enfermedad muy prevalente en la que las técnicas analíticas diagnósticas habituales no resultan efectivas. Por lo tanto, en pacientes con DM2, incluso en aquellos con síndrome metabólico, es fundamental mantener una actitud de sospecha diagnóstica proactiva y el hígado debería ser un órgano a evaluar como lo es el riñón, el corazón o la retina.

FIGURA 12. Relación bidireccional DM2 y NAFLD⁷⁸



El paciente con DM2, y también el paciente con obesidad o con síndrome metabólico debe ser considerado como un paciente en riesgo para desarrollar MAFLD/EHMet.

.....
La prevalencia general de EHMet en los pacientes con DM2 está alrededor de un 70 % y el 20 % presenta una enfermedad hepática significativa silente, asintomática, sin ningún signo que nos haga sospechar su existencia
.....

Para realizar una evaluación de estos pacientes la primera medida a cumplimentar sería determinar un índice no invasivo. Por su sencillez y porque sus componentes son valorables y accesibles en la consulta de atención primaria, se aconseja el FIB 4. En el caso de que el resultado hiciera sospechar la presencia de MAFLD ya se solicitaría una elastografía o ELF/Owl si fuera accesible, o se derivaría a Hepatología, según se indica en la **figura 8**.

Esta es una enfermedad claramente asociada a la obesidad y, como se ha indicado, los pacientes con DM2 y obesidad tienen una incidencia y prevalencia significativamente mayor. La prevalencia puede llegar al 90 % de estos pacientes con IMC ≥ 35 kg/m² y del 68,9 % con un IMC entre 30–35 kg/m² ⁸⁰.

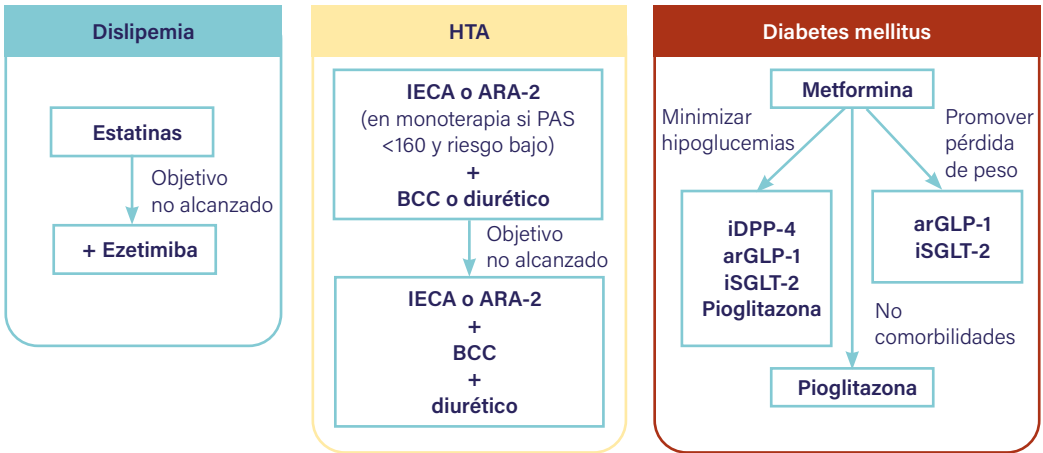
Por lo tanto, en la aproximación terapéutica a estos pacientes es esencial pensar que la obesidad juega un papel protagonista en el desarrollo y la progresión de la enfermedad hepática metabólica y que una pérdida de un 10 % de peso puede conseguir la mejoría de la esteatosis, la resolución de la NASH e incluso la resolución de la fibrosis en una proporción amplia de pacientes⁴⁷ (**figura 9**).

La modificación de estilos de vida, alimentación y actividad física es un componente fundamental en el tratamiento de estos pacientes con DM2 y EHMet.

