

SÍNDROME METABÓLICO, HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y HEPATOCARCINOMA

METABOLIC SYNDROME, NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Carlos Buso¹, Omar Galdame², Juliana Figueroa³, Lorena Leiva Sersing⁴, Mariana Ojeda⁵, Verónica Pesce⁶, Martín Maraschio⁷, Dana Sobol⁸, Daniela Maltagliatti⁹, Analía Adad¹⁰, Cinthia Cela¹¹, María Eugenia Croxatto¹², Alicia Sarmiento¹³, Andrea Miranda¹⁴, Silvia Pozniak¹⁵, Carlos Markmann¹⁶, Claudia Folino¹⁷

¹ Médico de Planta, Servicio de Nutrición y Diabetes, especialista en Cardiología, Hospital Municipal de Oncología María Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Médico especialista en Gastroenterología, Hospital Español, Mendoza, Argentina

³ Médica de Planta, especialista en Nutrición y Diabetes, Hospital Julio C. Perrando, Chaco, Argentina

⁴ Médica de Planta, especialista en Gastroenterología, Hospital Luis Lagomaggiore, Hospital Español, Mendoza, Argentina

⁵ Médica de Planta, especialista en Nutrición y Diabetes, especialista en Medicina General, Hospital Julio C. Perrando, Chaco, Argentina

⁶ Médica de Planta, Servicio de Oncología, especialista en Oncología, Hospital María Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁷ Jefe del Servicio de Clínica Médica, especialista en Clínica Médica, Hospital Municipal de Azul Ángel Pintos, Azul, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

⁸ Médica de Planta, especialista en Nutrición y Diabetes, Hospital Municipal de Oncología María Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁹ Médica de Planta, especialista en Mastología, Hospital Municipal de Oncología María Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁰ Jefa de Sección Clínica Médica, Sanatorio Dr. Julio Méndez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹¹ Médica de Planta, especialista en Nutrición, Hospital Naval Pedro Mallo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹² Médica de Planta, especialista en Clínica Médica, Hospital Municipal de Oncología María Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹³ Jefa del Sector de Endocrinología, especialista en Endocrinología, Medicina Social y Comunitaria y Metodología de la Investigación, Centro de Salud N° 28, Salta, Argentina

¹⁴ Médica de Planta, especialista en Medicina General, Diabetología, Sanatorio Juncal, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁵ Médica especialista en Endocrinología y Metabolismo, Consultorios ENDO, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁶ Jefe de Consultorios externos, Hospital María, Curie Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁷ Médica de Planta, especialista en Medicina Interna y Nutrición, Unidad Metabólica, Servicio de Diabetes, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Juliana Figueroa, Mariana Ojeda

E-mail: yulief77@hotmail.com/marianaorejeda12@gmail.com

Presentado: 17/05/20. Aceptado: 24/05/20

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés

RESUMEN

En las últimas décadas, los cambios en el estilo de vida provocaron un incremento en la prevalencia del síndrome metabólico y que la enfermedad por hígado graso no alcohólico (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD sus siglas en inglés) se convierta en la enfermedad hepática crónica más frecuente en todo el mundo. Los componentes del síndrome metabólico no son sólo altamente prevalentes en pacientes con hígado graso no alcohólico, sino que a la vez aumentan el riesgo de desarrollarlo. Esta relación bidireccional ha sido claramente establecida. Asimismo se considera que NAFLD podría ser el componente hepático del síndrome metabólico. Aunque NAFLD se considera principalmente una enfermedad benigna, puede progresar a fibrosis hepática grave y carcinoma hepatocelular (CHC), incluso se encontraría este último en hígados no cirróticos.

El objetivo de esta revisión es determinar los procesos fisiopatológicos comunes a estas entidades, cuáles son las estrategias diagnósticas recomendadas y cuáles las intervenciones terapéuticas actualmente aprobadas.

Palabras clave: cirrosis; diabetes mellitus; carcinoma hepatocelular; hígado graso no alcohólico; esteatohepatitis no alcohólica; síndrome metabólico.

