

Enfermedad hepática grasa no alcohólica en personas no obesas: revisión narrativa de la literatura

Castro-Sánchez, Susana; Pérez-Giraldo, Esteban; Restrepo-Gutiérrez, Juan Carlos; Builes-Montaña, Carlos E.

Susana Castro-Sánchez

Universidad de Antioquia, Colombia

Esteban Pérez-Giraldo

Universidad de Antioquia, Colombia

Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez

Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Colombia

Carlos E. Builes-Montaña

esteban.builes@udea.edu.co

Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia

Hepatología

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 2, núm. 1, 2021

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 10 Diciembre 2020

Aprobación: 19 Enero 2021

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7743847004/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.129>

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es una condición altamente prevalente y usualmente relacionada con el sobrepeso y la obesidad, pero afecta al 10% de la población no obesa en el mundo, con tendencia al aumento. Mecanismos diferentes a los tradicionalmente relacionados con el exceso de grasa corporal, como algunos polimorfismos genéticos y la exposición a ciertos factores ambientales, se han asociado con el desarrollo de esta entidad. Comparados con individuos sanos, las personas con EHGNA tienen con mayor frecuencia desarreglos metabólicos, como resistencia a la insulina y síndrome metabólico. El curso de la enfermedad hepática pareciera ser más benigno en los individuos no obesos en comparación con las personas obesas, pero el riesgo de desarrollar enfermedades como la diabetes mellitus pareciera ser mayor. En Latinoamérica se ha reportado una de las prevalencias más altas de EHGNA, sin embargo, el fenómeno en personas no obesas se ha estudiado principalmente en Asia y los datos en poblaciones latinas son prácticamente inexistentes. El propósito con esta revisión narrativa es sintetizar la información disponible acerca de la EHGNA en personas no obesas, haciendo énfasis en la población latina.

Palabras clave: enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatosis, síndrome metabólico, diabetes mellitus, polimorfismo.

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a highly prevalent disease and usually related to overweight and obesity, but it affects 10% of the non-obese population in the world and the rates are increasing. Different mechanisms from those traditionally related to excess body fat, such as some genetic polymorphisms and exposure to certain environmental factors, have been associated with the development of this condition. Compared with healthy individuals, people with NAFLD have more frequent metabolic disorders such as insulin resistance and metabolic syndrome. The course of the liver disease appears to be more benign in non-obese individuals compared to obese people, but the risk of developing diseases such as diabetes mellitus appears to be higher. In Latin America, one of the highest prevalences of NAFLD has been reported, however, this condition in non-obese people has been studied mainly in Asia and data on Latin American populations are practically nonexistent. The purpose of this narrative review is to synthesize the information available about NAFLD in non-obese individuals, with an emphasis on the Latin American population.



Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, metabolic syndrome, diabetes mellitus, polymorphism.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la enfermedad hepática más común en el mundo y su prevalencia viene en aumento [1]. Es un término amplio que se utiliza para describir las alteraciones que ocurren como consecuencia de la acumulación de lípidos en el hígado en personas con bajo o sin consumo de alcohol, y puede ocurrir de forma aislada o como consecuencia de defectos en el depósito de grasa (lipodistrofias), alteraciones en el metabolismo de diversas sustancias (glucogenosis, galactosemia, fructosemia), o con el uso de algunos medicamentos (vitamina A, tamoxifeno o algunos antirretrovirales utilizados para el control de la infección por el VIH).

Tradicionalmente la EHGNA y su forma más severa, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hasta hace poco eran vistas como condiciones casi exclusivas de las personas con sobrepeso y/o obesidad, pero recientemente se ha descrito que la frecuencia con la que se presentan en individuos no obesos no es nada despreciable y viene en aumento [1]. El propósito con esta revisión narrativa es sintetizar la información disponible acerca de la EHGNA en personas no obesas, haciendo énfasis en la población latina.

METODOLOGÍA

Revisión narrativa de la literatura que fue realizada de manera independiente por tres autores en las siguientes bases de datos: Pubmed, Embase, Scielo, Open Grey, Lens, Directory of Open Access Journals (DOAJ) y Biblioteca Virtual en Salud, sin restricción en el lenguaje, fecha o tipo de estudio. Los artículos fueron divididos de acuerdo con la información que presentaban en tres áreas de interés para la revisión; aquellos que reportaban la epidemiología, la fisiopatología y el tratamiento. Las diferencias fueron solucionadas en consenso entre todos los autores.