No hay que olvidar que estos pacientes van a tener un riesgo cardiovascular alto/muy alto y el abordaje terapéutico debe ser multifactorial, de todos los factores que contribuyen a este riesgo aumentado (**figura 13**)^{81,82}.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la DM2, en estos pacientes habrá que priorizar la elección de aquellos fármacos que contribuyan a la pérdida de peso (excepción: la pioglitazona) y que no estén contraindicados con la situación clínica del paciente. Como se ha expuesto en la parte general del tratamiento y se indican en la mayoría de las guías de práctica clínica actuales, los fármacos de elección serán los arGLP-1, sin olvidar que también serían de utilidad la metformina, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) e, indudablemente, la pioglitazona.

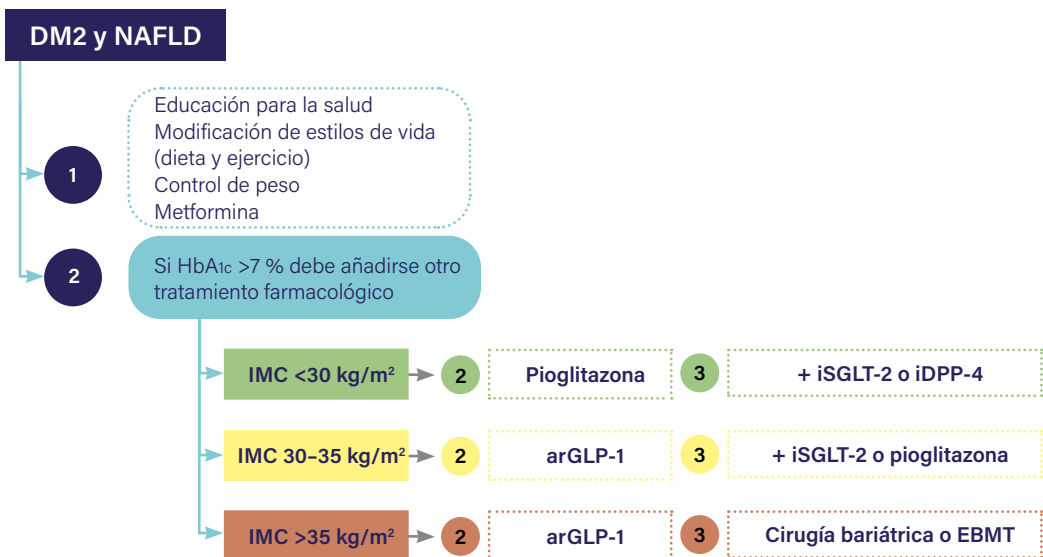
FIGURA 13. Abordaje multifactorial del paciente con DM y EHMet^{81,82}



Un posible algoritmo de tratamiento para el paciente con DM2 y EHMet sería el que se muestra en la **figura 14**⁸³.

La cirugía bariátrica/metabólica es una opción de tratamiento en aquellos pacientes en los que esté indicada. La cirugía bariátrica logra la resolución de la NASH y la regresión de la fibrosis⁵⁰.

FIGURA 14. Algoritmo de tratamiento en el paciente con DM2 y NAFLD⁸³



10.

RECOMENDACIONES PARA EL ABORDAJE DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Esta enfermedad supone un gran impacto sobre los sistemas sanitarios, ya que, como se ha indicado, se estima que en los países occidentales puede afectar al 25 % de la población. Sin embargo, hasta el momento actual, esto no se ha visto reflejado en la atención al manejo de los pacientes con esta enfermedad en el contexto de los sistemas sanitarios, ya que por lo general este trastorno no es diagnosticado porque en la mayoría de las ocasiones cursa asintómicamente.

Una dificultad añadida al infradiagnóstico de la enfermedad es que, hoy en día, no hay ningún fármaco aprobado para tratar la esteatosis hepática no alcohólica. Por lo general, los profesionales sanitarios recomiendan bajar de peso, controlar la alimentación, evitar el consumo de alcohol y aumentar la actividad física. Pero más allá de estas recomendaciones generales, en muchos servicios de salud no existen rutas asistenciales formales para cuidar a los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, y cuando las hay, no suelen estar estandarizadas.

