

Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico: Carga Creciente, Resultados Adversos y Asociaciones.

Ramesh Kumar, 1; Rajeev Nayan Priyadarshi,² y Utpal Anand,³. *J Clin Transl Hepatol.* Marzo 2020. 28; 8(1): 76–86.

Resumen

La Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) es un trastorno sistémico con una patogénesis multifactorial compleja y manifestaciones clínicas heterogéneas. EHGNA, que una vez se creyó que era una condición inocua, ahora se ha convertido en la causa más común de enfermedad hepática crónica en muchos países del mundo. EHGNA ya es altamente prevalente en la población general, y debido a una creciente incidencia de obesidad y diabetes mellitus, se espera que la incidencia de EHGNA y su impacto en la atención médica mundial aumenten en el futuro. Un subconjunto de pacientes con EHGNA desarrolla enfermedad hepática progresiva que conduce a cirrosis, carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática. EHGNA se ha convertido en una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular en los últimos años. Además, el CHC puede ocurrir en EHGNA incluso en ausencia de cirrosis. En comparación con la población general, EHGNA aumenta el riesgo de mortalidad cardiovascular relacionada con el hígado y por todas las causas. EHGNA se asocia bidireccionalmente con el síndrome metabólico. EHGNA aumenta el riesgo y contribuye al agravamiento de la fisiopatología de la aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica. Además, EHGNA está relacionado con pólipos colorrectales, síndrome de ovario poliquístico, osteoporosis, apnea obstructiva del sueño, accidente cerebrovascular y varias neoplasias malignas extrahepáticas. La resección prolongada del hígado esteatótico se asocia con un mayor riesgo de insuficiencia hepática y mortalidad. Existe una tendencia creciente de cirrosis relacionada con EHGNA que requiere trasplante de hígado, y la recurrencia de EHGNA en tales pacientes es casi universal. Esta revisión discute la creciente carga de EHGNA, sus resultados y las asociaciones adversas con diversas enfermedades.

Palabras clave: EHGNA, NASH, Metabólico, Resultado, Asociación

Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) se caracteriza por la acumulación de grasa en el $\geq 5\%$ de los hepatocitos en ausencia de un consumo significativo de alcohol (<30 g / día para los hombres y <20 g / día para las mujeres) o causas secundarias de esteatosis hepática.¹ Histológicamente, el espectro de EHGNA varía desde esteatosis simple (ES) que en algunos pacientes puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis avanzada, cirrosis y, en última instancia, carcinoma hepatocelular (CHC) e insuficiencia hepática. EHGNA, una vez se creyó que era una condición inocua, se ha convertido en la principal causa de enfermedad hepática crónica en muchos países del mundo.^{2, 3} EHGNA es ahora una pandemia en todo el mundo y su prevalencia ha aumentado considerablemente en las últimas dos décadas.^{4,7}

La epidemiología cambiante de EHGNA en Asia durante las últimas dos décadas está bien documentada.^{4, 6, 7} EHGNA está fuertemente asociado con el síndrome metabólico (SM), cuyos componentes incluyen hipertensión, hiperglucemia, obesidad abdominal y dislipidemia. ⁸ Sin embargo, EHGNA no es simplemente una manifestación hepática de SM, sino más bien una consecuencia y un predecesor del mismo. En comparación con la población general, los pacientes con EHGNA tienen un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular relacionada con el hígado, y por todas las causas. La EHGNA se ha asociado con un gran número de afecciones extrahepáticas, como diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), aterosclerosis, enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad renal crónica (ERC), síndrome de ovario poliquístico (SOP), apnea obstructiva del sueño (AOS), neoplasias malignas extrahepáticas, etc. ^{9, 10} Datos recientes

sugieren que la EHGNA aumenta la susceptibilidad y/o empeora el resultado de la pancreatitis aguda (PA), el accidente cerebrovascular (ACV) y la osteoporosis. 11, 13

Existe una tendencia creciente de pacientes con cirrosis relacionada con NASH que requieren trasplante hepático (TH).^{14, 15} El riesgo de desarrollar enfermedad hepática progresiva y enfermedades extrahepáticas asociadas presenta un desafío para el sistema de salud para desarrollar estrategias efectivas con el fin de prevenir un aumento exponencial de la morbilidad y mortalidad relacionada con ella. Esta revisión se centrará en la creciente carga de EHGNA, sus resultados y asociaciones adversas con diversas enfermedades extrahepáticas; cabe destacar que esta revisión no pretende discutir los aspectos terapéuticos de la EHGNA y sus complicaciones.

Carga mundial y aumento de prevalencia

Según la estimación actual, la prevalencia global de EHGNA entre la población general puede ser tan alta como mil millones.² En un metaanálisis reciente de 86 estudios, que abarca un tamaño de muestra de 8.515.431 de 22 países, la prevalencia de EHGNA en la población general fue del 25,24%, con las tasas de prevalencia más altas en Oriente Medio y América del Sur. ⁵ Ese metaanálisis también demostró un aumento de la prevalencia de EHGNA, del 15% en 2005 al 25% en 2010, y tasas de prevalencia comparables entre Occidente y Oriente.

Los datos de las Encuestas Nacionales de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) recopilados de 1988 a 2008 muestran que la prevalencia de EHGNA se ha duplicado en los Estados Unidos durante ese período de tiempo. De 1988 a 1994, EHGNA representó 46,8% de los casos de enfermedad hepática crónica; De 1994 a 2004, su prevalencia aumentó aún más a 62,84%, y luego a 75,1% de 2005 a 2008.¹⁶ EHGNA ya no es una enfermedad confinada al mundo occidental, ya que estudios de China, Corea, Taiwán, Japón e India también han encontrado una alta prevalencia comunitaria de EHGNA, que oscila entre 15 y 49,8% ^{5,17} (Tabla 1). Las proyecciones actuales de EE.UU. utilizando un modelo de Markov indican un aumento del 21% en EHGNA de 2015 a 2030, lo que lleva a una prevalencia general del 33,5% para 2030. El aumento proyectado en la prevalencia de NASH es del 63%, lo que causará un aumento del 168% en el número de pacientes con cirrosis descompensada, y un aumento del 137% en el número de pacientes que desarrollan CHC para 2030.¹⁸ Por lo tanto, con las crecientes tasas de prevalencia de EHGNA que afectan tanto a adultos como a niños, es probable que surja como la principal causa de enfermedad hepática en etapa terminal en los próximos años.

La obesidad y la DMT2 son factores de riesgo importantes para EHGNA. La prevalencia de EHGNA es de alrededor del 50-90% en sujetos obesos. ¹⁹ La prevalencia de EHGNA en pacientes con DMT2 es del 59,67% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 54.31–64.92%) según un metaanálisis de 24 estudios. ²⁰ La creciente epidemia de obesidad y DMT2 ha incrementado la prevalencia de EHGNA en todo el mundo.^{19, 23} Además, la obesidad y la DMT2 también aumentan el riesgo de progresión de EHGNA a NASH, cirrosis y CHC. ²²⁻²³ En Asia, EHGNA puede ocurrir en sujetos delgados con obesidad central, lo que puede deberse en parte a una mayor actividad metabólica de la grasa visceral y predisposición genética, como el polimorfismo 3 (PNPLA3) que contiene el dominio fosfolipasa similar a la patatina. ^{24, 25} Vale la pena señalar que una amplia variación en la presentación clínica y la sensibilidad de las herramientas de diagnóstico, complican el mismo en EHGNA, lo que a menudo conduce a una subestimación de la carga real de la enfermedad.

Progresión de EHGNA

El curso natural de la progresión de la enfermedad hepática en EHGNA aún no está completamente definido. Un subconjunto de tales pacientes desarrolla enfermedad hepática progresiva que conduce a NASH, cirrosis, CHC e insuficiencia hepática (Fig.1). Aunque los primeros estudios en la década de 1990 sugirieron que la ES no progresa a NASH o cirrosis, estudios posteriores con biopsias hepáticas pareadas han demostrado que la ES es más progresiva de lo que se creía originalmente. ^{26, 28} Además de los componentes del SM, los polimorfismos genéticos, como el gen PNPLA3 I148M y las variantes del gen E6K del miembro 2 de la superfamilia transmembrana, tienen un impacto significativo en la susceptibilidad

y progresión de NAFLD. 25 La identificación de tales variantes puede ayudar a identificar a los pacientes con NAFLD con mayor riesgo de progresión de la enfermedad hepática y CHC.

