

Enfermedad por esteatosis hepática, 2023 un año de cambios: Revisión en la nomenclatura, diagnóstico y tratamiento.

Steatotic liver disease, 2023 a year of changes: review of nomenclature, diagnosis and treatment.

Iván Fernández Castro¹, Ignacio Novo-Veleiro², Santiago Tomé Martínez de Rituerto^{1,3}

¹ Residente Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Santiago de Compostela.

² Servicio de Hospitalización a Domicilio. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Santiago de Compostela.

³ Unidad de Transplante Abdominal. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Santiago de Compostela.

ABSTRACT

Steatotic liver disease is a prevalent health issue affecting nearly a third of the global population. Until 2023, it was known as nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), but this nomenclature has been altered due to potential stigmatization for patients and its lack of clarity in reflecting the possible etiological factors in its development.

FIB-4 and vibration-controlled elastography are diagnostic methods available to us, which focus on identifying patients with significant fibrosis to prevent cirrhosis development.

Lifestyle modifications, including sustained weight loss, regular physical activity, a balanced diet, and abstaining from alcohol consumption are the key to treatment. These measures are supplemented by pharmacological treatments approved for conditions commonly associated with these patients: vitamin E, pioglitazones, SGLT2 inhibitors, GLP-1 analogues, and bariatric surgery.

This review aims to underscore significant terminology changes, the importance of early diagnostic algorithms, the multidisciplinary approach as a cornerstone of treatment, and the hope for novel therapeutic avenues against this challenging health issue.

RESUMEN

La enfermedad por esteatosis hepática es un problema de salud que afecta a casi un tercio de la población mundial. Hasta el año 2023 era conocida como hígado graso no alcohólico, pero esta nomenclatura se ha decidido cambiar ya que puede suponer un estigma para los pacientes y era confusa a la hora de reflejar los posibles agentes etiológicos en su desarrollo.

Los métodos diagnósticos a nuestro alcance, entre los que debemos destacar el FIB-4 y la elastografía controlada por vibración, se centran en identificar a los pacientes con una fibrosis significativa con el fin de evitar el desarrollo de una cirrosis.

Su tratamiento se basa en cambios de estilo de vida como son la pérdida de peso sostenida, la actividad física regular, una dieta equilibrada y la abstinencia de consumo de alcohol. Medidas que se complementan con tratamientos farmacológicos aprobados para las patologías que se suelen asociar en estos pacientes, vitamina E, pioglitazonas, inhibidores de SGLT2, análogos de GLP-1 y la cirugía bariátrica.

Con esta revisión pretendemos destacar los importantes cambios en la terminología llevados a cabo, la importancia de algoritmos de diagnóstico temprano, el abordaje multidisciplinar como pilar del tratamiento y la esperanza de nuevas líneas terapéuticas contra este desafiante problema de salud.

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática es un problema con una prevalencia exponencial, se estima que afecta al 30% de la población mundial, acompaña al sobrepeso, obesidad y se asocia además a otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV)^{1,2}. Ya desde el siglo XX se conoce el depósito de grasa en los pacientes con diabetes *mellitus* (DM)³ y su evolución a la cirrosis, constituyendo en el momento actual una de las principales causas de trasplante hepático⁴. A través de recientes documentos de consenso⁵ se propugna un cambio en la denominación clásica de hígado graso no alcohólico (EHGNA) por enfermedad por esteatosis hepática (ESH). La nomenclatura original no captura bien la etiología de la enfermedad y términos como graso, en inglés "fatty", considerados por algunos como estigmatizantes han sido dos de las razones para este cambio.

Con esta revisión buscamos exponer los nuevos cambios en la nomenclatura, revisar las herramientas de cribado y diagnóstico, y exponer las diferentes opciones terapéuticas.

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La ESH se define como la presencia de esteatosis en una proporción 5% de hepatocitos. La causa de ésta puede ser diversa, por un lado, tenemos a aquellos pacientes con una ESH con uno o más FRCV; entendiéndose por esto un índice de masa corporal (IMC) kg/m², o un perímetro de cintura mayor de 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres, el tener DM, hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP) o hipertrigliceridemia, o estar a tratamiento para cualquiera de dichas patologías. En este escenario nos encontraremos ante una disfunción metabólica asociada a esteatosis hepática (MASLD en sus siglas en inglés). Si un paciente consume una cantidad de alcohol mayor a 20-30 gramos/día de alcohol en mujeres y hombres respectivamente la situación pasa a considerarse MASLD con daño hepático por ingesta de alcohol (MetALD en inglés).