La *European Association for the Study of the Liver (EASL)* *International Liver Foundation (ILF)* y el Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal) han realizado una revisión bibliográfica de los modelos de cuidado para la esteatosis hepática no alcohólica publicados hasta la fecha⁸⁴. Las recomendaciones son las siguientes:

1. Establecer rutas de provisión de cuidados claramente definidas adaptadas a evaluar el estadio de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y el resultado de salud óptimo para el paciente.
2. Desarrollar orientaciones acerca del cribado y análisis mediante test no invasivos.
3. Desarrollar pautas sobre las estrategias de tratamiento para los pacientes, en relación con el estadio de su enfermedad.
4. Plantear acciones para prevenir la progresión de la enfermedad en la atención primaria, para pacientes en los primeros estadios de la enfermedad y que no requieran cuidados hepatológicos especializados.
5. Articular y definir los roles e interacciones entre los proveedores de atención primaria, secundaria y terciaria.

6. Establecer dónde pueden co-localizarse los servicios para la esteatosis hepática no alcohólica y los servicios para el tratamiento de comorbilidades frecuentes.
7. Definir la composición y la estructura del equipo multidisciplinar responsable del manejo de los pacientes.
8. Establecer sistemas efectivos para coordinar e integrar el cuidado a lo largo de todo el sistema sanitario.

Estas recomendaciones están pensadas como un marco de trabajo para ayudar a guiar a los profesionales y a los encargados de diseñar políticas, con el objetivo de mejorar el cuidado ofrecido a las personas con esteatosis hepática no alcohólica; y estas deberían revisarse y actualizarse periódicamente a medida que vamos aprendiendo más acerca de estos modelos de cuidado, incluyendo el efecto sobre los resultados clínicos y la relación coste-eficacia de los diferentes abordajes.

Dada la creciente prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica y el bajo porcentaje de casos diagnosticados, es necesario empezar a reorientarse para garantizar que se pueda proporcionar de forma eficiente y efectiva el cuidado para abordar esta enfermedad progresiva, y reducir sus amplias implicaciones en el ámbito de la salud.

1. **Nachit M**, Kwanten WJ, Thissen JP, Op De Beeck B, Van Gaal L, Vonghia L, et al. Muscle fat content is strongly associated with NASH: A longitudinal study in patients with morbid obesity. *J Hepatol.* 2021 Aug;75(2):292-301. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.037.
2. **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. *Diabetologia.* 2016 Jun;59(6):1121-40. doi: 10.1007/s00125-016-3902-y.
3. **Eslam M**, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
4. **Kim D**, Konyon P, Sandhu KK, Dennis BB, Cheung AC, Ahmed A. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *J Hepatol.* 2021 Dec;75(6):1284-1291. doi:10.1016/j.jhep.2021.07.035.
5. **Byrne CD**, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015 Apr;62(1 Suppl): S47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012. PMID: 25920090.
6. **Angulo P**. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002 Apr 18;346(16):1221-31. doi: 10.1056/NEJMr011775.
7. **Birkenfeld AL**, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology.* 2014 Feb;59(2):713-723. doi: 10.1002/hep.26672.
8. **Younossi ZM**, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology* 2018 Jul;68 (1):349-360. doi: 10.1002/hep.29721.
9. **Kleiner DE**, Makhlof HR. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis.* 2016 May;20(2):293-312. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.011.
10. **Younossi ZM**, Stepanova M, Younossi Y, Golabi P, Mishra A, Rafiq N, Henry L. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut.* 2020 Mar;69(3):564-568. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318813.
11. **Asrani SK**, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019 Jan;70(1):151-171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
12. **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 Dec;40(6), 1387-1395. doi: 10.1002/hep.20466.
13. **Yu EL**, Golshan S, Harlow KE, Angeles JE, Durrelle J, Goyal NP, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity. *J Pediatr.* 2019 Apr;207:64-70. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.021.
14. **Rivera-Andrade A**, Kroker-Lobos MF, Lazo M, Freedman ND, Smith JW, Torres O, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic risk factors in Guatemala: A population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019 Feb;29(2):191-200. doi: 10.1016/j.numecd.2018.10.008.
15. **Campos-Varela I**, Dodge JL, Terrault NA, Brandman D, Price JC. Nonviral liver disease is the leading indication for liver transplant in the United States in persons living with human immunodeficiency virus. *Am J Transplant.* 2021 Sep;21(9):3148-3156. doi: 10.1111/ajt.16569.
16. **Younossi ZM**, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
17. **Cholongitas E**, Pavlopoulou I, Papatheodoridi M, Markakis GE, Bouras E, Haidich AB, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2021;34(3):404-414. doi: 10.20524/aog.2021.0604.
18. **Newsome PN**, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut.* 2018 Jan;67(1):6-19. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314924.
19. **Day CP**, James OF. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology.* 1998 Jun;27(6):1463-6. doi: 10.1002/hep.510270601.
20. **Day CP**, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998 Apr;114(4):842-5. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2.
21. **Xu L**, Nagata N, Ota T. Impact of Glucoraphanin-Mediated Activation of Nrf2 on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with a Focus on Mitochondrial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 25;20(23):5920. doi: 10.3390/ijms20235920.
22. **Tilg H**, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010 Nov;52(5):1836-46. doi: 10.1002/hep.24001.