Progresión de ES y NASH

Los estudios prospectivos han revelado la progresión de ES a NASH en 23-44% de los pacientes durante un período de 26 meses a 6,6 años. 7, 28 En un metanálisis de 11 estudios que incluyeron 411 pacientes con biopsia hepática pareada realizada con al menos 1 año de diferencia, la progresión de la fibrosis hepática ocurrió no solo en pacientes con NASH sino también en pacientes con hígado graso no alcohólico (EHNA), definido como ES solo o asociado con inflamación leve. Una etapa de la progresión de la fibrosis ocurrió durante 14,3 años en pacientes con EHNA (IC 95%: 9,1–50,0 años) y 7,1 años entre pacientes con NASH (IC 95%: 4,8–14,3 años). 29 Una tasa muy lenta de progresión del ES puede explicar en parte la discrepancia entre los estudios clínicos e histológicos, ya que estos pacientes pueden morir por otras causas antes de desarrollar enfermedad hepática avanzada. En una revisión sistemática de 10 estudios, Argo *et al.* han encontrado que el 37,6% de 221 pacientes con NASH tenían fibrosis progresiva durante un intervalo de seguimiento medio de 5,3 años. 30 Un metaanálisis reciente también reveló la aparición de progresión de la fibrosis en el 41% de los pacientes con EHNA, con un 20% de ellos **identificados como progresores rápidos**. 5 Otro estudio ha revelado una rápida progresión de la fibrosis en un tercio de los pacientes con NASH que tenían cualquier etapa de progresión de la fibrosis. 31 En resumen, los estudios que utilizan biopsias hepáticas pareadas sugieren que aproximadamente el 23-44% de los pacientes con ES progresan a NASH y el 37-41% de los pacientes con NASH desarrollan fibrosis progresiva.

Tabla 1.

Estudios recientes de prevalencia poblacional sobre NAFLD, basados en ultrasonografía.

Estudiar	País/región	Año publicación	de	Población examinada, <i>n</i>	NAFLD detectado, <i>n</i> (%)
Kim <i>et al.</i> 56	Estados Unidos	2013		12317	4188 (34.00%)
Caballería <i>etal.</i> 111	España	2010		766	198 (25.80%)
Suomela <i>et al.</i> 112	Finlandia	2015		1621	246 (15.20%)
van der Voort <i>et al.</i> 95	Países Bajos	2014		2292	779 (34.00%)
Ruhl <i>et al.</i> 113	Estados Unidos	2013		12232	2446 (20.00%)
Shen <i>et al.</i> 114	Taiwán	2014		6511	1769 (27.17%)
Younossi <i>et al.</i> 115	Estados Unidos	2013		6709	1448 (22.00%)
Chang <i>et al.</i> 116	Corea del Sur	2013		43166	11652 (26.99%)
Cai <i>et al.</i> 117	China	2013		10605	3906 (36.83%)
Dassanayake <i>et al.</i> 118	Sri Lanka	2009		2985	974 (32.63%)
Kim <i>et al.</i> 65	Corea del Sur	2012		4023	1617 (40.20%)
Chalmers <i>et al.</i> 17	India	2019		2158	1075 (49.8%)

Abreviatura: NAFLD, Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico.

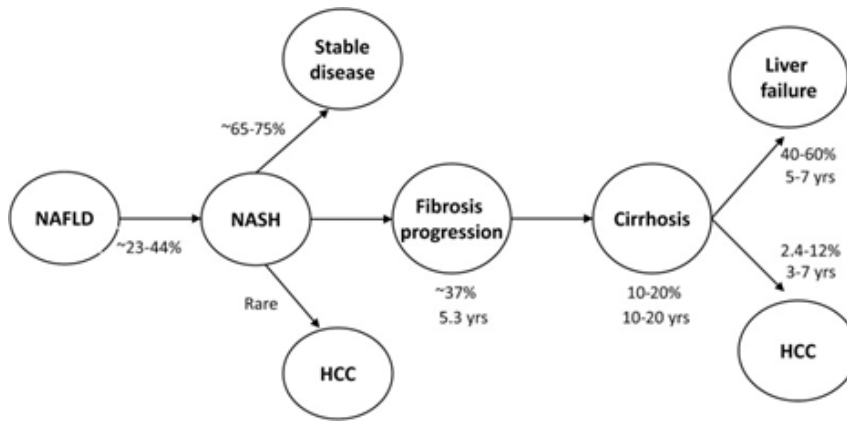


Fig. 1

Progresión de la enfermedad hepática en pacientes con NAFLD

Datos adaptados de referencias: 9,27,28,30 y 40

Abreviaturas: CHC, carcinoma hepatocelular; NAFL: hígado graso no alcohólico; NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

NASH - Cirrosis criptogénica

El estudio clínico-histológico ha revelado cirrosis silenciosa en el 10% (8/80) de los pacientes con hígado graso no alcohólico con enzimas hepáticas normales. 32 Alrededor del 9-25% de los pacientes con NASH progresan a cirrosis durante un período de 10-20 años. En un estudio reciente, los investigadores franceses identificaron a 125,052 pacientes con EHGNA / NASH de la Base de Datos Nacional Francesa sobre Atención Hospitalaria, de los cuales 1.2%, 6.3% y 0.9% fueron diagnosticados con cirrosis compensada, cirrosis descompensada y CHC, respectivamente. Durante 7 años de seguimiento, el 5,6% de los pacientes con EHGNA /NASH progresaron a cirrosis y el 27,5% de los pacientes con cirrosis compensada desarrollaron descompensación. 33 Powell *et al.* 34 han sugerido que la NASH debe ser reconocida como una causa potencial de cirrosis criptogénica (CC).

Muchos de los pacientes con CC tienen características de SM en proporciones variables. 35, 36 Sin embargo, los estudios de biopsia con aguja no han podido demostrar las características histológicas de la NASH en pacientes con CC. Parece que las características de NASH generalmente retroceden simultáneamente con la progresión de la fibrosis. 34, 35 A diferencia de los estudios basados en muestras de biopsia con aguja, los explantes de pacientes con CC sometidos a LT han revelado esteatosis (80%) y balonamiento (70%) en una proporción significativa. 37 Un estudio de la India que evaluó los explantes de pacientes con CC reveló que la EHNA era la etiología en el 63% de los pacientes. 38 Otro estudio de explantes de CC reveló que NASH era la etiología más común (33%). 34 Además, la recurrencia de la esteatosis en el aloinjerto de los pacientes con CC es notablemente alta (100% en 5 años). 39 Por lo tanto, los casos de NASH-cirrosis parecen constituir una proporción significativa de pacientes previamente etiquetados como CC.

EHGNA y CHC

El CHC es la segunda causa principal de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo. EHGNA se ha convertido en una de las principales causas de CHC en los últimos años. Múltiples factores de riesgo, como los componentes del SM, el origen étnico y la siderosis hepática, parecen tener un efecto incremental sobre el riesgo de desarrollar CHC entre los pacientes con EHGNA. La incidencia acumulada de CHC en pacientes con cirrosis relacionada con NASH es bastante alta, oscilando entre el 2,4% durante 7 años y el

12,8% durante 3 años. 40 Sin embargo, de manera alarmante, el CHC puede *desarrollarse de novo* en pacientes con NASH en ausencia de cirrosis. 41-42 Kawada *et al.* 43, en un estudio de 1.168 pacientes con CHC sometidos a resección hepática, encontraron NASH como etiología del CHC en 8 pacientes, 6 de los cuales (75 %) tenían NASH no cirrótica. Del mismo modo, Takuma *et al.* 44 informaron que 7 de sus 11 (65%) pacientes estudiados con CHC relacionado con NASH tenían hígado no cirrótico. En una revisión de 94 casos publicados de CHC relacionado con NASH, se encontró que los pacientes eran predominantemente hombres de edad avanzada, con un 26% con hígado no cirrótico y la mayoría (69%) con CHC grande (tamaño medio 3.5 cm) y multifocal. 44

Varios informes han confirmado la creciente carga del CHC relacionado con EHGNA en todo el mundo. Un reciente estudio de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (conocido como SEER) basado en la gran población ha demostrado un aumento anual del 9% en el CHC relacionado con EHGNA entre 2004 y 2009. 45 Dyson *et al.* 46 observaron un aumento de casi 10 veces en los casos de CHC relacionados con EHGNA en el Reino Unido de 2000 a 2010. Otro estudio de un área endémica de hepatitis B en Corea también ha demostrado una proporción creciente de casos de CHC relacionados con EHGNA a lo largo del tiempo. 47 Además, los pacientes con CHC relacionado con EHGNA tuvieron un tiempo de supervivencia más corto, más eventos cardiovasculares y más mortalidad relacionada con el cáncer que los pacientes sin EHGNA. 48 En un estudio realizado en Alemania, en el que se analizaron retrospectivamente 1.119 pacientes con CHC tratados en un período de 11 años, la supervivencia global entre los pacientes con CHC relacionado con la NASH ($n = 45$) fue menor en comparación con aquellos con CHC de otras etiologías. 49 Sin embargo, parece que la peor historia natural en tales pacientes no está relacionada con un comportamiento más agresivo de EHGNA - HCC, sino principalmente con la detección en una etapa posterior.