EPIDEMIOLOGÍA

Existen pocos estudios epidemiológicos que evalúen la incidencia y prevalencia de la EHGNA y la EHNA en las personas no obesas, y los disponibles son bastante heterogéneos en los criterios que se utilizan para definir la presencia de EHGNA; en algunos se establece el diagnóstico mediante pruebas imagenológicas, otros mediante biopsia hepática y otros con una combinación de ambos. Además, también se diferencian en la manera como se determina la EHNA, debido a la falta de marcadores no invasivos que sean ampliamente aceptados y a la necesidad de realizar una biopsia hepática.

Otra de las dificultades para estudiar la EHGNA en las personas no obesas es la falta de métodos simples y reproducibles para evaluar la composición corporal. El método más utilizado para clasificar a una persona como obesa es el índice de masa corporal (IMC), como un subrogado de la distribución de la grasa en el cuerpo, y dada la relación que existe entre la EHGNA y la obesidad, esto pudiera introducir un sesgo en la forma en que se seleccionan los individuos que terminan siendo incluidos en los estudios [2].

La definición de “no obeso” también varía de manera importante dentro de los estudios. En la mayoría de ellos se utiliza el punto de corte para el sobrepeso propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un IMC de 25 kg/m^2 ; pero este no es universal y en algunas poblaciones como en los asiáticos, se debería utilizar un valor más bajo de 23 kg/m^2 , y es precisamente en los países de Asia donde pareciera

haber un mayor interés en realizar estudios epidemiológicos, ya que es donde se ha reportado una mayor prevalencia al compararse con estudios de otras regiones (**tabla 1**).

Es realmente complejo estimar la prevalencia mundial de EHGNA debido no solo a que se reporta una gran variación entre regiones del mundo, sino que también se reportan variaciones en diferentes áreas del mismo país, especialmente entre las urbanas y rurales. Se considera que la estimación más aproximada fue descrita inicialmente en el estudio Dionysos [14] y fue confirmada recientemente en un metaanálisis de estudios poblacionales en el cual se estima que la EHGNA afecta en el mundo al 25,24% (IC95%=22,10-28,65) de la población general, con las tasas más altas en Suramérica, y las más bajas en Europa y África (**tabla 2**). Los estudios que reportan la incidencia de la EHGNA son bastante escasos; en Asia se ha estimado en 52,34 por cada 1.000 personas año (IC95%=28,31-99,67) [15], y en Colombia se han documentado las características de los pacientes con EHGNA en unos pocos estudios [16-18].

En cuanto a las frecuencias de individuos no obesos con EHGNA, se han reportado muy variables, entre un 6% a un 28% (**tabla 1**), y la prevalencia global se estima en 4,1% (IC95%=3,4-4,8%) afectando aproximadamente el 10% de la población no obesa y su incidencia continúa en ascenso [1]. Como se mencionó previamente, la mayoría de los estudios epidemiológicos de EHGNA en no obesos provienen de Asia, pero se han realizado algunos estudios multiétnicos en poblaciones en Estados Unidos y estos sugieren que la EHGNA en personas no obesas ni con sobrepeso, es más común en los latinos y en personas más jóvenes, con mayor frecuencia en mujeres, por acompañarse de una menor prevalencia de resistencia a la insulina, hipercolesterolemia e hipertensión, valores más bajos de AST, ALT y una más baja prevalencia de EHNA [4,13]. Estos datos difieren de lo reportado en un metaanálisis global, en el cual la prevalencia más alta se observó en personas entre 45 y 69 años, y más frecuentemente en hombres [1].

Las personas con EHGNA que son delgadas parecieran tener una prevalencia mayor de algunas enfermedades metabólicas. Recientemente se reportó una prevalencia de diabetes mellitus de 13,6% (IC95%=9,6-21) en las personas con EHGNA con IMC $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ y de 24,1% (IC95%=15,8-35,1) en aquellos con IMC > 25 y $\leq 30 \text{ kg/m}^2$. Sin embargo, estas alteraciones parecieran presentarse en una frecuencia similar a la que se ve en las personas obesas con EHGNA. La prevalencia de EHNA, fibrosis y cirrosis pareciera ser menor en la población no obesa (**tabla 3**) [19].