Pero la ESH también puede ser causada en exclusiva por el consumo de alcohol (Enfermedad hepática asociada a la ingesta de alcohol, ALD en inglés); por enfermedades como la celiaquía, enfermedad de

Wilson, deficiencia de lipasa ácida lisosomal, virus de la hepatitis C; o por fármacos como la amiodarona, los corticoides, el tamoxifeno o el metotrexato. Y dentro de esta heterogeneidad de factores que influyen en el desarrollo de una ESH también se encuentra la influencia genética a través de polimorfismos como PNPLA3⁶, o la influencia que parece tener la microbiota intestinal en su desarrollo⁷. Todas estas vías fisiopatológicas constituyen la base de líneas de investigación sobre nuevas opciones terapéuticas.

La ESH, en un 6% de los casos⁸, conlleva una activación de la respuesta inflamatoria en el parénquima hepático, lo que denominamos esteatohepatitis, que de perpetuarse en el tiempo, evoluciona a fibrosis hepática y puede provocar finalmente la aparición de cirrosis. Es por tanto que nuestros esfuerzos deben ir dirigidos a evitar que la grasa se deposite, active la inflamación y se desarrolle la fibrosis/cirrosis.

DIAGNÓSTICO

El objetivo de los algoritmos diagnósticos es identificar a aquellas personas con una fibrosis clínicamente significativa (estadio ≥ 2) y llevar a cabo medidas terapéuticas que impidan la progresión a cirrosis y con ello el desarrollo de futuras complicaciones.⁹

No existe suficiente evidencia que apoye la realización de un cribado a la población general, por lo que la recomendación sería centrarse en la población de riesgo: pacientes con los FRCV citados previamente, consumo significativo de alcohol, antecedentes familiares de cirrosis, que tengan datos de ESH en alguna prueba de imagen o una alteración de la bioquímica hepática (Figura 1).¹⁰

La ecografía abdominal simple, tan presente en nuestra práctica clínica habitual, no es la mejor prueba para el cribado de ESH ya que presenta una baja sensibilidad para los grados iniciales de la misma. Se considera que la ecografía detecta esteatosis cuando hay un depósito en al menos el 25% de los hepatocitos.¹¹

Una herramienta adecuada de inicio del cribado de fibrosis debe empezar con el índice FIB-4, que se basa en los valores de AST, ALT, plaquetas y la edad del paciente. Este índice tiene un valor predictivo negativo muy elevado, por lo que valores $< 1,3$ permiten descartar una fibrosis significativa¹². Hay que tener en cuenta que el límite en mayores de 65 años será 2, y que, en pacientes menores de 35 años, con discrasias plaquetarias, o enfermedades hepáticas agudas su rendimiento es menor y es necesario usar las otras herramientas diagnósticas de las que hablaremos a continuación.

Aquellas personas con un FIB 4 $\geq 1,3$ se les hará una evaluación secundaria con una prueba no invasiva como es la elastografía controlada por vibración (VTCE). Esta puede clasificar a los pacientes según valores < 8 kilopascales (KPa), indicando bajo riesgo de fibrosis significativa, 8-12 KPa, riesgo intermedio de fibrosis significativa; o > 12 KPa, lo que supone con alta probabilidad una fibrosis avanzada.^{13,14}

Aquellos pacientes con un FIB-4 $< 1,3$ y/o un VTCE con < 8 KPa y evidencia de esteatosis se recomienda repetir el cribado cada 1-2 años sobre todo con más de 2 FRCV o si el paciente es diabético, o cada 2-3 años si no cumple estas características.¹⁰

En aquellas personas con una VCTE compatible con un riesgo intermedio o alto (≥ 8 KPa) o valores de FIB-4 $> 2,67$ se les debe remitir a una Unidad de Hepatología de cara a establecer las consecuencias de la fibrosis avanzada / cirrosis como la presencia de Hipertensión Portal Clínicamente Significativa (HTPCS), así como realizar el cribado del hepatocarcinoma con controles semestrales de imagen¹⁰. En aquellos pacientes que no presenten datos de cirrosis, o bien tengamos dudas con las pruebas realizadas, debemos valorar la realización de técnicas diagnósticas complementarias como la elastografía por resonancia magnética (RMN), que es la prueba de imagen no invasiva más sensible a la hora de detectar fibrosis, ayudando así a diagnosticar una fibrosis significativa o una cirrosis¹⁵. Adicionalmente en aquellos casos donde las pruebas realizadas arrojen resultados indeterminados o contradictorios, presente elevación de transaminasas (ALT, AST) o exista la sospecha de otros posibles diagnósticos debemos considerar la realización de una biopsia hepática.¹⁶

