

ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Jorly Mejía-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmi¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmi².

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. ²Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(1): 07-16

RESUMEN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico, como parte del síndrome metabólico, tiene mecanismos de desarrollo y progresión similares a los descritos para la diabetes mellitus tipo 2. La relación entre estas dos condiciones ha despertado el interés por optimizar los enfoques diagnósticos y terapéuticos, porque su asociación aumenta el riesgo de complicaciones y muerte. Aunque comparten mecanismos fisiopatológicos similares donde la obesidad es la principal causa de la acumulación excesiva de ácidos grasos libres y triglicéridos en el tejido hepático, lo que conlleva a insulinorresistencia, la secuencia de desarrollo sigue siendo desconocida. Para controlar las alteraciones metabólicas observadas en pacientes diabéticos, el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico es crucial. Por lo tanto, las estrategias están centradas en la pérdida de peso, cambios en el estilo de vida, medicamentos para la obesidad y control de las alteraciones metabólicas. El objetivo de esta revisión es evaluar la fisiopatología y tratamiento de las alteraciones metabólicas de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Enfermedad del hígado graso no alcohólico; diabetes mellitus; obesidad; insulinorresistencia; síndrome metabólico.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease, as part of the metabolic syndrome, has mechanisms of development and progression similar to those described for type 2 diabetes mellitus. The relationship between these two conditions has aroused interest in optimizing diagnostic and therapeutic approaches because its association increases the risk of complications and mortality. Although they share similar pathophysiological mechanisms where obesity is the main cause of the excessive accumulation of free fatty acids and triglycerides in the liver tissue, which leads to insulin resistance, the developmental sequence remains unknown. To control the metabolic alterations observed in diabetic patients, treatment of non-alcoholic fatty liver disease is crucial. Therefore, strategies are focused on weight loss, lifestyle changes, medications for obesity, and the control of metabolic alterations. The objective of this review is to evaluate the pathophysiology and treatment of metabolic alterations in nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease; diabetes; obesity; insulin resistance; metabolic syndrome.

Artículo recibido en: diciembre 2023. Aceptado para publicación en: febrero 2024.
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmi. Email: sippenbauch@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no infecciosas, como las enfermedades cardio-metabólicas, han desplazado a las enfermedades infecciosas como principal causa de muerte en países desarrollados. La movilización de grandes grupos poblacionales a entornos urbanos y los cambios en los estilos de vida, han llevado a cambios en los indicadores de salud¹.

Existe clara evidencia de una marcada asociación de la obesidad con hipertensión arterial crónica y alteraciones del metabolismo de los carbohidratos^{2,3}. A finales del siglo pasado fue introducido el concepto de "síndrome metabólico", que incluía componentes como dislipidemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial⁴. Otra enfermedad asociada con el síndrome metabólico es la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA)^{5,6}. Los conocimientos acumulados han permitido tener una visión amplia del síndrome metabólico y de cada una de las patologías asociadas, al considerar específicamente los factores de riesgo.

El objetivo de esta revisión es evaluar la fisiopatología y tratamiento de las alteraciones metabólicas de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

La EHGNA es una alteración hepática crónica de origen metabólico en sujetos sin factores exógenos que causen daño hepático. Es causada por la acumulación de lípidos dentro de los elementos celulares del lóbulo hepático^{5,6}. Su presencia aumenta el riesgo de aparición de esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis⁷. Además, es la principal etiología de hepatopatías crónicas en el mundo y en algunos casos puede progresar a carcinoma hepatocelular^{8,9}.

Esta condición está asociada a trastornos metabólicos y, según algunos investigadores, es

el componente hepático del síndrome metabólico. La etiopatogenia de la hepatoesteatosis refleja su conexión con los trastornos metabólicos, que afectan a otros sistemas y órganos y teniendo consecuencias mucho más allá del hígado¹⁰⁻¹².

La incidencia de la EHGNA en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus (DM) tipo 2 es casi 56% mayor que en la población general¹³⁻¹⁵. Este dato es aún más significativo considerando que las hepatopatías generalmente no son valoradas en pacientes diabéticos¹⁶. La falta de vigilancia adecuada aumenta el riesgo de desarrollar formas severas de EHGNA, dificulta el control de la glucemia y contribuye al desarrollo de dislipidemia aterogénica¹⁷.