Resultados a largo plazo

Múltiples estudios han encontrado que la mortalidad general en pacientes con EHGNA es mayor que en individuos emparejados de una población sana. 50, 55 Un estudio de cohorte basado en la comunidad con una duración media de seguimiento de 7,6 años encontró que la mortalidad en pacientes con EHGNA fue significativamente mayor que en la población general (razón de mortalidad estandarizada de 1,34; IC 95%: 1,003–1,76). La muerte se debió más comúnmente a neoplasias malignas y ECV. 50 Utilizando el tercer conjunto de datos de NHANES, Ong *et al.* 51 encontraron que la EHGNA se asoció con una mayor mortalidad general (cociente de riesgos instantáneos [CRI]: 1,038; IC 95%: 1,036–1,041) y relacionada con el hígado (CRI: 9,32; IC 95%: 9,21–9,43) en comparación con la población de referencia. En ambos estudios, la enfermedad hepática fue la tercera causa principal de muerte entre los sujetos con EHGNA.

Dos estudios longitudinales recientes han encontrado uniformemente que el estadio de la fibrosis hepática, independientemente de la gravedad de la necrosis e inflamación hepática, se asocia de forma independiente con la mortalidad general y específica de la enfermedad en pacientes con EHGNA. 50, 53 En un estudio en el que participaron 619 pacientes con hígado graso no alcohólico con una mediana de seguimiento de 12,6 años, el riesgo de muerte o LT ($n = 193$) aumentó progresivamente con el aumento de los estadios de fibrosis (CRI para el estadio 1: 1,88, estadio 2: 2,89, estadio 3: 3,76 y estadio 4: 10,9). Los pacientes con fibrosis, independientemente de la NASH, tuvieron tiempos de supervivencia más cortos que los pacientes sin fibrosis. 50 Otro estudio longitudinal con un seguimiento medio de 26,4 años encontró que los pacientes con EHGNA ($n = 229$) tenían una mayor mortalidad en comparación con la población de referencia (CRI: 1,29; IC 95%: 1,04–1,59) y las ECV constituían la causa más común de muerte. La mortalidad general no aumentó en los pacientes con NASH y fibrosis leve, mientras que los pacientes con fibrosis en estadio >2, independientemente de la NASH, tuvieron un aumento de la mortalidad (CRI: 3,3; IC 95%: 2,27–4,76, $p < 0,001$). 53

En un metanálisis de siete estudios con seguimiento de 7,3 a 24 años, la mortalidad hepática fue mayor en los pacientes con NASH en comparación con aquellos con ES (OR: 5,71; IC 95%: 2,31–14,13). 54 Kim *et al.* 56, en un gran estudio prospectivo de cohorte de 11.154 participantes adultos estadounidenses de la población NHANES, se encontró que la EHGNA en sí misma no aumentaba el riesgo de mortalidad. Sin embargo, la fibrosis avanzada, determinada por marcadores de fibrosis no invasiva, predijo significativamente la mortalidad, principalmente por causas de ECV, independientemente de otros factores conocidos. En una revisión sistemática y metanálisis de cinco estudios que incluyeron 1.495 pacientes con

EHGNA con 17.452 pacientes-año de seguimiento, Dulai *et al.* 57 encontraron un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas con el aumento en la etapa de fibrosis, y tal riesgo fue más pronunciado con respecto a la mortalidad relacionada con el hígado.

Parece que las etapas más altas de la fibrosis hepática son un fuerte determinante de la mortalidad por todas las causas en la EHGNA, muy probablemente debido al efecto pronunciado sobre la mortalidad relacionada con el hígado, mientras que las ECV representan una mayor proporción de mortalidad en las etapas inferiores de la fibrosis. Por lo tanto, en comparación con la población general, EHGNA aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el hígado, mortalidad cardiovascular y por todas las causas, y el impacto de EHGNA en la mortalidad parece diferir según su gravedad (Tabla 2). La disparidad en las estimaciones del riesgo entre los estudios podría atribuirse a las variaciones en las características de las poblaciones de estudio o el seguimiento.

Tabla 2.

Estudios longitudinales basados en la comunidad que determinan la mortalidad por todas las causas y por causas específicas en pacientes con NAFLD

Estudio, año	Población	Seguimiento	Método diagnóstico	Resultados
Adams <i>et al.</i> 119, 2005	420 pacientes comunitarios con NAFLD en EE.UU.	7,6 años	Histología ecografía	Los pacientes con hígado graso no alcohólico tuvieron tasas más altas de mortalidad por todas las causas, ECV y relacionada con el hígado que la población general emparejada (razón de mortalidad estandarizada: β 1,34; IC 95 %: 1,003–1,76)
Ekstedt <i>et al.</i> 58 2006	129 pacientes suecos con NAFLD comprobado por biopsia	13,7 años	Histología	La mortalidad no aumentó en pacientes con esteatosis simple, pero los pacientes con NASH tuvieron tasas más altas de mortalidad por todas las causas (~2 veces), cardiovascular (~2 veces) y relacionada con el hígado (~10 veces) que la población de referencia emparejada
Rafiq <i>et al.</i> 121, 2009	173 pacientes estadounidenses con EHGNA comprobada por biopsia	13 años	Histología	La mortalidad por todas las causas no difirió entre los subtipos de EHGNA D, pero la mortalidad relacionada con el hígado fue mayor en los pacientes con NASH. Las causas más comunes de mortalidad fueron ECV, neoplasias malignas y complicaciones relacionadas con el hígado
Söderberg <i>et al.</i> 52, 2010	256 sujetos suecos con enzimas hepáticas elevadas, incluyendo 118 EHGNA comprobada por biopsia	28 años	Histología	El 40% de los 118 sujetos con EHGNA murieron durante el seguimiento. En comparación con la población sueca emparejada, los sujetos con EHGNA exhibieron un aumento del 69% en la mortalidad, más aún con NASH (86%)
Ekstedt <i>et al.</i> 53, 2015	229 pacientes suecos con hígado graso no alcohólico comprobado por biopsia	26,4 \pm 5,6 años	Histología	Los pacientes con EHGNA han aumentado la mortalidad por todas las causas (CRI: 1,29, IC 95 %: 1,04–1,59), con un alto riesgo de muerte por ECV y enfermedad

Estudio, año	Población	Seguimiento	Método diagnóstico	Resultados
Jepsen <i>et al.</i> 38, 2003	7.372 pacientes daneses con hígado graso, incluyendo 1.800 pacientes con EHGNA	6,2 años	Ultrasonido y enzimas hepáticas	relacionada con el hígado. La etapa de fibrosis en lugar de la presencia de NASH predice la mortalidad Los pacientes con EHGNA tuvieron tasas más altas de mortalidad por todas las causas (2,6 veces), cardiovascular (2,1 veces) y relacionada con el hígado (19,7 veces) que la población general
Haring <i>et al.</i> 120, 2009	4.160 cohortes comunitarias de sujetos adultos alemanes	7,3 años	Ultrasonido	La EHGNA se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y por ECV en los hombres (CRI: 6,2, IC 95 %: 1,2–31,6)
Zhou <i>et al.</i> 55, 2012	3.543 estudios de cohorte basados en la comunidad de sujetos adultos chinos	4 años	Ultrasonido	Los pacientes con EHGNA tuvieron tasas ~3 veces más altas de mortalidad por todas las causas y ECV que aquellos sin EHGNA
Kim <i>et al.</i> 56, 2013	11,154 participantes adultos de EE.UU., incluyendo 34.0% EHGNA del Tercer NHANES-1988-94.	14,5 años	Ultrasonido y marcadores no invasivos de fibrosis hepática	EHGNA con fibrosis avanzada, no EHGNA en general, se asocia con un aumento de la mortalidad independiente de otros factores conocidos
Zeb <i>et al.</i> 122, 2016	4.119 sujetos adultos de EE.UU., incluyendo 728 EHGNA, sin ECV al inicio del estudio	Mediana 7.6 años	Tomografía computarizada	En general se reportaron 253 muertes, incluidos 40 sujetos con EHGNA. La EHGNA se asoció de forma independiente con la ECV incidente y el evento por todas las causas (CRI: 1,42; IC 95 %: 1,00–2,03)