TRATAMIENTO

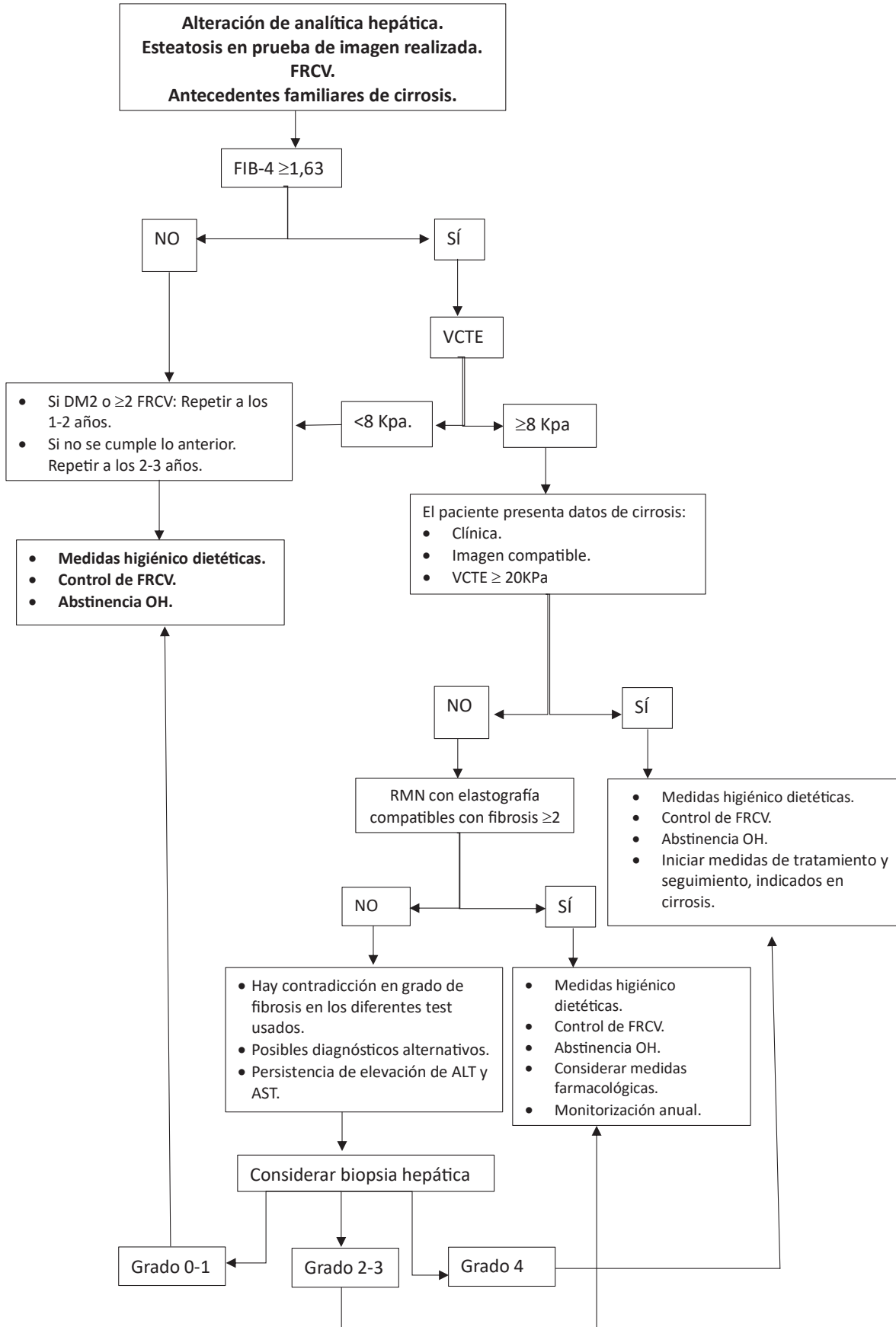
La base del tratamiento de MASLD y MetALD es el ejercicio físico, la dieta y la abstinencia alcohólica, junto a los tratamientos necesarios para el control de los FRCV. Todo ello debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinar que tenga en cuenta, además, la esfera psicosocial de cada paciente, ya que supone un factor decisivo en el éxito de las medidas higiénico dietéticas propuestas (Figura 2).