- 23. Pessayre D**, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatol*. 2005 Jun;42(6):928-40. doi: 10.1016/j.jhep.2005.03.004.
- 24. Wan J**, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, Bonnafous S, Louvet A, Lafdil F, et al. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):130-42. doi: 10.1002/hep.26607.
- 25. Brand MD**, Orr AL, Perevoshchikova IV, Quinlan CL. The role of mitochondrial function and cellular bioenergetics in ageing and disease. *Br J Dermatol*. 2013 Jul;169 Suppl 2(0 2):1-8. doi: 10.1111/bjd.12208.
- 26. Nicolson GL**. Mitochondrial Dysfunction and Chronic Disease: Treatment With Natural Supplements. *Integr Med (Encinitas)*. 2014 Aug;13(4):35-43.
- 27. Lonardo A**, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 28;23(36):6571-6592. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6571.
- 28. Noguero M**, Guardiola A. Enfermedad hepática grasa no alcohólica (I): definición y diagnóstico. *AMF*. 2020; 16(1): 4-12.
- 29. Maurice JB**, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS*. 2017 Jul 17;31(11):1621-1632. doi: 10.1097/QAD.0000000000001504.
- 30. Sanyal AJ**, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al; NASH Clinical Research Network (CRN). Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2021 Oct 21;385(17):1559-1569. doi: 10.1056/NEJMoa2029349.
- 31. Lomonaco R**, Godinez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, et al. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):399-406. doi: 10.2337/dc20-1997.
- 32. Bril F**, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Freckleton M, Chintapalli K, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int*. 2015 Sep;35(9):2139-46. doi: 10.1111/liv.12840.
- 33. Abadía Barnó M**. Retos diagnósticos de la EHMet y su impacto en las PVIH. Ponencia en el Curso: "Esteatosis hepática: aprendiendo con expertos". Grupo de estudio del SIDA-SEIMC. [acceso 5 de enero de 2023]. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/seminarios-vih-esteatosis-hepatica-aprendiendo-con-los-expertos-15062022/#>
- 34. Fedchuk L**, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratzu V; LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Nov;40(10):1209-22. doi: 10.1111/apt.12963.
- 35. Taylor RS**, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1611-1625.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043.
- 36. 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 Apr;45(4):846-54. doi: 10.1002/hep.21496.
- 37. Sterling RK**, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317-25. doi: 10.1002/hep.21178.
- 38. Xiao G**, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017 Nov;66(5):1486-1501. doi: 10.1002/hep.29302.
- 39. McPherson S**, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017 May;112(5):740-751. doi: 10.1038/ajg.2016.453.
- 40. Ampuero J**, Aller R, Gallego-Durán R, Banales J, Crespo J, Vilar-Gomez E, et al. Hepamet Fibrosis Score: a new non-invasive method for NAFLD-related fibrosis screening in clinical practice. *J Hepatol* 2018;68 (Suppl 1):97-98. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(18\)30415-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(18)30415-X).
- 41. Petta S**, Wong VW, Cammà C, Hiriart JB, Wong GL, Vergniol J, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Sep;46(6):617-627. doi: 10.1111/apt.14219. Epub 2017 Jul 27.
- 42. Herrmann E**, de Lédinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional

shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):260-272. doi: 10.1002/hep.29179.

- 43. Ronot M**, Ferraioli G, Müller HP, Friedrich-Rust M, Filice C, Vilgrain V, et al. Comparison of liver stiffness measurements by a 2D-shear wave technique and transient elastography: results from a European prospective multi-centre study. *Eur Radiol*. 2021 Mar;31(3):1578-1587. doi: 10.1007/s00330-020-07212-x.
- 44. 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 Mar;150(3):626-637.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.048.
- 45. Verhaegh P**, Bavalua R, Winkens B, Masclee A, Jonkers D, Koek G. Noninvasive Tests Do Not Accurately Differentiate Nonalcoholic Steatohepatitis From Simple Steatosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;16(6):837-861. doi: 10.1016/j.cgh.2017.08.024.
- 46. Rockey DC**, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009 Mar;49(3):1017-44. doi: 10.1002/hep.22742.
- 47. Romero-Gómez M**, Aller R, Ampuero J, Fernández Rodríguez C, Agustín S, Latorre R, et al. AEEH «Consensus about detection and referral of hidden prevalent liver diseases». *Gastroenterol Hepatol*. 2022 May 13:S0210-5705(22)00137-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2022.04.001.
- 48. 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 Aug;149(2):367-78.e5; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
- 49. Francque SM**, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus JV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep*. 2021 Sep 17;3(5):100322. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100322.
- 50. 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 Aug;149(2):379-88; quiz e15-6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.014. Epub 2015 Apr 25. PMID: 25917783.
- 51. Neuschwander-Tetri BA**, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):956-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4. Erratum in: *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):946. Erratum in: *Lancet*. 2016 Apr 16;387(10028):1618.
- 52. Younossi ZM**, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al; REGENERATE Study Investigators. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Dec 14;394(10215):2184-2196. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7. Erratum in: *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):312. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2336.
- 53. Ratziu V**, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, et al; GOLDEN-505 Investigator Study Group. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016 May;150(5):1147-1159.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.038. Erratum in: *Gastroenterology*. 2017 Jun;152(8):2084. PMID: 26874076.
- 54. Ratziu V**, de Guevara L, Safadi R, Poordad F, Fuster F, Flores-Figueroa J, et al; ARREST investigator study group; Sanyal AJ. Aramchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Nat Med*. 2021 Oct;27(10):1825-1835. doi: 10.1038/s41591-021-01495-3.
- 55. 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 Sep 6;165(5):305-15. doi: 10.7326/M15-1774.
- 56. Sanyal AJ**, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675-85. doi: 10.1056/NEJMoa0907929.
- 57. Alkhoury N**, Feldstein AE. The TONIC trial: a step forward in treating pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1292-5. doi: 10.1002/hep.24767.
- 58. Stanley TL**, Fourman LT, Feldpausch MN, Purdy J, Zheng I, Pan CS, et al. Effects of tesamorelin on non-alcoholic fatty liver disease in HIV: a randomised, double-blind, multicentre trial. *Lancet HIV*. 2019 Dec;6(12):e821-e830. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30338-8.