Actualización en Nutrición 2020; Vol. 21 (43-49)

ABSTRACT

In recent decades, lifestyle changes have led to an increase in the prevalence of metabolic syndrome as nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) becomes the most common chronic liver disease around the world. The components of the metabolic syndrome are not only highly prevalent in patients with nonalcoholic fatty liver, but, at the same time, increase the risk of developing it. This two-way relationship has been clearly established. Inclusively, it is considered that NAFLD could be the hepatic component of the metabolic syndrome. Although NAFLD is primarily considered a benign disease, it can progress to severe liver fibrosis and hepatocellular carcinoma (HCC), the latter even being found in non-cirrhotic livers.

The objective of this review is to determine the pathophysiological processes common to these entities, which are the recommended diagnostic strategies and which are the currently approved therapeutic interventions

Key words: cirrosis; diabetes mellitus; hepatocellular carcinoma; nonalcoholic fatty liver disease; nonalcoholic steatohepatitis; metabolic syndrome.

Actualización en Nutrición 2020; Vol. 21 (43-49)

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se observó un incremento en la prevalencia del síndrome metabólico (SM) a nivel global. Sus componentes -obesidad central, dislipemia, hipertensión arterial (HTA), glucemia en ayunas alterada (GAA), intolerancia a la glucosa (IT) o diabetes mellitus (DM)- son altamente prevalentes en pacientes con hígado graso no alcohólico (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD sus siglas en inglés). En los últimos años se reconoció un papel protagónico a la NAFLD como causa de enfermedad hepática crónica^{1,2}. Ésta abarca un amplio espectro de características que van desde la esteatosis simple, una entidad relativamente benigna, hasta la esteatohepatitis no alcohólica³ considerada la cara más agresiva de este espectro con el riesgo de fibrosis hepática progresiva, cirrosis y todas sus complicaciones, entre ellas el carcinoma hepatocelular (CHC)^{4,5} que es actualmente la quinta neoplasia más frecuente a nivel mundial y la segunda causa de muerte por cáncer^{6,7}.

Para definir NAFLD debe existir evidencia de esteatosis hepática (determinada por imagen o por histología) en ausencia de causas secundarias de acumulación de grasa hepática⁵. Histológicamente NAFLD puede clasificarse como: 1) hígado graso no alcohólico (NAFLD) definido por la presencia de 5% de esteatosis sin evidencia de lesión hepatocelular^{8,9}; 2) esteatohepatitis

no alcohólica (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH sus siglas en inglés), que se define por la presencia de 5% de esteatosis asociado a inflamación y lesión de hepatocitos (*balloning*), con o sin fibrosis asociada.

Epidemiología y factores de riesgo

Se estima que aproximadamente un 25% de la población adulta tiene NAFLD^{3,8,10}. La obesidad es el factor de riesgo más común y mejor documentado asociado a NAFLD. En este sentido, un estudio en 1.000 pacientes con obesidad mórbida demostró una prevalencia de NAFLD del 80%, con 65% de esteatosis simple y un 14% de esteatohepatitis no alcohólica y/o fibrosis⁷. Por otra parte, los pacientes con diabetes mellitus (DM) tienen una elevada prevalencia de NAFLD (estimada entre un 45 y 75%) y la evidencia indica que estos pacientes poseen alto riesgo de desarrollar NASH, y dos a cuatro veces más riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas como cirrosis, falla hepática y hepatocarcinoma⁸. De igual modo, los pacientes con NAFLD evidencian mayor riesgo de desarrollar DM de *novo*, enfermedades cardiovasculares y sus complicaciones⁹.