Tanto los estudios que resumen la epidemiología global [15,20] como regional [21] han mostrado una alta prevalencia de EHGNA en Latinoamérica, sin embargo, en la búsqueda no se recuperó ningún estudio que reporte la epidemiología en los sujetos no obesos. En Colombia, un solo estudio de pacientes con EHGNA reportó un 22,4% de individuos con un IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ [18].

TABLA 1.
Estudios poblacionales de EHGNA.

Referencia	Definición de no obeso	Diagnóstico de EHGNA	País	n	Prevalencia	Tipo de estudio
Bellentani [3]	IMC <25 kg/m ²	US	Italia	257	16,4%	Estudio de corte transversal anidado en una cohorte de población del norte de Italia
Younossi [4]	IMC <25 kg/m ²	US	Estados Unidos	2.050	7,39%	Estudio poblacional multiétnico basado en la encuesta de salud de los Estados Unidos NHANES III
Das [5]	IMC <25 kg/m ²	US/TC	India	1.911	8,6%	Estudio poblacional en el cual el 75% de la población no tenía sobrepeso u obesidad
Nishioji [6]	IMC <25 kg/m ²	US	Japón	824	20,7%	Estudio poblacional en pacientes que asistían a controles médicos o radiológicos
Sinn [7]	IMC <25 kg/m ²	US	Corea	5.875	27,4%	Estudio poblacional en pacientes que asistían a controles médicos o radiológicos
Wei [8]	IMC <25 kg/m ²	ERM	Hong Kong	911	19,3%	Estudio poblacional utilizando el censo electoral
Xu [9]	IMC <25 kg/m ²	US	China	6.905	7,27%	Estudio poblacional en trabajadores
Omagari [10]	IMC <25 kg/m ²	US	Japón	3.432	8,5%	Estudio poblacional de pacientes que asistían a controles médicos
Amarapurkar [11]	IMC <25 kg/m ²	US	India	1.010	12,6%	Estudio poblacional en un área urbana
Kwon [12]	IMC <25 kg/m ²	US	Corea	29.994	6,62%	Estudio poblacional de personas que asistían a controles médicos
Browning [13]	IMC <30 kg/m ²	ERM	Estados Unidos	2.287	17%	Estudio poblacional multiétnico

EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica; US: ultrasonografía; TC: tomografía; ERM: espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

TABLA 2.
Prevalencias regionales de la EHGNA [1,4].

Región	Población general		No obesos	
	Prevalencia*	IC95%†	Prevalencia*	IC95%†
Oriente Medio	31,79	13,48-58,23	NR	NR
Suramérica	30,45	22,74-39,44	NR	NR
Asia	27,37	23,29-31,88	4,8	4,0-5,06
Norteamérica	24,13	19,79-29,15	3,1	2,3-3,8
Europa	23,71	16,12-33,45	2,2	0,2-4,2
África	13,48	5,69-28,69	NR	NR

* Proporción de la población en %.

† Intervalo de confianza.

EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica.

TABLA 3.
Prevalencia de alteraciones hepáticas [19].

Alteración	Obesos		No obesos	
	Prevalencia *	IC95% †	Prevalencia *	IC95% †
EHNA	52,9	38,3-67	39	24,1-56,3
Inflamación lobulillar	35,5	22,7-50,8	25,1	14,3-40,1
Fibrosis	38,3	30,6-46,6	29,2	21,9-37,9
Cirrosis	2	0,4-5,7	3,2	1,5-5,7

* Proporción de la población en %.

† Intervalo de confianza.

EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

FISIOPATOLOGÍA

La EHGNA y la EHNA se desarrollan por una compleja interacción de factores, los cuales alteran la homeostasis lipídica y causan acumulación hepatocelular excesiva de triglicéridos y otros lípidos. Estos factores son frecuentes en personas con sobrepeso y obesidad, pero la alta prevalencia de EHGNA en personas delgadas sugiere que estos mecanismos no están solamente relacionados con el exceso de grasa corporal [22]. Es posible que el desarrollo de EHGNA en las personas delgadas sea el resultado de predisposición genética, exposición a algunos factores ambientales y a características propias de cada individuo (**figura 1**).