Abreviaturas: ECV, Enfermedad Cardiovascular; NAFLD: Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico; NASH: Esteatohepatitis No Alcohólica

Asociación extrahepática de EHGNA

La EHGNA está estrechamente asociada con varias enfermedades extrahepáticas, como DMT2, ECV, neoplasia maligna, ERC, AOS y SOP (Fig. 2). Estas asociaciones no representan realmente manifestaciones extrahepáticas de EHGNA. Sin embargo, las implicaciones de dicha asociación pueden influir en la evaluación clínica y las decisiones de tratamiento en pacientes con EHGNA. Aunque estas asociaciones pueden ser el resultado de factores de riesgo comunes, existen líneas de evidencia que sugieren que EHGNA está asociada con muchos de estos diagnósticos, independientemente de los factores de riesgo tradicionales, como los componentes del SM. Además, para algunas de las enfermedades, la asociación parece ser bidireccional. Por lo tanto, la gravedad de EHGNA puede influir en la gravedad de la enfermedad asociada y viceversa. Del mismo modo, el manejo de una condición puede influir en el manejo de la asociación de patologías.

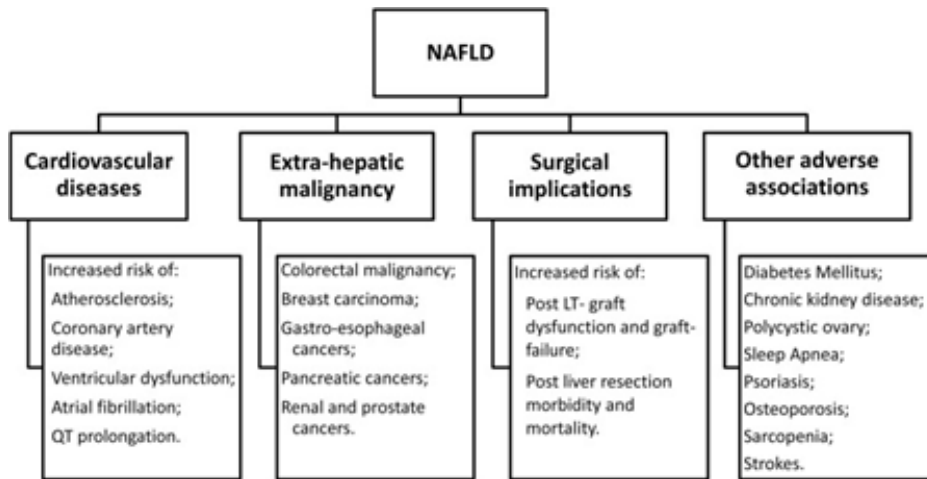


Fig. 2 Asociación de EHGNA con enfermedades cardiovasculares, neoplasia maligna extrahepática, complicaciones quirúrgicas y varias otras enfermedades.

Abreviaturas: LT, transplante hepático, EHGNA: Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico.

DMT2

La asociación entre EHGNA y T2DM es compleja y bidireccional. EHGNA no es sólo una consecuencia, sino también una causa de la DMT2. EHGNA se asocia con un mayor riesgo de desarrollar DM después del ajuste por varios factores de confusión metabólicos. 54, 58, 59 Dos grandes metanálisis han confirmado la asociación entre EHGNA y DMT2 incidente. 54 En un estudio prospectivo de 129 pacientes con EHGNA comprobada por biopsia, el 78% desarrolló DMT2 (58%) o intolerancia a la glucosa (20%) durante los 13,7 años de seguimiento. 58 Además, el riesgo de DMT2 incidente fue tres veces mayor entre los pacientes con NASH en comparación con aquellos con ES. Además, la DMT2 aumenta el riesgo de progresión de NAFLD a NASH, cirrosis y CHC. 23

Debido a la resistencia sistémica a la insulina (RI), la EHGNA empeora el control glicémico en pacientes con DMT2. En sujetos diabéticos, EHGNA aumenta el riesgo de mortalidad por todas las causas en 2.2 veces en comparación con aquellos sin EHGNA. 60 EHGNA y DMT2 interactúan negativamente para aumentar el riesgo de aterosclerosis, ERC y retinopatía. 23 La evidencia sustancial vincula la EHGNA con un mayor riesgo de desarrollar ECV y complicaciones arrítmicas en pacientes con DM 61 Por lo tanto, la coexistencia de EHGNA y DM aumenta el riesgo de desarrollar no solo las formas más graves de EHGNA, sino también las complicaciones vasculares de la DM y la mortalidad por todas las causas.

ECV

Varios estudios han demostrado inequívocamente una fuerte asociación entre NAFLD y un mayor riesgo de ECV. La EHGNA se ha relacionado con un aumento de los biomarcadores de disfunción endotelial 62, un aumento del grosor íntima-media de la arteria carótida 63, un aumento de la rigidez arterial 64, la calcificación de la arteria coronaria 65 y una alteración de la vasodilatación mediada por flujo. 66 Un metaanálisis reciente de 27 estudios apoyó la asociación de EHGNA con marcadores de aterosclerosis subclínica independientes de los factores de riesgo tradicionales de ECV y SM. 67 Además, la persistencia y progresión de EHGNA se asocia con un mayor riesgo y progresión de aterosclerosis carotídea subclínica, en un estudio que compara con sujetos sin EHGNA y aquellos con regresión de EHGNA. 68

La dislipidemia ampliamente prevalente en pacientes con EHGNA es altamente aterogénica, caracterizada por hipertrigliceridemia, altos niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y bajos niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, todos los cuales son factores de riesgo clave para la

ECV. 69 Los estudios en pacientes con EHGNA han mostrado morfología ventricular izquierda anormal y disfunción diastólica en comparación con los controles. 70,71 Varios factores han sido implicados en la causalidad de la disfunción ventricular izquierda en EHGNA, incluyendo el crecimiento de miocitos inducida por hiperinsulinemia y fibrosis intersticial, alteración en el metabolismo miocárdico de ácidos grasos, regulación positiva de la angiotensina II (una neurohormona), disminución de la reserva de perfusión miocárdica y aumento de la rigidez aórtica.

EHGNA también se asocia con un mayor riesgo de fibrilación auricular. 72 EHGNA así como también se la asocia a la prolongación del intervalo QT. 73 En particular, la duración del intervalo QT es un predictor de muerte por ECV en la población general y un intervalo QT prolongado, aumenta el riesgo de arritmias cardíacas y muerte cardíaca súbita. 74

EHGNA contribuye al estado protrombótico al aumentar los niveles plasmáticos del inhibidor del activador del plasminógeno 1, cuyos niveles elevados están relacionados con un mayor riesgo de infarto de miocardio. 75 En un estudio prospectivo reciente entre pacientes con indicación clínica de angiografía coronaria ($n = 612$), la presencia de EHGNA se asoció con la gravedad de la estenosis de la arteria coronaria y la necesidad de intervención coronaria. 76 En un gran metanálisis de 164.494 participantes de 21 estudios transversales y 13 estudios de cohortes, la EHGNA se asoció con un mayor riesgo de ECV incidente (CRI: 1,37; IC 95 %: 1,10–1,72) y prevalente (OR: 1,81; IC 95 %: 1,23–2,66), pero no con mortalidad por ECV. 77 Sin embargo, hubo una marcada heterogeneidad entre los estudios y una definición no uniforme de variables importantes, incluida la DM, que podrían haber afectado los resultados de la mortalidad. Además, otro metanálisis de 40 estudios que evaluaron la historia natural de EHGNA reveló que los pacientes con EHGNA, independientemente de ES o NASH, tenían un riesgo considerablemente mayor de mortalidad por ECV que la población de control. 54

Muchos estudios prospectivos han demostrado que la muerte relacionada con las ECV ocurre en mayor proporción que la muerte relacionada con el daño hígado entre los pacientes con EHGNA. 50,51 Un metaanálisis de un total de 16 estudios observacionales con 34.043 individuos adultos, incluyendo 36,3% EHGNA y aproximadamente 2.600 resultados de ECV durante un período medio de 6,9 años, reveló que EHGNA se asocia significativamente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales (OR: 1,64). Sin embargo, el diseño observacional de los estudios incluidos no prueba que la EHGNA cause ECV. 78 Por lo tanto, parece haber pocas dudas de que la EHGNA se asocia con una mayor incidencia y prevalencia de ECV, algunas controversias rodean en cuanto a si la EHGNA por sí sola se asocia con una mayor mortalidad por ECV. Además, si la asociación entre EHGNA y ECV se debe a los factores de riesgo compartidos o EHGNA en sí confiere un riesgo adicional, lo cual es objeto de un escrutinio más extenso.