- 59. Müller TD**, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019 Dec;30:72-130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.
- 60. Tsimihodimos V**, Elisaf M. Effects of incretin-based therapies on renal function. *Eur J Pharmacol.* 2018 Jan 5;818:103-109. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.049.
- 61. 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 Feb 13;387(10019):679-690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
- 62. Pi-Sunyer X**, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
- 63. Wilding JPH**, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
- 64. Newsome PN**, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
- 65. Frías JP**, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
- 66. Heise T**, Mari A, DeVries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ, et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jun;10(6):418-429. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00085-7.
- 67. Gómez Cerezo JM**. Complicaciones de la EHMet: ¿hepáticas o sistémicas? Ponencia en el Curso: "Esteatosis hepática: aprendiendo con expertos". Grupo de estudio del SIDA-SEIMC. [acceso 5 de enero de 2023]. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/seminarios-vih-esteatosis-hepatica-aprendiendo-con-los-expertos-15062022/#>
- 68. Alberti KG**, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- 69. 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 May;61(5):1547-54. doi: 10.1002/hep.27368.
- 70. Mantovani A**, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Tilg H, Byrne CD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies. *Gut.* 2022 Apr;71(4):778-788. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324191.
- 71. Lee CO**, Li HL, Tsoi MF, Cheung CL, Cheung BMY. Association between the liver fat score (LFS) and cardiovascular diseases in the national health and nutrition examination survey 1999-2016. *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):1065-1073. doi: 10.1080/07853890.2021.1943514.
- 72. Hsiao CC**, Teng PH, Wu YJ, Shen YW, Mar GY, Wu FZ. Severe, but not mild to moderate, non-alcoholic fatty liver disease associated with increased risk of subclinical coronary atherosclerosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 May 19;21(1):244. doi: 10.1186/s12872-021-02060-z.
- 73. Park JG**, Jung J, Verma KK, Kang MK, Madamba E, Lopez S, et al. Liver stiffness by magnetic resonance elastography is associated with increased risk of cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 May;53(9):1030-1037. doi: 10.1111/apt.16324.
- 74. Mach F**, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4255.

- 75. Athyros VG**, Boutari C, Stavropoulos K, Anagnostis P, Imprialos KP, Doumas M, et al. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(3):246-253. doi: 10.2174/1570161115666170621082910.
- 76. Mantovani A**, Petracca G, Csermely A, Beatrice G, Bonapace S, Rossi A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals. *Gut*. 2022 Jul 25;gutjnl-2022-327672. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327672. Epub ahead of print.
- 77. Cusi K**, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, Bue-Valleskey JM, Hoogwerf BJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Nov;19(11):1630-1634. doi: 10.1111/dom.12973.
- 78. Budd J**, Cusi K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: What Does the Primary Care Physician Need to Know? *Am J Med*. 2020 May;133(5):536-543. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.01.007.
- 79. Lomonaco R**, Godinez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, et al. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):399-406. doi: 10.2337/dc20-1997.
- 80. Barb D**, Repetto EM, Stokes ME, Shankar SS, Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2021 Nov;29(11):1950-1960. doi: 10.1002/oby.23263.
- 81. Mostaza JM**, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P; en nombre de la Sociedad Española de Arteriosclerosis; Miembros de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Standards for global cardiovascular risk management arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2019 Jul;31 Suppl 1:1-43. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2019.03.004.
- 82. Kanwal F**, Shubrook JH, Adams LA, Pfothenauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2021 Nov;161(5):1657-1669. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.049. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34602251; PMCID: PMC8819923.
- 83. 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 May;28(5):528-562. doi: 10.1016/j.epracc.2022.03.010.
- 84. Lazarus JV**, Anstee QM, Hagström H, Cusi K, Cortez-Pinto H, Mark HE, et al. Defining comprehensive models of care for NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct;18(10):717-729. doi: 10.1038/s41575-021-00477-7.