Por otra parte se encuentra el síndrome metabólico con una prevalencia muy elevada de NAFLD, tanto que se la considera la manifestación hepática de dicho síndrome¹¹. Con respecto al CHC, la etiología más habitual es la infección crónica por el virus de la he-

patitis B (VHB)¹⁰, principalmente en países del sudeste asiático y África Subsahariana. Sin embargo, en países occidentales predomina la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y el consumo crónico de alcohol. En menor número de casos se relaciona con enfermedades biliares y autoinmunes¹². El factor de riesgo más importante para su desarrollo es la presencia de cirrosis hepática subyacente y constituye una de las principales causas de muerte en esta población². No obstante, en pacientes con NASH, el CHC puede desarrollarse aún en ausencia de cirrosis hepática³. Un estudio reciente determinó que la prevalencia de CHC en sujetos con NASH fue de 0,5% en comparación con 0,21% en aquellos sin NASH¹⁰.

Fisiopatología

La disfunción de los adipocitos en la obesidad se desencadena en parte por la hipoxia resultante como consecuencia de la proliferación de los mismos. Estos adipocitos hipertrofiados e hipóxicos generan un estado proinflamatorio con liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF, sus siglas en inglés), el cual deteriora las vías de señalización de insulina y conduce a la lipólisis de los triglicéridos (TG) y liberación de ácidos grasos libres (AGL) hacia la circulación, siendo luego almacenados en el hígado en forma de triglicéridos. Además secretan quimiocinas que reclutan macrófagos al tejido adiposo y amplifican el estado inflamatorio. Todo esto conduce a un estado de insulinoresistencia (IR) hepática¹³ que representa el inicio de la esteatosis y produce, además, disminución de la producción de adiponectina. La IR es la disminución de la capacidad celular de responder a la acción de la insulina. En el hígado, disminuye el efecto inhibitorio de la insulina en la gluconeogénesis, reduce el efecto estimulante de la glucogenosíntesis y genera un aumento de los niveles de glucemia circulante. En un esfuerzo para compensar la resistencia a la insulina del tejido adiposo se produce la hiperinsulinemia^{7,8}.

- Esteatosis a esteatohepatitis. La mitocondria tiene un papel fundamental en el desarrollo de NASH. Cuando la cantidad de AGL excede la capacidad oxidativa de la mitocondria, PPAR (*peroxisome proliferator activated receptors*) se activa y genera mayor producción de radicales libres de oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS sus siglas en inglés). La lipoperoxidación+ROS causan inflamación, y aumentan el TNF y la quimiotaxis de neutrófilos, necrosis y apoptosis del hepatocito, con activación de las células estrelladas hepáticas y desarrollo de fibrogénesis^{7,11}.

- Esteatohepatitis. Fibrosis. Carcinogénesis. El me-

canismo exacto se desconoce. Existe una fuerte asociación entre la inflamación crónica y el cáncer. Existen mecanismos capaces de generar el desarrollo de un CHC, aún en ausencia de cirrosis, que generan controversia¹⁴. La obesidad, la DM y NAFLD provocan una disregulación de ejes hormonales, una alteración de la respuesta inmunitaria e inflamación crónica activa que conducen a la hepatocarcinogénesis¹¹. La insulinoresistencia y la posterior hiperinsulinemia compensatoria, así como el factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factors*, IGF sus siglas en inglés) -estrechamente relacionado con ambas- tienen un papel clave en la patogenia del CHC vinculado con NAFLD. El estrés oxidativo y la activación de las vías de citoquinas/adipocitoquinas son dos de los más importantes ítems relacionados a la hepatocarcinogénesis. Resultados recientes de estudios en modelos animales de CHC sugieren la existencia de un vínculo entre la progresión tumoral y la microbiota intestinal¹⁵. En particular, se observó una disminución del *phylum Bacteroidetes*, mientras que las fusobacterias y proteobacterias se incrementaron en pacientes con CHC¹⁶.