Neoplasia Maligna Extrahepática

EHGNA se ha asociado con varias neoplasias malignas extrahepáticas. La neoplasia maligna es una de las principales causas de muerte en pacientes con EHGNA. 50,51,54 En un metanálisis de siete estudios longitudinales con seguimiento que varió de 7,3 a 24 años, la neoplasia maligna fue la causa más común (28%) de muerte en EHGNA. 54 En un estudio longitudinal reciente que comprende una cohorte comunitaria de 4.722 EHGNA y 14.441 sujetos de control emparejados por edad y sexo, ocurrieron 2.224 cánceres incidentes durante un seguimiento medio de 8 años y EHGNA se asoció con un riesgo 90% mayor de desarrollar cánceres. 79 El mayor aumento en el riesgo se observó para el CHC, seguido del cáncer uterino, gástrico, pancreático y de colon. Además, la asociación entre la obesidad y el riesgo de cáncer fue pequeña en ausencia de EHGNA, lo que sugiere que EHGNA puede potenciar la relación obesidad-cáncer. 79

En un estudio de cohorte de 129 pacientes con EHGNA comprobada por biopsia, el 5,6% de los pacientes con NASH murieron debido a una neoplasia maligna extrahepática durante un seguimiento medio de 13,7 años. 58 Varios estudios han encontrado una mayor prevalencia de neoplasia colorrectal en pacientes con EHGNA en comparación con pacientes sin EHGNA. 80,82 Un gran estudio de cohorte ($n = 5517$) de Corea encontró un aumento de dos veces en la aparición de adenoma colorrectal y un aumento de tres veces en el riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con EHGNA en comparación con los controles. 80. Otro estudio reveló que entre la población con EHGNA, los pacientes con NASH tienen una mayor prevalencia de

adenomas (51,0% vs. 25,6%) y neoplasias avanzadas (34,7% vs. 14,0%) que aquellos con ES. Además, la NASH se asoció significativamente con un riesgo de adenomas y neoplasias avanzadas después de ajustar por factores demográficos y metabólicos. 81

En un estudio de cohorte retrospectivo en 1.522 sujetos que se sometieron a dos colonoscopias consecutivas entre 2003 y 2010, EHGNA fue un factor de riesgo independiente (OR: 1,45; IC 95%: 1,07–1,98) para la formación de adenoma después de una colonoscopia basal negativa. 82 El grupo de adenoma tuvo una mayor prevalencia de EHGNA que el grupo sin adenoma (55,6% vs. 38,8%; $p < 0,05$). Los pacientes con EHGNA tienen más probabilidades de tener múltiples pólipos localizados con mayor frecuencia en el hemicolon derecho. En un estudio de casos y controles, se encontró que EHGNA tiene una asociación significativa con el cáncer de mama. 83 También se ha encontrado que EHGNA está asociada con malignidad del esófago, estómago, páncreas, riñón y próstata. 9,54,79 Sin embargo, la presencia concurrente de características del SM y la escasez de datos disponibles limitan sacar conclusiones definitivas sobre el papel causal de la EHGNA en dicha asociación.

ERC

El vínculo entre EHGNA y ERC ha atraído considerable atención durante los últimos tiempos. Varios estudios han sugerido que EHGNA puede acelerar el desarrollo y la progresión de la ERC independientemente de los factores de riesgo tradicionales. 10,84,85 Un metaanálisis reciente, que incluyó cerca de 64.000 sujetos, encontró que EHGNA se asoció con un aumento de aproximadamente 2 veces en el riesgo de ERC prevalente (OR: 2.12; IC 95%: 1.69-2.66) e incidente (HR: 1.79; IC 95%: 1.65-1.95). 81 Además, la EHGNA histológicamente grave se correlaciona más positivamente con la ERC. Tanto la NASH como EHGNA con fibrosis avanzada, se asocian con una mayor prevalencia (OR: 2,53 para la NASH, OR: 5,20 para la fibrosis avanzada) y la incidencia de ERC (CRI: 2,12 para la NASH, HR: 3,29 para la fibrosis avanzada), en comparación con aquellos con ES. 84

En un gran estudio longitudinal, se encontró que EHGNA se asoció con una disminución de la función renal en pacientes con ERC independientemente de los factores de riesgo tradicionales, y la asociación fue más fuerte en pacientes con EHGNA avanzada. 85 La base fisiopatológica del vínculo entre ambos parece ser multifactorial. El medio proinflamatorio en EHGNA junto con IR, dislipidemia, estrés oxidativo, hipertensión y el sistema renina-angiotensina activado, puede acelerar el desarrollo y la progresión de la ERC. En comparación con otras etiologías de cirrosis, el riesgo de ERC y la necesidad de trasplante hepático-renal simultáneo son mayores en pacientes con cirrosis relacionada con NASH. 86 Además, la ERC puede agravar la EHGNA a través de toxinas urémicas, **disbiosis intestinal**, **alteración de la función de barrera intestinal** y alteraciones en el metabolismo de los glucocorticoides. 87 Curiosamente, hay evidencia que sugiere que en pacientes con NASH, la mejora en la histología hepática por modificación del estilo de vida conduce a una mejor función renal. [85](#)

SOP

El SOP es uno de los trastornos endocrinos más comunes en las mujeres durante las edades reproductivas. Se asocia con una gran cantidad de consecuencias metabólicas, que incluyen intolerancia a la glucosa, dislipidemia y EHGNA. Varios estudios han encontrado consistentemente que la prevalencia y la gravedad de EHGNA aumentan notablemente en mujeres con SOP, independientemente de las características coexistentes del SM. 88 Una revisión sistemática reciente y un metanálisis de 17 estudios han revelado que los pacientes con SOP ($n = 2.734$) tienen una mayor prevalencia de EHGNA (OR: 2,54, IC 95% 2,19-2,95) y la presencia de EHGNA entre ellos se asocia con hiperandrogenismo, además de RI y adiposidad. 89 Se estima que la prevalencia de EHGNA entre las mujeres con SOP varía del 15% al 55%, mientras que entre las mujeres en edad reproductiva con EHGNA, la prevalencia del SOP es tan alta como el 71%. 90

AOS

La AOS está fuertemente asociada con EHGNA independientemente de los factores de riesgo tradicionales. En un metanálisis de más de 2,000 sujetos de 18 estudios, la AOS se asoció con un mayor riesgo de EHGNA (OR: 2.99), NASH (OR: 2.37) y fibrosis avanzada (OR: 2.30). 91 Esta asociación está relacionada con el grado de hipoxemia nocturna causada por la obstrucción repetitiva de las vías respiratorias superiores durante el sueño. La hipoxia intermitente puede provocar estrés oxidativo, RI, metabolismo anormal de los lípidos, sobreactivación del sistema nervioso simpático, inflamación y disfunción mitocondrial, cada uno de los cuales desempeña un papel importante en el desarrollo y la progresión de EHGNA. 92 La hipoxia intermitente activa factores inducibles por hipoxia, lo que conduce a una mayor síntesis de grasa hepática, a un aumento de inflamación hepática y fibrosis. La hipoxia crónica intermitente en sujetos con obesidad mórbida contribuye a la gravedad de la necroinflamación hepática y la fibrosis independiente de la adiposidad. 93 Además, la EHGNA en pacientes con AOS se asocia con mayores riesgos de ECV. Minville *et al.* 94 han demostrado recientemente que en pacientes con AOS, la esteatosis hepática se asoció independientemente con disfunción endotelial después del ajuste por factores de confusión. Por lo tanto, entre los pacientes obesos con AOS, se debe considerar la detección de la presencia de EHGNA subyacente y la posterior monitorización de la progresión de la misma. En pacientes con EHGNA, el tratamiento de la AOS con presión positiva continua en las vías respiratorias puede afectar los resultados de futuras ECV.