Factores genéticos

La agregación familiar y la prevalencia heterogénea sugieren una predisposición genética en las personas no obesas que desarrollan una EHGNA. Un polimorfismo en el gen PNPLA3 (del inglés, *Patatin-like phospholipase domain-containing 3*), el rs738409[G] que codifica para la variante I148M, se ha asociado con una predisposición al depósito de grasa en los hepatocitos y al desarrollo de EHGNA [23]. Este polimorfismo se presenta con mayor frecuencia en las personas delgadas con EHGNA [8] y es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EHNA y fibrosis [6,24,25], y ha sido reportado frecuentemente en poblaciones latinas en estudios multiétnicos y locales [26,27].

Otros polimorfismos pudieran conferir un mayor riesgo a poblaciones específicas o estar asociados con un peor pronóstico. En mujeres jóvenes delgadas, los polimorfismos rs12447924 y rs12597002 del gen de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar EHGNA, y el riesgo fue mayor en aquellas con menor cantidad de grasa corporal [28]. En personas delgadas de ascendencia europea, el polimorfismo rs368234815 TT en el gen que codifica para el interferón lambda 4 (IFNL4) parecía conferir mayor riesgo de EHNA, inflamación y fibrosis, posiblemente al modificar la respuesta inmune innata [29]. Finalmente, la deficiencia de fosfatidiletanolamina N-metiltransferasa, que en animales no obesos predispone al desarrollo de EHGNA, también pudiera tener un papel en los humanos [30].

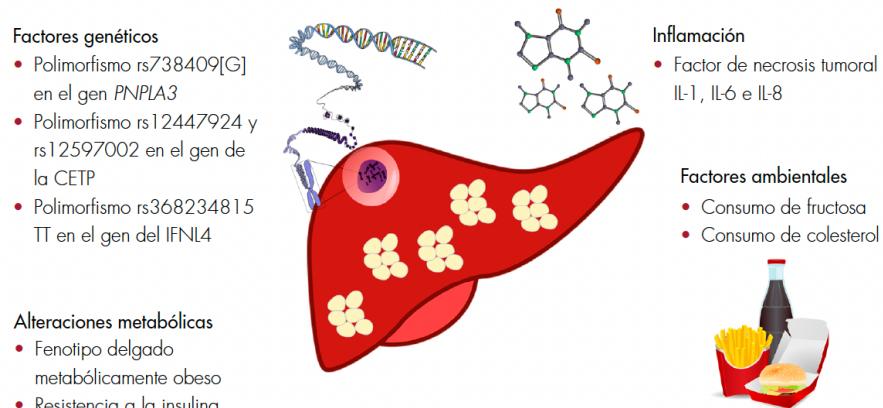


FIGURA 1.

Factores asociados al desarrollo de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) en personas no obesas. IFNL4: interferón lambda 4; CETP: proteína transportadora de ésteres de colesterol; IL: interleucina.

Inflamación

Un estado de inflamación sistémico pareciera contribuir a la aparición de diferentes enfermedades en las personas obesas, y diferentes proteínas relacionadas con la respuesta inflamatoria han sido involucradas en el desarrollo de la EHGNA. Se ha encontrado que los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF) y de las interleucinas (IL) IL-1, IL-6 e IL-8 son mayores en aquellas personas con EHGNA comparados con controles sanos, sin embargo, no pareciera haber diferencia entre obesos y no obesos [31,32].

Alteraciones metabólicas

Aunque todavía es controversial, se ha descrito un fenotipo de personas obesas que no tienen resistencia a la insulina y no desarrollan las alteraciones metabólicas asociadas con el exceso de grasa corporal, y se conocen como “obesos metabólicamente sanos”. También se ha descrito su contraparte, personas delgadas con alta resistencia a la insulina y una predisposición al síndrome metabólico, diabetes mellitus y EHGNA, y se conocen como “delgados metabólicamente obesos” [33]. Estas personas podrían representar una parte del espectro de las lipodistrofias; estos individuos se caracterizan por una incapacidad para depositar la grasa en diferentes tejidos, una alta frecuencia de diabetes mellitus, resistencia a la insulina y EHGNA con índices de masa corporal por debajo de los límites establecidos para definir el sobrepeso y la obesidad [34].

En el desarrollo de la EHGNA, tanto en obesos como en no obesos, la resistencia a la insulina no es claro si es causa o efecto, pero sí está claro que aquellos delgados con EHGNA suelen presentarla con mayor frecuencia, al igual que muestran niveles de glucosa en ayunas más altos y concentraciones de triglicéridos en sangre también más altas como marcador subrogado de este fenómeno, al compararse con controles sanos [35,36], aunque en un menor grado al que presentan las personas obesas con EHGNA [19].