- Otros factores de riesgo genéticos para NAFLD. Variantes genéticas específicas contribuyen a la susceptibilidad genética de NAFLD y su progresión a CHC¹⁷. Diferentes polimorfismos de un nucleótido único (PNU) identificados se asocian a mayor contenido de grasa hepática y elevación de enzimas hepáticas. Se identificó un PNU-rs738409 C/G (*patatin-like phospholipase domain-containing*, PNPLA3 sus siglas en inglés) cuya variación da diferencias interindividuales en el contenido de grasa hepática y susceptibilidad a NAFLD⁸. Además, el PNPLA3 I 148M determina un fenotipo con mayor riesgo de CHC relacionado con NAFLD^{11,13}.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

El NAFLD se acompaña de las características clínicas que definen al SM⁷. El paciente obeso o con DM e hígado graso suele tener escasas manifestaciones clínicas. Puede presentar hepatomegalia ligeramente dolorosa, astenia y dispepsia¹⁸. Los niveles de aminotransferasas pueden encontrarse elevados (20%), en general 1,5 a 2 veces el nivel basal a predominio de alanina aminotransferasa (ALT) y un ratio ALT/AST <1^{18,19}, o ser normales²⁰. También pueden elevarse la fosfatasa alcalina (FAL) y la gammaglutamil transferasa (GGT)¹⁷. Los niveles de enzimas hepáticas no tienen correlato con la presencia de grasa hepática ni con el grado de fibrosis^{19,20}. Otros marcadores metabólicos que pueden evaluarse son los TG, el colesterol total¹⁹, el ácido úrico (20%), la microalbuminuria, la proteína C reactiva y

los niveles séricos de ferritina (1,5 veces más elevados de lo normal en NASH)¹⁸. Otro factor de riesgo es la edad >50 años. Debe excluirse el consumo de alcohol >30 g diarios en hombres y >20 g diarios en mujeres¹⁵. Una revisión reciente sugirió que el 15% de pacientes con CHC por NASH no presentaba cirrosis en el momento del diagnóstico²¹. Además, entre el 50 y el 64% de los casos de CHC asociados a NASH se producen en el hígado no cirrótico²²⁻²³.

Abordaje del paciente con NAFLD Métodos no invasivos

La *ecografía hepática* es el estudio de imágenes utilizado con más frecuencia para identificar NAFLD debido a su gran disponibilidad, seguridad, inocuidad y bajo costo, con una sensibilidad de casi el 100% y una especificidad del 90% cuando el contenido de grasa hepático es mayor del 20%. Su sensibilidad disminuye cuando el paciente es obeso y no permite detectar fibrosis subyacente⁵. Se recomienda el *screening* de NAFLD en pacientes con SM, obesidad y/o DM2 por considerarlos de alto riesgo para progresión a fibrosis hepática, la cual se asocia a mayor morbimortalidad cardiovascular y neoplásica¹⁹. El método de elección (*gold standard*) para realizar el diagnóstico diferencial entre NAFLD y NASH, y objetivar el grado de fibrosis, es la *biopsia hepática*⁸, pero es un procedimiento costoso, invasivo y no siempre representativo lo que motivó el desarrollo de distintos métodos y *scores* no invasivos para su uso en NAFLD^{5,21}. El NAFLD fibrosis score (NFS) y el fibrosis-4 (FIB-4 sus siglas en inglés) han sido validados con biopsia hepática y presentan mejor correlación con el grado de fibrosis hepática^{4,19}.

La *elastografía* transicional es un método para diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática, altamente reproducible que permite establecer severidad y pronóstico de la enfermedad con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 85%. Algunas de sus desventajas son su costo, la escasa disponibilidad en nuestro medio y la dificultad técnica para evaluar pacientes con obesidad severa¹⁷. La *tomografía abdominal* (sin contraste) permite una evaluación cuantitativa de la esteatosis hepática. La sensibilidad asciende al 80% y la especificidad es del 95 al 100% cuando el contenido de grasa supera >30%. Sin embargo, las características de la técnica, así como su costo, impiden aplicarla como método de *screening*²². La *resonancia nuclear magnética* (RNM) es la herramienta de imagen más definitiva para la evaluación en forma cuali-cuantitativa de la esteatosis hepática²⁴.