Psoriasis

EHGNA es altamente prevalente en pacientes con psoriasis. En un gran estudio prospectivo de cohortes basado en la población de 2.292 sujetos con 118 (5,1%) pacientes con psoriasis, la prevalencia de EHGNA fue mayor entre aquellos con psoriasis (46,2% vs. 33,3%) incluso después del ajuste por factores de riesgo importantes. 85 La prevalencia de NASH en pacientes con psoriasis es mucho mayor (22%) que en la población general (2-6%). Además, los datos también sugieren que la presencia de EHGNA puede aumentar la gravedad de la psoriasis. 96,97 Se necesitan estudios futuros para evaluar si existe una relación causal entre EHGNA y psoriasis.

Osteoporosis

Varios estudios han demostrado que los pacientes con EHGNA tienen una densidad mineral ósea más baja en comparación con los sujetos sin EHGNA. 98 En un estudio realizado en China, la EHGNA se asoció de forma independiente con un aumento ~2,5 veces mayor de las probabilidades de fracturas osteoporóticas entre los hombres. 99 Un metaanálisis reciente de seis estudios ha revelado que los niños obesos con EHGNA son más susceptibles a la osteoporosis que los niños con obesidad solamente. 13 La contribución potencial de EHGNA al desarrollo de osteoporosis merece más estudios. Los procesos inflamatorios crónicos, la deficiencia de vitamina D, las alteraciones del eje 1 de la hormona del crecimiento / factor de crecimiento similar a la insulina, son los factores fisiopatológicos propuestos que vinculan a EHGNA con la disminución de la masa ósea.

Sarcopenia

EHGNA se ha asociado recientemente con la sarcopenia, que se define como una pérdida generalizada y progresiva de masa muscular esquelética, calidad y fuerza. 100,101 La sarcopenia se asocia con mayores riesgos y gravedad histológica de EHGNA, independientemente de la obesidad y los factores de riesgo metabólicos. 100 En un estudio longitudinal, Kim *et al.* 101 ha demostrado que los aumentos en la masa muscular esquelética relativa a lo largo del tiempo tuvieron una asociación beneficiosa significativa con la EHGNA incidente (HR ajustado: 0,69; IC 95%: 0,59–0,82) y la resolución de la EHGNA basal (HR ajustado: 4,17; IC 95%: 1,90–6,17). Los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la sarcopenia y la EHGNA pueden incluir IR e inflamación crónica. La RI promueve la acumulación de triglicéridos en los músculos y exacerba el catabolismo proteico en asociación con el medio inflamatorio crónico, lo que lleva al agotamiento muscular.

ACV

EHGNA parece estar asociado con un mayor riesgo y gravedad de accidente cerebrovascular, así como con un peor resultado funcional en pacientes con accidente cerebrovascular. En un estudio prospectivo que incluyó un total de 25.800 sujetos, Hadda *et al.* 102 encontraron una mayor frecuencia de ACV en EHGNA en comparación con los controles. Un metanálisis de siete estudios con un total de 6.183 sujetos reveló una asociación significativa de EHGNA con un riesgo elevado de ACV. 12 Además, hay datos que sugieren un papel de EHGNA en el accidente cerebrovascular isquémico subclínico y las deficiencias cognitivas. 102 Estas observaciones son clínicamente relevantes porque las estrategias para prevenir la progresión de las lesiones cerebrales asintomáticas a ACV manifiesto pueden explorarse en pacientes con EHGNA. Se justifican estudios adicionales para arrojar más luz sobre estos aspectos.

PA

EHGNA aumenta la gravedad de PA. Un estudio reciente demostró que la presencia de EHGNA al ingreso augura un mayor riesgo de PA grave y moderadamente grave, así como un mayor riesgo de insuficiencia orgánica. 11 El mecanismo por el cual EHGNA exacerba la pancreatitis sigue sin estar claro. Las posibles razones podrían ser el desequilibrio de las adipocitocinas, el aumento de la actividad de las células hepáticas de Kupffer y la reducción de los niveles de alfa-1-antitripsina. La esteatosis pancreática, que se asocia frecuentemente con EHGNA, puede conducir a una mayor incidencia de PA y puede ser un factor etiológico en el cáncer de páncreas.

Implicaciones quirúrgicas en EHGNA

Insuficiencia hepática posterior a la resección hepática

Un hígado normal tiene una capacidad notable para regenerarse, lo que hace posible que los cirujanos realicen una gran resección hepática sin causar insuficiencia hepática significativa. Sin embargo, la resección hepática prolongada puede conducir al desarrollo de insuficiencia hepática progresiva en el período postoperatorio que se asocia con una tasa de mortalidad muy alta. 103 El hígado esteatósico tiene poca capacidad de regeneración y tolerancia reducida contra la lesión isquémica. Por lo tanto, los pacientes con EHGNA tienen un mayor riesgo de insuficiencia hepática posterior a la resección hepática. En una serie de 135 pacientes que se habían sometido a una resección hepática mayor en la Clínica Mayo, se produjo insuficiencia hepática aguda en el 14% de los pacientes con hígado graso frente al 4% en aquellos con hígado normal. 104 En una cohorte de 478 pacientes con resección hepática, Belghiti *et al.* 105 demostraron que la esteatosis era un factor de riesgo independiente para complicaciones postoperatorias. Otro estudio sobre el resultado después de la resección hepática para metástasis hepáticas colorrectales en 406 pacientes ha encontrado que los pacientes con esteatohepatitis tienen una mortalidad significativamente mayor a los 90 días que aquellos sin ella (14,7 vs. 1,6%; O: 10,5). 106 En conclusión, la resección hepática mayor del hígado esteatósico, particularmente en pacientes con NASH, se asocia con un mayor riesgo de insuficiencia hepática y muerte.

Influencia del TH

El trasplante de injertos esteatósicos se asocia con un mayor riesgo de disfunción primaria, disfunción temprana del aloinjerto y complicaciones vasculares y biliares posteriores al trasplante en TH cadavérico y de donante 107 Un estudio que involucró a grandes series de pacientes con TH ha demostrado que los pacientes que recibieron hasta un 30% de hígado graso tuvieron una mayor tasa de disfunción primaria (5.1% vs. 1.8%) y peor supervivencia de pacientes (77% vs. 91%) e injertos (70% vs. 82%) a 2 años en comparación con a pacientes que reciben un injerto no esteatósico. 108 EHGNA es un predictor independiente de la aparición de SM post-TH, que aumenta el riesgo de esteatosis en el hígado del injerto. 109,110 A los pocos meses de la TH, la esteatosis se desarrolló en el 60-100% de los pacientes y NASH entre el 10-40% de los pacientes. Aproximadamente el 10% de los pacientes progresaron a fibrosis avanzada o cirrosis en una década. 110

Conclusión

La EHGNA es altamente prevalente en la población general, y se espera que su prevalencia aumente en los próximos años. Se ha convertido en una de las principales causas de cirrosis y CHC en los últimos años y es una indicación creciente de TH. EHGNA se asocia con diversas enfermedades extrahepáticas y un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. Se necesita una mayor conciencia sobre las consecuencias de EHGNA y el desarrollo de estrategias para cambiar el curso de esta enfermedad para controlar su amenaza global emergente. El tratamiento óptimo de EHGNA sigue siendo un desafío clínico, ya que no existen farmacoterapias aprobadas. Si bien las terapias farmacológicas tradicionales, como el sensibilizador a la insulina (pioglitazona) y el agente antioxidante (vitamina E), mejoran significativamente la esteatosis y la inflamación, no tienen un efecto significativo sobre la fibrosis hepática y tienen problemas de seguridad a largo plazo. Actualmente, las opciones terapéuticas para EHGNA incluyen la modificación de la dieta y el estilo de vida y las intervenciones farmacológicas dirigidas a los componentes del SM. Los cambios en el estilo de vida, si se mantienen, pueden marcar una diferencia significativa en la trayectoria de la enfermedad hepática y los resultados generales. Finalmente, los pacientes con NASH y obesidad mórbida, pueden beneficiarse de la cirugía bariátrica, que puede reducir la fibrosis hepática, pero conlleva un riesgo de descompensación en pacientes con cirrosis.