Toda pérdida de peso en estos pacientes es beneficiosa, pero debemos intentar marcar como objetivo conseguir una pérdida $> 10\%$ mantenida en el tiempo, ya que esto ha demostrado una mejoría de la ESH, esteatohepatitis y fibrosis¹⁷. Aunque no lleve asociada una pérdida ponderal, es importante aumentar la actividad física de nuestros pacientes, con una prescripción de ejercicios lo más individualizados posibles para fomentar la adherencia y un cambio en los hábitos de vida a largo plazo, ya que una actividad física moderada regular tiene beneficios tanto cardiometabólicos (mejoría de la resistencia periférica a la insulina) como hepáticos con la mejoría de la esteatosis *per se*. La dieta debe incluir una ingesta pobre en grasas saturadas, carbohidratos refinados y bebidas azucaradas, y rica en fibra y grasas poliinsaturadas. Para ello, una opción es la dieta mediterránea, que ha demostrado una mejoría del perfil cardiovascular y disminución de la grasa intrahepática.^{18,19}

El café por su parte, independientemente de si tiene o no cafeína, ha demostrado así mismo, ser beneficioso en la mejoría de ESH y disminución del riesgo de fibrosis hepática²⁰. Tal y como se ha mencionado anteriormente, el alcohol juega un papel fisiopatológico importante en esta enfermedad; aumenta la probabilidad de una fibrosis significativa y ejerce un papel sinérgico con la obesidad en el desarrollo de cirrosis, aparición de neoplasias o muerte de cualquier causa^{21,22}; por ello se recomienda la abstinencia alcohólica o por lo menos que el consumo sea de muy bajo riesgo.²³

En lo referente a tratamientos farmacológicos no existe actualmente ningún medicamento aprobado por las agencias internacionales para el tratamiento específico de MASLD, pero sí hay moléculas aprobadas para otras patologías que han demostrado ciertos efectos en la esteatosis hepática que analizaremos a continuación.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico (basado en algoritmo propuesto por Rinella ME, *et al.*⁵).



FRCV: factores de riesgo cardiovascular. DM2: diabetes *mellitus* tipo2. VCTE: elastografía controlada por vibración. OH: alcohol. RMN: resonancia magnética.

Figura 2. Tratamiento de la ESH por MASLD y MetALD.

TODOS LOS PACIENTES					
Actividad física moderada de forma regular. Dieta mediterránea. Consumo de 1-3 tazas de café/día (con o sin cafeína) Abstinencia alcohólica. Pérdida de peso >5-10%.					
*Si es posible realizar con equipos multidisciplinares y adaptándose a la realidad cultural y socioeconómica de nuestro paciente con el fin de cambios conductuales duraderos.					
FÁRMACOS PARA CONSIDERAR SEGÚN COMORBILIDADES DEL PACIENTE					
	Indicación	Esteatosis	Esteatohepatitis	Fibrosis	Ef. Secund.
Vitamina E	N/A	Mejoría	-	No	Sangrado intracraneal y neo. próstata
Pioglitazonas	DM2	Mejoría	Mejoría	No	Aumento de peso, osteoporosis, ICC y neo. vejiga.
a-GLP1	DM2 y obesidad	Mejoría	Mejoría	Retrasa su aparición	Intolerancia digestiva.
iSGLT2	DM2, ICC, ERC.	Mejoría	-	-	Infecciones urinarias.
*Debemos considerar la cirugía bariátrica si nuestro paciente cumple criterios.					

Ef. Secund: Efectos secundarios. a-GLP1: análogos de GLP-1, iSGLT2: inhibidor de transportador sodio glucosa. DM2: diabetes mellitus tipo 2. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. ERC: enfermedad renal crónica. Neo. Próstata: neoplasia de próstata. Neo. Vejiga: neoplasia de vejiga.

La vitamina E ha demostrado mejorar la esteatosis hepática, pero no así la fibrosis. Y debemos tener en cuenta efectos secundarios que se encuentra por ahora en estudio como la mayor asociación con sangrado intracraneal o su posible relación con el cáncer de próstata.¹⁰

Las pioglitazonas que normalmente se usan en pacientes con DM2 han demostrado una mejoría de la esteatosis y esteatohepatitis hepática sin un papel claro en sobre la fibrosis; pero estos fármacos antidiabéticos hoy en día han sido superados en muchas ocasiones por otros, como los expuestos a continuación, dado a los efectos secundarios asociados a las pioglitazonas: aumento de peso, descompensación de insuficiencia cardíaca, mayor riesgo de osteoporosis o aumento de riesgo de neoplasia vesical.¹⁰

Los ensayos realizados con inhibidores de SGLT2 sugieren una mejoría de la ESH pero por ahora no hay datos acerca de su papel sobre la esteatohepatitis y la fibrosis hepática.^{24,25}