Screening de hepatocarcinoma

La recomendación actual para pacientes con NAFLD/NASH es someterse a vigilancia una vez establecida la cirrosis. A pesar de la demostración del desarrollo de CHC en NAFLD no cirrótico, su incidencia en este grupo de pacientes (<1,5%/año) es insuficiente para recomendar la vigilancia de CH. Las guías de práctica actuales recomiendan la detección periódica de CHC por ultrasonido bianual^{11,17,25}, con o sin alfafetoproteína (AFP), en poblaciones clínicamente identificables con un riesgo de CHC^{7,19}. La tomografía computada (TC) y la RNM, aunque menos disponibles, representan alternativas a la ecografía abdominal. Por lo tanto, conforme a los estándares actuales, los pacientes con NASH y fibrosis avanzada deben incluirse en programas de vigilancia de CHC.

Métodos de imágenes en el diagnóstico de carcinoma hepatocelular

Actualmente el CHC es el único tumor para el cual existen criterios de diagnóstico no invasivos universalmente establecidos. Se acepta que, el realce en una lesión focal hepática luego de la administración de un agente de contraste, es característico de CHC cuando presenta en fase arterial hepática (FAH) una fuerte absorción del agente de contraste y su posterior lavado ("*wash-out*") en la fase venosa portal (FVP) y fase de equilibrio (FE) en una de las dos modalidades de imagen (TC multifase o RNM dinámica). Otro hallazgo característico es el realce de una "cápsula" periférica durante la fase venosa^{14,23}.

Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) se introdujo en 2011 para estandarizar los informes de exámenes hepáticos realizados mediante TC y RMN en pacientes de alto riesgo. Para determinar la probabilidad de que el nódulo evaluado sea CHC, LI-RADS ofrece cinco categorías principales (LR1 a LR5) que progresan desde "definitivamente benigno 'a' definitivamente CHC", y tres categorías adicionales (CHC con invasión vascular, CHC tratado y otras lesiones probablemente malignas no compatibles con CHC)²⁶.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con NASH y CHC presenta diagnósticos secundarios que limitan las opciones de tratamiento, especialmente la opción de cirugía o trasplante^{27,28}. La resección es la terapia de elección para aquellos con CHC con buena función hepática y es una primera opción en pacientes sin cirrosis. Si la resección no es posible, pueden ser considerados para trasplante de hígado si están dentro de los criterios de Milán¹⁹. Las dos opciones paliativas disponibles son la

embolización y la terapia sistémica dirigida con sorafenib, lenvatinib y regorafenib²⁹.

Los pacientes con NASH a menudo también tienen SM, obesidad, DM y aterosclerosis. Los tratamientos para estas comorbilidades podrían reducir el desarrollo y la progresión del CHC¹. El tratamiento con biguanidas o tiazolidinedionas (TZD) se asoció con una reducción del 70% en el riesgo de CHC en diabéticos¹³.

Un ensayo aleatorizado y controlado con placebo indicó que los pacientes no diabéticos con NASH que recibían tratamiento con pioglitazona presentaban una mejoría significativa de la alanina aminotransferasa y del daño hepatocitario y la fibrosis, en comparación con placebo. Sin embargo, en el análisis de un modelo de homeostasis para la evaluación del puntaje de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y en la evaluación histológica de la inflamación lobulillar y la esteatosis, no se observaron diferencias estadísticas entre los dos grupos. Quizás el ensayo clínico aleatorio (ECA) más conocido sea el estudio PIVENS, en el cual 247 pacientes no diabéticos con NASH fueron aleatorizados a uno de tres grupos: pioglitazona, vitamina E o placebo. El tratamiento con pioglitazona durante 96 semanas demostró una mejoría estadísticamente significativa en el puntaje NAS (*NASH activity score*), en comparación con el placebo; no obstante, no se observó una mejoría significativa de la fibrosis. Asimismo los pacientes que recibieron pioglitazona ganaron más peso que aquellos que tomaron vitamina E o placebo. En ECA amplios, las TZD se asociaron sistemáticamente a mejorías de los puntajes necroinflamatorios (degeneración balonzante de hepatocitos, esteatosis e inflamación lobulillar), comparativamente con placebo, mientras que la fibrosis no tuvo mejorías. El tratamiento con pioglitazona se asoció con una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con el grupo control. Además su uso crónico se relacionó con pérdida ósea y cáncer de vejiga urinaria.