Referencias

- [1] Puri P, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: Definitions, risk factors, and workup. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2012;1:99–103. doi: 10.1002/cld.81.
- [2] Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:686–690. doi: 10.1038/nrgastro.2013.171.
- [3] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
- [4] Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia—as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:307–318. doi: 10.1038/nrgastro.2013.34.
- [5] 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;64:73–84. doi:10.1002/hep.28431.
- [6] Li Z, Xue J, Chen P, Chen L, Yan S, Liu L. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:42–51. doi: 10.1111/jgh.12428.
- [7] Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 2003;38:954–961. doi: 10.1007/s00535-003-1178-8.
- [8] Kim D, Touros A, Kim WR. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Clin Liver Dis* 2018;22:133–140. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.010.
- [9] Kumar R. Hard clinical outcomes in patients with NAFLD. *Hepatol Int* 2013;7 Suppl 2:790–799. doi: 10.1007/s12072-013-9455-y.
- [10] VanWagner LB, Rinella ME. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Hepatol Rep* 2016;15:75–85. doi: 10.1007/s11901-016-0295-9.
- [11] Xu C, Qiao Z, Lu Y, Zhang D, Jia Z, Zhuang X, et al. Influence of fatty liver on the severity and clinical outcome in acute pancreatitis. *PLoS One* 2015;10: e0142278. doi: 10.1371/journal.pone.0142278.

- [12] Hu J, Xu Y, He Z, Zhang H, Lian X, Zhu T, et al. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;9:2752–2760. doi: 10.18632/oncotarget.22755.
- [13] Sun Y, Dai W, Liang Y, Yang P, Yang Q, Liang M, et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and bone mineral density in adolescents with obesity: a meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019;12:199–207. doi: 10.2147/DMSO.S192256.
- [14] Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014;59:2188–2195. doi: 10.1002/hep.26986.
- [15] Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148:547–555. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
- [16] Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:524–530.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.020.
- [17] Chalmers J, Ban L, Leena KB, Edwards KL, Grove JL, Aithal GP, et al. Cohort profile: the Trivandrum non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) cohort. *BMJ Open* 2019;9:e027244. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027244.
- [18] Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123–133. doi: 10.1002/hep.29466.
- [19] Divella R, Mazzocca A, Daniele A, Sabbà C, Paradiso A. Obesity, nonalcoholic fatty liver disease and adipocytokines network in promotion of cancer. *Int J Biol Sci* 2019;15:610–616. doi: 10.7150/ijbs.29599.
- [20] Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, Deng J, Wu X, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8179. doi: 10.1097/MD.00000000000008179.
- [21] Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev* 2016;17:510–519. doi: 10.1111/obr.12407.
- [22] Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism* 2019; 92:82–97. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.014.
- [23] Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism* 2016;65:1096–1108. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.001.
- [24] Kumar R, Mohan S. Non-alcoholic fatty liver disease in lean subjects: Characteristics and implications. *J Clin Transl Hepatol* 2017;5:216–223. doi: 10.14218/JCTH.2016.00068.
- [25] Sookoian S, Pirola CJ. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2017;23:1–12. doi: 10.3350/cmh.2016.0109.
- [26] Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714–1719. doi: 10.1002/hep.1840220616.
- [27] Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969–974. doi: 10.1136/gut.2009.205088.

- [28] McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148–1155. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
- [29] Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *ClinGastroenterol Hepatol* 2015;13:643–654.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
- [30] Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009;51:371–379. doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.019.
- [31] Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2042–2047. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07659.x.
- [32] Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Terracciano ML, Vecchione R, et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease—a clinical-histological study. *J Hepatol* 2004;41:751–757. doi: 10.1016/j.jhep.2004.07.010.
- [33] Boursier J, Frayssse J, Lafuma A, Fabron C, Sanatan S. THU-299-Increased risk of mortality with liver disease progression in non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis patients: An analysis of French national hospital care. *J Hepatol* 2019;70:e291–e292. doi: 10.1016/S0618-8278(19)30562-6.
- [34] Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of fortytwo patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74–80. doi: 10.1002/hep.1840110114.
- [35] Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002;33:1098–1104. doi: 10.1053/hupa.2002.129419.
- [36] Nayak NC, Jain D, Vasdev N, Gulwani H, Saigal S, Soin A. Etiologic types of end-stage chronic liver disease in adults: analysis of prevalence and their temporal changes from a study on native liver explants. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1199–1208. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835643f1.
- [37] Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123: 134–140. doi: 10.1053/gast.2002.34168.
- [38] Jepsen P, Vilstrup H, Mellekjaer L, Thulstrup AM, Olsen JH, Baron JA, et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver—a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2101–2104.
- [39] Nayak NC, Vasdev N, Saigal S, Soin AS. End-stage nonalcoholic fatty liver disease: evaluation of pathomorphologic features and relationship to cryptogenic cirrhosis from study of explant livers in a living donor liver transplant program. *Hum Pathol* 2010;41:425–430. doi: 10.1016/j.humpath.2009.06.021.
- [40] Said A, Ghufuran A. Epidemic of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *World J Clin Oncol* 2017;8:429–436. doi: 10.5306/wjco.v8.i6.429.
- [41] Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851–859. doi: 10.1002/hep.22734.
- [42] Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827–838. doi: 10.1002/hep.28368.

- [43] Kawada N, Imanaka K, Kawaguchi T, Tamai C, Ishihara R, Matsunaga T, et al. Hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44:1190–1194. doi: 10.1007/s00535-009-0112-0.
- [44] Takuma Y, Nouse K. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *World J Gastroenterol* 2010;16:1436–1441. doi: 10.3748/wjg.v16.i12.1436.
- [45] Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015;62:1723–1730. doi: 10.1002/hep.28123.
- [46] Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110–117. doi: 10.1016/j.jhep.2013.08.011.
- [47] Cho EJ, Kwack MS, Jang ES, You SJ, Lee JH, Kim YJ, et al. Relative etiological role of prior hepatitis B virus infection and nonalcoholic fatty liver disease in the development of non-B non-C hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic area. *Digestion* 2011;84 Suppl 1:17–22. doi: 10.1159/000333210.
- [48] Wong SW, Ting YW, Chan WK. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma and its implications. *JGH Open* 2018;2:235–241. doi: 10.1002/jgh3.12070.
- [49] Weinmann A, Alt Y, Koch S, Nelles C, Düber C, Lang H, et al. Treatment and survival of non-alcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2015;15:210. doi: 10.1186/s12885-015-1197-x.
- [50] Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389–397.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
- [51] Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49:608–612. doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.018.
- [52] Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595–602. doi: 10.1002/hep.23314.
- [53] Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547–1554. doi: 10.1002/hep.27368.
- [54] Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617–649. doi: 10.3109/07853890.2010.518623.
- [55] Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Huang CM, Cao CY. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. *J Dig Dis* 2012;13:153–160. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00571.x.
- [56] Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357–1365. doi: 10.1002/hep.26156.
- [57] Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557–1565. doi: 10.1002/hep.29085.

- [58] Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–873. doi: 10.1002/hep.21327.
- [59] Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Davey Smith G, et al. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women’s Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:741–750. doi: 10.2337/dc08-1870.
- [60] Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011; 53:1874–1882. doi: 10.1002/hep.24268.
- [61] Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14: 99–114. doi: 10.1038/nrendo.2017.173.
- [62] Pugh CJ, Spring VS, Kemp GJ, Richardson P, Shojaee-Moradie F, Umpleby AM, et al. Exercise training reverses endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:H1298–H1306. doi: 10.1152/ajpheart.00306.2014.
- [63] Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009;204:521–525. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.012.
- [64] Lee YJ, Shim JY, Moon BS, Shin YH, Jung DH, Lee JH, et al. The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:196–203. doi: 10.1007/s10620-011-1819-3.
- [65] Kim D, Choi SY, Park EH, Lee W, Kang JH, Kim W, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012;56:605–613. doi: 10.1002/hep.25593.
- [66] Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 2008;49: 600–607. doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.012.
- [67] Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013;230:258–267. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052.
- [68] Sinn DH, Cho SJ, Gu S, Seong D, Kang D, Kim H, et al. Persistent nonalcoholic fatty liver disease increases risk for carotid atherosclerosis. *Gastroenterology* 2016;151:481–488.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.001.
- [69] Sahebkar A, Chew GT, Watts GF. New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15: 493–503. doi: 10.1517/14656566.2014.876992.
- [70] Karabay CY, Kocabay G, Kalayci A, Colak Y, Oduncu V, Akgun T, et al. Impaired left ventricular mechanics in nonalcoholic fatty liver disease: a speckle-tracking echocardiography study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:325–331. doi: 10.1097/MEG.0000000000000008.
- [71] Fotbolcu H, Yakar T, Duman D, Karaahmet T, Tigen K, Cevik C, et al. Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiol J* 2010;17:457–463. doi: 10.1097/mbp.0b013e328339e2c8.
- [72] Käräjämäki AJ, Pätsi OP, Savolainen M, Kesäniemi YA, Huikuri H, Ukkola O. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middleaged population (OPERA study). *PLoS One* 2015;10:e0142937. doi: 10.1371/journal.pone.0142937.
- [73] Hung CS, Tseng PH, Tu CH, Chen CC, Liao WC, Lee YC, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with QT prolongation in the general population. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001820. doi: 10.1161/JAHA.115.001820.