Factores ambientales

El hígado es el primer órgano con el cual los macronutrientes de la dieta entran en contacto después de ser absorbidos en el intestino. El consumo de fructosa, un endulzante de uso común especialmente en

bebidas, es un factor de riesgo para el desarrollo de EHGNA, incluso en ausencia de otros factores de riesgo metabólicos [37]. En un estudio que investigó los hábitos de alimentación de personas delgadas con EHGNA, se documentó un excesivo consumo de bebidas endulzadas con fructosa, especialmente jugos de fruta, y esto resultó ser un factor de riesgo independiente al síndrome metabólico para el desarrollo de EHGNA [38].

Otros estudios de hábitos de alimentación han reportado un mayor consumo de carbohidratos y colesterol, y una menor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en los individuos delgados con EHGNA [39,40].

PRONÓSTICO

Pronóstico de la enfermedad hepática

La progresión de la EHGNA a esteatohepatitis y fibrosis en personas no obesas parecía ocurrir por los mismos fenómenos que en las personas obesas; no se han reportado mecanismos de disfunción celular, inflamación o de fibrosis específicos diferentes, y las tasas de enfermedad avanzada al momento del diagnóstico parecían ser menores, aunque es un fenómeno poco estudiado [41].

Algunos estudios de corte transversal han reportado información contradictoria con respecto al riesgo de EHNA y fibrosis, y no es claro si solo el peso o la presencia de otros factores de riesgo metabólico se asocian con un mayor grado de inflamación o fibrosis. En España, dentro del registro HepaMet, en las personas delgadas con al menos un factor de riesgo metabólico (dislipidemia, hipertensión arterial o hiperglucemias) se reportó una mayor prevalencia de EHNA, fibrosis, fibrosis avanzada y cirrosis, sin embargo, no se encontró asociación con el peso corporal [42].

Los estudios que han evaluado la progresión de la enfermedad hepática en las personas con EHGNA no obesas son escasos. La cohorte con el periodo más largo de seguimiento fue ensamblada de forma retrospectiva, recolectando información de pacientes diagnosticados con EHGNA mediante biopsia y con información del seguimiento por cerca de 20 años, en dos hospitales universitarios en Suecia. Al inicio del seguimiento, los pacientes con EHGNA no obesos exhibían un perfil de riesgo menor, con una frecuencia de EHNA y fibrosis más baja. Sin embargo, durante el seguimiento, el riesgo de desarrollar una enfermedad hepática severa fue mayor en este grupo (HR 2,69; IC95% = 1,31-5,50). Factores genéticos o ambientales no disponibles en los registros pudieran explicar este exceso de riesgo [43]. Estos datos contrastan con lo reportado en una población China en Hong Kong, con EHGNA diagnosticada mediante biopsia y una prevalencia igual de EHNA al inicio del seguimiento entre delgados y no delgados. En este estudio la tasa de progresión de la enfermedad hepática fue cinco veces menor en los delgados [44].

Tampoco es claro si el riesgo de muerte en los pacientes no obesos con EHGNA es diferente. Uno de los registros con mayor número de pacientes ($n=1.009$) reportó hallazgos similares a los encontrados en la cohorte sueca al inicio del seguimiento. Los individuos no obesos, todos diagnosticados mediante biopsia, presentaban un perfil metabólico más favorable y un menor grado de fibrosis, pero la supervivencia acumulada fue menor [45]. Y aunque la principal causa de muerte en las personas con EHGNA son las enfermedades cardiovasculares, estas parecían ser menos frecuentes en los pacientes no obesos [44], lo que sugiere que pudieran existir causas diferentes de muerte en este grupo.

Pronóstico metabólico

Las personas delgadas con EHGNA suelen tener desarreglos metabólicos que parecían influir en el desarrollo de la enfermedad hepática, siendo en ellos la enfermedad hepática la manifestación del síndrome metabólico, obesidad central o resistencia a la insulina [20]. Sin embargo, ¿están estas personas en un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas?

El riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM) sí parecía ser mayor en estas personas, por lo menos en los asiáticos. Sinn y colaboradores reportaron en personas con EHGNA no obesas un 18% más de riesgo de desarrollar DM, comparadas con personas con sobrepeso u obesidad sin EHGNA [46]. Hallazgos

similares reportaron Sung y colaboradores, con una fuerte relación entre el riesgo de desarrollar DM y la resistencia a la insulina en las personas no obesas con EHGNA [47]. En otro reporte, también de pacientes con EHGNA no obesos en Corea, el riesgo de desarrollar DM en personas delgadas era sustancial (HR 2,69; IC95% = 1,72-4,20), pero esta asociación no se extendió a otras enfermedades metabólicas [48]. Finalmente, un estudio realizado en Sri Lanka reportó que el riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas en pacientes EHGNA no obesos no era diferente al de las personas con sobrepeso u obesidad. Estos estudios deben ser interpretados con cautela y sus resultados no deberían generalizarse, pues en los asiáticos se ha reportado un mayor grado de resistencia a la insulina asociada a la EHGNA en las personas delgadas, a diferencia de otras poblaciones [49].

TRATAMIENTO

La literatura disponible acerca del tratamiento de la EHGNA en las personas no obesas es escasa. Las principales recomendaciones para el tratamiento de la EHGNA están dirigidas al cambio en el estilo de vida y a la inducción de pérdida de peso, y si bien las personas delgadas con EHGNA suelen tener exceso de grasa visceral y resistencia a la insulina, estas medidas parecieran ser menos intuitivas.

La mayoría de las intervenciones no farmacológicas para la EHGNA se han hecho en pacientes con sobrepeso u obesidad [50]. Un subanálisis en el grupo de pacientes no obesos con EHGNA de un ensayo clínico en el cual una intervención educativa dirigida a la reducción de la ingesta calórica e incremento del gasto energético fue comparada al cuidado estándar por 12 meses, reportó en el primer año una tasa de remisión tres veces mayor en el grupo de intervención, y uno de los factores predictores independientes fue la pérdida de peso [51]. Estos hallazgos están en línea con otros en pacientes con EHGNA en personas con obesidad, que muestran que los cambios histológicos asociados a las intervenciones no farmacológicas están relacionados con la magnitud de la pérdida de peso [52].

No se han realizado ensayos clínicos de intervenciones farmacológicas en personas con EHGNA no obesas, la búsqueda en <https://www.clinicaltrials.gov> arrojó un solo resultado de un ensayo clínico en fase 1. En un experimento realizado en 45 pacientes, 23 con EHGNA no obesos, en el cual se administró metformina por 24 semanas, se reportaron niveles más altos de quemerina, una adipocina relacionada con la resistencia a la insulina en el grupo con EHGNA. Y al final del estudio en el grupo que recibió metformina, los niveles de quemerina, AST y ALT se redujeron de forma significativa, insinuando un papel potencial de la metformina en el tratamiento de la EHGNA en los pacientes no obesos [53]. Sin embargo, el uso de la metformina no ha mostrado ningún efecto en pacientes obesos con EHGNA [54,55].

CONCLUSIONES

Las personas no obesas representan una parte importante de la carga global por EHGNA, y factores genéticos y ambientales hacen que en algunos lugares la prevalencia sea mayor que en otros. La alta prevalencia de la EHGNA en la población general latinoamericana es indicio de que también debería ser común en personas delgadas de esta región; sin embargo, este fenómeno no ha sido apropiadamente documentado en nuestros países. El IMC tiene serias limitaciones para detectar la acumulación visceral y, por ende, a los individuos en riesgo de EHGNA sin sobrepeso u obesidad; por lo tanto, la presencia de otros trastornos metabólicos debe alertar la presencia de una posible acumulación de lípidos en el hígado. Los datos sugieren que la severidad de la enfermedad hepática pudiera ser menor al momento del diagnóstico, pero con un perfil de riesgo metabólico más alto al de la población general y no muy diferente al de otras personas obesas con EHGNA. También pareciera que el riesgo de desarrollar algunas enfermedades metabólicas, especialmente DM, fuera mayor en estas personas. Las opciones terapéuticas no difieren mucho entre las personas obesas y no obesas

con EHGNA y por ahora se centran en la modificación del estilo de vida, y paradójicamente en la reducción de peso.