En reconocimiento a estas pruebas de eficacia y seguridad contradictorias, la guía de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD, sus siglas en inglés) incluye la siguiente recomendación respecto a la pioglitazona: "La pioglitazona puede utilizarse para tratar la esteatohepatitis en pacientes con NASH probada mediante biopsia; en dosis de 30 a 45 mg/d puede considerarse para el tratamiento de los pacientes con esteatohepatitis, diabéticos o no, especialmente en aquellos con estadios intermedios de fibrosis (F2 y F3)¹⁹. Sin embargo, es necesario señalar que la mayoría de los pacientes que participó en los ensayos clínicos que investigaron

el uso de la pioglitazona en NASH no era diabético, y la seguridad y la eficacia de pioglitazona no se han establecido en pacientes con NASH (evidencia I-B)".

La metformina, aunque demostró una mejora en el perfil de aminotransferasas e insulinoresistencia, no modifica significativamente la histología hepática^{13,30}. En dos estudios, el tratamiento con metformina se asoció con una reducción del riesgo de un 67 a 85% de CHC en pacientes con diabetes^{30,31}, aunque los mecanismos del efecto antitumoral no se esclarecieron completamente. También se determinó que las estatinas tienen un efecto protector en la prevención de CHC. Un estudio reciente de casos y controles mostró que al tomar una estatina, el riesgo de desarrollo de CHC en pacientes con DM se redujo un 64%³². En aquellos que tomaron tanto estatinas como metformina, el efecto fue más pronunciado, a diferencia de los que tomaron solo estatina (HR ajustada 1/4 0,28; IC del 95%: 1/4 0,23-0,35) o solo metformina (HR 1/4 0,97; IC del 95%: 1/4 0,84-1,14). El efecto fue dependiente de la dosis para ambos fármacos^{32,33}.

Los datos experimentales sugirieron un efecto positivo de la aspirina en el resultado de la enfermedad hepática y podría utilizarse para reducir el riesgo de CHC^{34,35}. Un metaanálisis demostró que el uso diario de aspirina puede reducir el riesgo de CHC en un 32%³¹. La vitamina E, a una dosis diaria de 800 UI/día, mejora los niveles de aminotransferasas y la histología hepática en pacientes adultos con NASH comprobada por biopsia más fibrosis significativa, sin embargo, conforme a lo que establecen las Guías Americanas de la AASLD, hasta que más datos que respalden su efectividad, no se recomienda la vitamina E en pacientes con NAFLD sin biopsia hepática, cirrosis por NASH o cirrosis criptogénica^{4,5}.

Las modificaciones en el estilo de vida para prevenir y/o mejorar la obesidad, la insulinoresistencia, la DM y NAFLD/NASH deben incluir ejercicio, y los beneficios de esto están bien establecidos^{13,36,37,38}. Para mejorar la esteatosis parece necesaria una pérdida de peso de al menos un 3-5% del peso corporal, del 7 al 10% para mejorar la mayoría de las características histopatológicas de NASH, incluyendo fibrosis⁴, mediante una dieta hipocalórica sola o asociado a actividad física^{39,40}.

Perspectiva de futuro

Se espera que exista una medicación aprobada para el tratamiento de NASH en los próximos años. Varios fármacos se encuentran en evaluación (fase II y III): selonsertib, ácido obeticólico, elafibranor y cenicriviroc¹⁹. No obstante, las modificaciones del estilo de vida seguirán siendo la primera línea en el manejo de estos pacientes⁴¹.