- [74] Robbins J, Nelson JC, Rautaharju PM, Gottdiener JS. The association between the length of the QT interval and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Am J Med* 2003;115:689–694. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.07.014.
- [75] Verrijken A, Francque S, Mertens I, Prawitt J, Caron S, Hubens G, et al. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014;59:121–129. doi: 10.1002/hep.26510.
- [76] Wong VW, Wong GL, Yeung JC, Fung CY, Chan JK, Chang ZH, et al. Longterm clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: A prospective cohort study. *Hepatology* 2016;63: 754–763. doi: 10.1002/hep.28253.
- [77] Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:33386. doi: 10.1038/srep33386.
- [78] Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016;65:589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
- [79] Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity - A longitudinal cohort study. *J Hepatol* 2019;71:1229–1236. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.018.
- [80] Lee YI, Lim YS, Park HS. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:91–95. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06816.x.
- [81] Wong VW, Wong GL, Tsang SW, Fan T, Chu WC, Woo J, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011;60:829–836. doi: 10.1136/gut.2011.237974.
- [82] Huang KW, Leu HB, Wang YJ, Luo JC, Lin HC, Lee FY, et al. Patients with nonalcoholic fatty liver disease have higher risk of colorectal adenoma after negative baseline colonoscopy. *Colorectal Dis* 2013;15:830–835. doi: 10.1111/codi.12172.
- [83] Bilici A, Ozguroglu M, Mihmanli I, Turna H, Adaletli I. A case-control study of non-alcoholic fatty liver disease in breast cancer. *Med Oncol* 2007;24:367–371. doi: 10.1007/s12032-007-0034-8.
- [84] Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11: e1001680. doi: 10.1371/journal.pmed.1001680.
- [85] Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014;64:638–652. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.05.019.
- [86] Singal AK, Salameh H, Kuo YF, Wiesner RH. Evolving frequency and outcomes of simultaneous liver kidney transplants based on liver disease etiology. *Transplantation* 2014;98:216–221. doi: 10.1097/TP.0000000000000048.
- [87] Musso G, Cassader M, Cohnen S, Pinach S, Saba F, Gambino R. Emerging liver-kidney interactions in nonalcoholic fatty liver disease. *Trends Mol Med* 2015;21:645–662. doi: 10.1016/j.molmed.2015.08.005.
- [88] Targher G, Rossini M, Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? *Endocrine* 2016;51:211–221. doi: 10.1007/s12020-015-0640-8.

- [89] Rocha ALL, Faria LC, Guimarães TCM, Moreira GV, Cândido AL, Couto CA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2017;40: 1279–1288. doi: 10.1007/s40618-017-0708-9.
- [90] Kelley CE, Brown AJ, Diehl AM, Setji TL. Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:14172–14184. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14172.
- [91] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310–318. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
- [92] Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:830–841. doi: 10.1164/rccm.201806-1109TR.
- [93] Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Lévy P, Bouillot JL, Basdevant A, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol* 2012;56:225–233. doi: 10.1016/j.jhep.2011.04.022.
- }
- [94] Minville C, Hilleret MN, Tamisier R, Aron-Wisnewsky J, Clement K, Trocme C et al. Nonalcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia, and endothelial function in patients with sleep apnea. *Chest* 2014;145:525–533. doi: 10.1378/chest.13-0938.
- [95] van der Voort EA, Koehler EM, Dowlatshahi EA, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL, et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:517–524. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.044.
- [96] Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009;51:778–786. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.008.
- [97] Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009;51:758–764. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.020.
- [98] Targher G, Lonardo A, Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link? *J Endocrinol Invest* 2015; 38:817–825. doi: 10.1007/s40618-015-0315-6.
- [99] Li M, Xu Y, Xu M, Ma L, Wang T, Liu Y, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2033–2038. doi: 10.1210/jc.2011-3010.
- [100] Koo BK, Kim D, Joo SK, Kim JH, Chang MS, Kim BG, et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol* 2017;66:123–131. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.019.
- [101] Kim G, Lee SE, Lee YB, Jun JE, Ahn J, Bae JC, et al. Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: A 7-year longitudinal study. *Hepatology* 2018;68:1755–1768. doi: 10.1002/hep.30049.
- [102] Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11 Suppl 1: S209–S216. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.033.
- [103] Ray S, Mehta NN, Golhar A, Nundy S. Post hepatectomy liver failure – A comprehensive review of current concepts and controversies. *Ann Med Surg (Lond)* 2018;34:4–10. doi: 10.1016/j.amsu.2018.08.012.
- [104] Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998;2:292–298. doi: 10.1016/s1091-255x(98) 80025-5.

- [105] Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38–46. doi: 10.1016/s1072-7515(00)00261-1.
- [106] Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24: 2065–2072. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3074.
- [107] Linares I, Hamar M, Selzner N, Selzner M. Steatosis in liver transplantation: Current limitations and future strategies. *Transplantation* 2019;103:78– 90. doi: 10.1097/TP.0000000000002466.
- [108] Marsman WA, Wiesner RH, Rodriguez L, Batts KP, Porayko MK, Hay JE, et al. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation* 1996;62:1246–1251. doi: 10.1097/00007890-199611150-00011.
- [109] Malik SM, Devera ME, Fontes P, Shaikh O, Sasatomi E, Ahmad J. Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transpl* 2009;15:1843–1851. doi: 10.1002/lt.21943.
- [110] Yalamanchili K, Saadeh S, Klintmalm GB, Jennings LW, Davis GL. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2010;16:431–439. doi: 10.1002/lt.22004.
- [111] Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22:24–32. doi: 10.1097/MEG.0b013e32832fcd0f.
- [112] Suomela E, Oikonen M, Virtanen J, Parkkola R, Jokinen E, Laitinen T, et al. Prevalence and determinants of fatty liver in normal-weight and overweight young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med* 2015; 47:40–46. doi: 10.3109/07853890.2014.966752.
- [113] Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol* 2013;108:952– 958. doi: 10.1038/ajg.2013.70.
- [114] Shen HC, Zhao ZH, Hu YC, Chen YF, Tung TH. Relationship between obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease in the elderly agricultural and fishing population of Taiwan. *Clin Interv Aging* 2014;9:501– 508. doi: 10.2147/CIA.S59538.
- [115] Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C, Mishra A. In patients with nonalcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism* 2013;62:352–360. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.005.
- [116] Chang Y, Jung HS, Yun KE, Cho J, Cho YK, Ryu S. Cohort study of nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1861– 1868. doi: 10.1038/ajg.2013.349.
- [117] Cai W, Wu X, Zhang B, Miao L, Sun YP, Zou Y, et al. Serum uric acid levels and non-alcoholic fatty liver disease in Uyghur and Han ethnic groups in northwestern China. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57:617–622. doi: 10.1590/s0004-27302013000800006.
- [118] Dassanayake AS, Kasturiratne A, Rajindrajith S, Kalubowila U, Chakrawarthy S, De Silva AP, et al. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease among adults in an urban Sri Lankan population. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1284–1288. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05831.x.
- [119] Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a populationbased cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–121. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.014.

[120] Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dörr M, Baumeister SE, Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology* 2009;50:1403–1411. doi: 10.1002/hep.23135.

[121] Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Longterm follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:234–238. doi: 10.1016/j.cgh.2008.11.005.

[122] Zeb I, Li D, Budoff MJ, Katz R, Lloyd-Jones D, Agatston A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiac events: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1965–1966. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.070.