Los análogos de GLP-1 (aGLP-1) aprobados para la DM y la obesidad han demostrado mejorar los FRCV, una disminución de la mortalidad cardiovascular y llevar asociado una pérdida de peso tanto en pacientes DM como en pacientes sin DM²⁶⁻²⁸. Así mismo en lo que se refiere a la ESH han demostrado la mejoría de la esteatosis hepática y esteatohepatitis, con una reducción de la progresión a fibrosis hepática, sin por ahora evidencia en la resolución de la fibrosis preexistente.²⁹⁻³²

Si el paciente es candidato a cirugía bariátrica se debe tener en cuenta que ha demostrado resolver la ESH y la esteatohepatitis y puede mejorar la fibrosis.^{33,34}

Para concluir, queremos destacar que son muchos los nuevos avances en diagnóstico y tratamiento que se están haciendo en estos momentos para la ESH, por lo que afortunadamente en un futuro próximo tendremos nuevas herramientas para enfrentarnos a este grave y prevalente problema de salud.

CONCLUSIONES

La esteatosis hepática es un problema de salud frecuente y en alza en nuestras sociedades, con unas implicaciones que pueden llegar a ser vitales. Es por ello que debemos tener claro las herramientas diagnósticas a nuestro alcance, como son el FIB-4 y la elastografía.

Y aunque ahora mismo no dispongamos de ninguna molécula aprobada para su tratamiento de forma específica, si se ha demostrado que cambios en los hábitos de vida, y fármacos aprobados para otras patologías que se suelen asociar en estos pacientes, como los aGLP-1, pueden mejorar y revertir en cierta medida dicha situación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

1. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22-7.
2. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47.
3. Connor CL. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *Am J Pathol*. 1938;14(3):347-364.
4. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-8.
5. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;77(5):1097-1107.
6. Wang Y, Kory N, Basu-Ray S, Cohen JC, Hobbs HH. PNPLA3, GNL3, and Inhibition of Hepatic Triglyceride Hydrolysis in Mice. *Hepatology*. 2019;69(6):2427-41.
7. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, Verheij J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(5):279-97.
8. 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(1):73-84.
9. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54.
10. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797.
11. Jang W, Song JS. Non-Invasive Imaging Methods to Evaluate Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Fat Quantification: A Review. *Diagnostics*. 2023;13(11):1852.
12. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
13. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, Hallinan E, Kowdley KV, Abdelmalek M, et al. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2019;17(1):156-163.e2.
14. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022;71(5):1006-19.
15. Tamaki N, Imajo K, Sharpton S, Jung J, Kawamura N, Yoneda M, et al. Magnetic resonance elastography plus FibroScan-4 versus FibroScan-aspartate aminotransferase in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Hepatology*. 2022;75(3):661-72.
16. Brunt EM, Kleiner DE, Carpenter DH, Rinella M, Harrison SA, Loomba R, et al. NAFLD: Reporting Histologic Findings in Clinical Practice. *Hepatology*. 2021;73(5):2028-38.
17. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-378.e5; quiz e14-15.
18. Kouvari M, Boutari C, Chrysohoou C, Fragkopoulou E, Antonopoulou S, Tousoulis D, et al. Mediterranean diet is inversely associated with steatosis and fibrosis and decreases ten-year diabetes and cardiovascular risk in NAFLD subjects: Results from the ATTICA prospective cohort study. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2021;40(5):3314-24.
19. Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T, et al. Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Liver Dis*. 2021;41(3):225-34.
20. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(2):e8-12.
21. Chang Y, Ryu S, Kim Y, Cho YK, Sung E, Kim HN, et al. Low Levels of Alcohol Consumption, Obesity, and Development of Fatty Liver With and Without Evidence of Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2020;71(3):861-73.
22. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ*. 2010;340:c1240.
23. Díaz LA, Arab JP, Louvet A, Bataller R, Arrese M. The intersection between alcohol-related liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(12):764-83.
24. Malandris K, Papandreou S, Avgerinos I, Karagiannis T, Paschos P, Michailidis T, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering drugs on liver steatosis as assessed by means of magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Horm Athens Greece*. 2023;22(4):655-64.
25. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, Johansson L, Kvarnström M, Moris L, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2018;61(9):1923-34.
26. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;0(0):null.
27. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-62.
28. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022;28(10):2083-91.
29. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjaer MS, Krarup N, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):511-22.
30. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-24.
31. Nevola R, Epifani R, Imbriani S, Tortorella G, Aprea C, Galiero R, et al. GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1703.
32. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-16.
33. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, Muradova E, Gonzalo JP, Murr MM. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariat Surg*. 2019;15(3):502-11.
34. Petagine L, Zariwala MG, Patel VB. Non-alcoholic fatty liver disease: Immunological mechanisms and current treatments. *World J Gastroenterol*. 2023;29(32):4831-50.