REFERENCIAS

1. 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.
2. De Minicis S, Day C, Svegliati-Baroni G. From NAFLD to NASH and HCC: pathogenetic mechanisms and therapeutic insights. *Curr Pharm Des* 2013; 19:5239-5249.
3. Bellentani S. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International* 2017; Vol 37,81-84.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison S, Brunt E, Sanyal A. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67:328-357.
5. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016; Vol 64,1388-1402.
6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *Cancer J Clin* 2015; 65:87-108.
7. Margini C, Dufour J. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver International* 2016; 36: 317-324
8. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:330-344.
9. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: 547-64.
10. Negro F. Natural history of NASH and HCC. *Liver International* 2020; 40 (Suppl. 1):72-76.
11. Strea L, Vere C. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World Journal of Gastroenterology* 2015; 21: 4103-4110.
12. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127 5 (Suppl 1):S35-50.
13. Pocha C, Dufour J. Nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a problem of growing magnitude. *Semin Liver Dis* 2015; 35:304-317.
14. Takuma Y, Nouse K. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *World J Gastroenterol* 2010; 16(12): 1436-1441.
15. Fujimara N, Friedman S. Risks factors and prevention of hepatocellular cancer in the era of precision medicine. *Journal of Hepatology* 2018; Vol 68, 526-549.
16. Zoller H, Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism* 2016 Aug; 65(8):1151-60.
17. Klein S, Dufour J. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Hepatic Oncology Review* 2017; 4(3):83-98.
18. Milic S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* 2014 July 28; 20(28): 9330-9337.
19. Primera guía de diagnóstico y tratamiento del hígado graso no alcohólico de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, 2019. Coordinadores: Fassio E, Dirchwolf M, Barreyro FJ. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado.
20. Vizuete J, et al. Perspectives on nonalcoholic fatty liver disease: an overview of present and future therapies. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2017; Vol 5: 67-75.
21. Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a call to action. *Diabetes Care* 2017; 40:419-430.
22. Li Q, Dhyani M, Grajo J, et al. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2018 Aug 27; 10(8): 530-542.
23. Nowicki T, Markiet K, Szurowska E. Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma. A pictorial essay. *Current Medical Imaging Reviews* 2017; 13,140-153.
24. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2016 Feb; 63(2):453-61.
25. Piscaglia F, Svegliati G. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *Hepatology* 2016; 63:827-838.
26. Roberts L, Sirlin C, Zaiem F, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; Vol 67,1.
27. Fassio E, Mazzolini G; Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Consenso y Guías Argentinas para la Vigilancia, Diagnóstico y Tratamiento del Hepatocarcinoma 2017. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016; 46:350-374.
28. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 693-699.
29. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial. *Lancet* 2017; 389,56-66.
30. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013; 62(4), 606-615.
31. Ford RJ, Fullerton MD, Pinkosky SL, et al. Metformin and salicylate synergistically activate liver AMPK, inhibit lipogenesis and improve insulin sensitivity. *Biochem J* 2015; 468(1):125-132.
32. Chen CI, Kuan CF, Fang YA, et al. Cancer risk in HBV patients with statin and metformin use: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(6):e462.

33. Tseng C, et al. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. *Liver International* 2018 Nov; 38(11):2018-2027.
34. Eckard C, Cole R, Lockwood J, et al. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6(4): 249-259.
35. Rodríguez B, Torres DM, Harrison SA. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(12):726-731.
36. Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, et al. Association of exogenous insulin or sulphonylurea treatment with an increased incidence of hepatoma in patients with hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2010; 30(3):479-486.
37. Madrigal-Pérez VM, García-Rivera A, Rodríguez-Hernández A, et al. Preclinical analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug usefulness for the simultaneous prevention of steatohepatitis, atherosclerosis and hyperlipidemia. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(12): 22477-22483.
38. Asfari M, Talal-Sarmini M, et al. The association of nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2020. Doi: 10.1097/meg.0000000000001681 PMID: 32073443.
39. McCarroll ML, Armbruster S, Pohle-Krauzs RJ, et al. Feasibility of a lifestyle intervention for overweight/obese endometrial and breast cancer survivors using an interactive mobile application. *Gynecol Oncol* 2015; 137(3):508-515.
40. Piguet AC, Saran U, Simillion C, et al. Regular exercise decreases liver tumors development in hepatocyte-specific PTEN-deficient mice independently of steatosis. *J Hepatol* 2015; 62(6):1296-1303.
41. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014; 60(6): 2008-2016.