REFERENCIAS

1. Lu FB, Zheng KI, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Global epidemiology of lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:2041-2050. <https://doi.org/10.1111/jgh.15156>.
2. Younes R, Bugianesi E. NASH in lean individuals. *Semin Liver Dis* 2019;39:86-95. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677517>.
3. Bellentani S, Saccoccia G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-117. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-2-00001180-00004>.
4. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:319-327. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182779d49>.
5. Das K, Das K, Mukherjee PS, Ghosh A, Ghosh S, Mridha AR, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 2010;51:1593-1602. <https://doi.org/10.1002/hep.23567>.
6. Nishioji K, Mochizuki N, Kobayashi M, Kamaguchi M, Sumida Y, Nishimura T, et al. The impact of PNPLA3 rs738409 genetic polymorphism and weight gain ≥ 10 kg after age 20 on non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Japanese individuals. *PLoS One* 2015;10:e0140427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140427>.
7. Sinn DH, Gwak GY, Park HN, Kim JE, Min YW, Kim KM, et al. Ultrasoundographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults. *Am J Gastroenterol* 2012;107:561-567. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.400>.
8. Wei JL, Leung JC, Loong TC, Wong GL, Yeung DK, Chan RS, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: A population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1306-1314. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.235>.
9. Xu C, Yu C, Ma H, Xu L, Miao M, Li Y. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai Study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1299-1304. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.104>.
10. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J, Egawa I, Sawa T, Hazama H, et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1098-1105. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02846.x>.
11. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol* 2007;6:161-163.
12. Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, Lee C, Kwon H, Chung GE. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1852-1858. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.314>.
13. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-1395. <https://doi.org/10.1002/hep.20466>.
14. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44-52. <https://doi.org/10.1002/hep.20734>.

15. 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. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
16. Prieto-Ortiz JE, Sánchez Pardo S, Rojas Díaz L, Huertas Pacheco S. Hígado graso: aspectos clínicos en un centro de tercer nivel en Bogotá-período 2009-2013. *Rev Colomb Gastroenterol* 2014;29:117-124.
17. Vanegas CM, Restrepo C, Vargas N, Marín AE, Martínez LM, Yepes CE, et al. Caracterización de pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólica en un hospital de alta complejidad, Colombia 2013. *Rev Colomb Gastroenterol* 2014;29:342-346.
18. Ochoa C E, Calambás F. Hígado graso no alcohólico en consulta de gastroenterología. *Rept Med Cir* 2017;26:225-230. <https://doi.org/10.1016/j.reper.2017.10.005>.
19. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:739-752. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30077-7](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30077-7).
20. Lu F-B, Zheng KI, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Zheng M-H. Global epidemiology of lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:2041-2050. <https://doi.org/10.1111/jgh.15156>.
21. Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 2009;29:82-88. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01823.x>.
22. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, Barrera F, Benítez C, Castellanos-Fernandez M, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2020;19:674-690. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.09.006>.
23. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461-1465. <https://doi.org/10.1038/ng.257>.
24. Honda Y, Yoneda M, Kessoku T, Ogawa Y, Tomeno W, Imajo K, et al. Characteristics of non-obese non-alcoholic fatty liver disease: Effect of genetic and environmental factors. *Hepatology Res* 2016;46:1011-1018. <https://doi.org/10.1111/hepr.12648>.
25. Fracanzani AL, Petta S, Lombardi R, Pisano G, Russello M, Consonni D, et al. Liver and cardiovascular damage in patients with lean nonalcoholic fatty liver disease, and association with visceral obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1604-1611. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.045>.
26. Arab JP, Riquelme A, Benítez CE, Barrera F, Soza A, Miquel JF, et al. High prevalence of PNPLA3 rs738409 (I148M) polymorphism in Chilean-Latino population and its association to non-alcoholic fatty liver disease risk and histological disease severity. *Hepatology* 2015;62:1285A.
27. Unalp-Arida A, Ruhl CE. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 I148M and liver fat and fibrosis scores predict liver disease mortality in the U.S. population. *Hepatology* 2020;71:820-834. <https://doi.org/10.1002/hep.31032>.
28. Adams LA, Marsh JA, Ayonrinde OT, Olynyk JK, Ang WQ, Beilin LJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms increase the risk of fatty liver in females independent of adiposity. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1520-1527. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07120.x>.
29. Petta S, Valenti L, Tuttolomondo A, Dongiovanni P, Pipitone RM, Cammà C, et al. Interferon lambda 4 rs368234815 TT>ΔG variant is associated with liver damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2017;66:1885-1893. <https://doi.org/10.1002/hep.29395>.
30. Nakatsuka A, Matsuyama M, Yamaguchi S, Katayama A, Eguchi J, Murakami K, et al. Insufficiency of phosphatidylethanolamine N-methyltransferase is risk for lean non-alcoholic steatohepatitis. *Sci Rep* 2016;6:21721. <https://doi.org/10.1038/srep21721>.

31. Kumar R, Prakash S, Chhabra S, Singla V, Madan K, Gupta SD, et al. Association of pro-inflammatory cytokines, adipokines & oxidative stress with insulin resistance & non-alcoholic fatty liver disease. Indian J Med Res 2012;136:229-236.
32. Stojasavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2014;20:18070-18091. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i48.18070>.
33. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese," normal-weight individual. Am J Clin Nutr 1981;34:1617-1621. <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.8.1617>.
34. Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. Cell Metab 2017;26:292-300. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.008>.
35. Sookoian S, Puri P, Castaño GO, Scian R, Mirshahi F, Sanyal AJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with a state of betaine-insufficiency. Liver Int 2017;37:611-619. <https://doi.org/10.1111/liv.13249>.
36. Feng R, Luo C, Li C, Du S, Okekunle AP, Li Y, et al. Free fatty acids profile among lean, overweight and obese non-alcoholic fatty liver disease patients: a case - control study. Lipids Health Dis 2017;16:165. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0551-1>.
37. Assy N, Nasser G, Kamayse I, Nseir W, Beniashvili Z, Djibre A, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. Can J Gastroenterol 2008;22:811-816. <https://doi.org/10.1155/2008/810961>.
38. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. J Hepatol 2009;51:918-924. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.033>.
39. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. Nutrition 2007;23:46-52. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.09.004>.
40. Yasutake K, Nakamura M, Shima Y, Ohyama A, Masuda K, Haruta N, et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. Scand J Gastroenterol 2009;44:471-477. <https://doi.org/10.1080/00365520802588133>.
41. Albhaisi S, Chowdhury A, Sanyal AJ. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. JHEP rep 2019;1:329-341. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.08.002>.
42. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Banales JM, Crespo J, García-Monzón C, et al. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:1260-1270. <https://doi.org/10.1111/apt.15015>.
43. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. Hepatol Commun 2017;2:48-57. <https://doi.org/10.1002/hep4.1124>.
44. Leung JC, Loong TC, Wei JL, Wong GL, Chan AW, Choi PC, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. Hepatology 2017;65:54-64. <https://doi.org/10.1002/hep.28697>.
45. Dela Cruz A, Bugianesi E, George J, Day C, Liaquat H, Charatcharoenwittaya P, et al. Characteristics and long-term prognosis of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease (379). Gastroenterology 2014;146:S909.
46. Sinn DH, Kang D, Cho SJ, Paik SW, Guallar E, Cho J, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease and development of diabetes: a cohort study. Eur J Endocrinol 2019;181:185-192. <https://doi.org/10.1530/eje-19-0143>.
47. Sung KC, Seo DC, Lee SJ, Lee MY, Wild SH, Byrne CD. Non alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes in subjects who are not obese. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2019;29:489-495. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.01.016>.
48. Kim SS, Cho HJ, Kim HJ, Kang DR, Berry JR, Kim JH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a sentinel marker for the development of diabetes mellitus in non-obese subjects. Dig Liver Dis 2018;50:370-377. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.12.018>.

49. Lazar MV, Eapen M, Nair HR, Siyad I, Gopalakrishna R. Correlation between insulin resistance and liver histology in patients with nonalcoholic steatohepatitis with and without obesity. Indian J Gastroenterol 2020;39:42-49. <https://doi.org/10.1007/s12664-020-01024-z>.
50. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010;51:121-129. <https://doi.org/10.1002/hep.23276>.
51. Wong VW, Wong GL, Chan RS, Shu SS, Cheung BH, Li LS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2018;69:1349-1356. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.011>.
52. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2015;149:367-378. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>.
53. Zhuang X, Sun F, Li L, Jiang D, Li X, Sun A, et al. Therapeutic effect of metformin on chemerin in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clin Lab 2015;61:1409-1414. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2015.150211>.
54. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. Jama 2011;305:1659-1668.
55. Anushiravani A, Haddadi N, Pourfarmanbar M, Mohammadkarimi V. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. Eur J Gastroenterol Hepatol 2019;31:613-617.