La coexistencia de DM tipo 2 y EHGNA aumenta el riesgo de resultados adversos en los individuos que las padecen¹⁸⁻²². El hígado, como principal órgano regulador del metabolismo de carbohidratos y lípidos, juega un papel crucial en la patogénesis de la EHGNA. Este órgano es responsable de la síntesis, almacenamiento y metabolismo de glucosa, ácidos grasos y lipoproteínas. La alteración de cualquiera de estas funciones puede conducir a la acumulación de grasa en el hígado, característica principal de la EHGNA. La obesidad, por su parte, se considera una condición patológica inicial que predispone al desarrollo de la EHGNA. El exceso de tejido adiposo visceral produce una serie de cambios metabólicos que favorecen la acumulación de grasa en el hígado, como la insulinoresistencia (IR), la inflamación y la alteración del metabolismo de los lípidos. Sin embargo, la secuencia y mecanismos de desarrollo de los trastornos metabólicos hepáticos característicos en pacientes con DM tipo 2 es prácticamente desconocida.

VÍNCULOS ENTRE ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

La piedra angular de la asociación entre la EHGNA y la DM tipo 2 es la obesidad y la IR. Aunque la obesidad es considerada un predictor del desarrollo de varias enfermedades, incluidas

enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer, la DM tipo 2 tiene una relación directamente proporcional con el aumento del índice de masa corporal (IMC). Más del 40% de los sujetos con DM tipo 2 son obesos²³. Por otra parte, la IR, característica de los pacientes diabéticos tipo 2, es uno de los sustratos fundamentales del síndrome metabólico²⁴. Por lo tanto, los sujetos con ambas condiciones presentan inicialmente alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y posteriormente de los lípidos, lo que finalmente lleva a la acumulación de estos últimos en los hepatocitos²⁵⁻²⁷. Existen varias teorías que intentan explicar la asociación entre ambas condiciones.

Teoría nutricional.

La ingesta excesiva de grasas, especialmente de grasas saturadas y trans, es un factor de riesgo importante para desarrollar EHGNA. El consumo elevado de estas grasas favorece la acumulación de ácidos grasos libres y triglicéridos en el hígado, lo que produce un defecto en la vía de señalización de la insulina y genera resistencia a la misma²⁸. Esta teoría explica la secuencia de etapas de un mismo proceso, donde la DM es considerada la continuación natural de la infiltración grasa del hígado. Por otra parte, la acumulación excesiva de lípidos hepáticos está asociada a la ingesta de éstos²⁹. Esto es apoyado por el hecho de que la EHGNA está presente en 100% de los sujetos con obesidad abdominal y síndrome metabólico³⁰, mientras que 20 - 47 % tienen esteatohepatitis no alcohólica, una forma de EHGNA con mal pronóstico³¹.

El consumo excesivo de alimentos ricos en grasas y carbohidratos de fácil digestión provoca la entrada de grandes cantidades de ácidos grasos libres desde el tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo y de allí a diferentes tejidos. Esto produce hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos. El tejido adiposo, que tiene función endocrina, cambia su actividad y comienza a producir mediadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral alfa, ácidos grasos libres, interleucina-6, entre otros), provocando el desarrollo de un estado de inflamación crónica lentamente progresiva³². Este proceso va acompañado del aumento de la

circulación de ácidos grasos libres hacia el sistema porto-hepático. Esto produce desequilibrio entre el suministro, síntesis y utilización de lípidos en el hígado, los cuales son acumulados en forma de vacuolas dentro de los hepatocitos, llevando al desarrollo de la esteatosis³³.

Los mediadores inflamatorios secretados por el tejido adiposo dañan la membrana de los hepatocitos, provocando la activación del citocromo P450, aumento de la peroxidación lipídica e inducen estrés oxidativo, lo que se traduce en daño hepático. Los hepatocitos sufren apoptosis y necrosis, y aparecen zonas de tejido fibroso. La inflamación hepática crónica conduce en forma gradual al desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica^{34,35}.

El factor de necrosis tumoral alfa activa el inhibidor de la kappa quinasa beta en adipocitos y hepatocitos. Ésta acción produce la fosforilación del receptor de insulina tipo 1, lo que reduce su afinidad a la insulina y genera resistencia a la insulina. Esta también es favorecida por los ácidos grasos libres hepáticos, los cuales bloquean la unión de la insulina a la membrana de los hepatocitos. Además, pueden activar directamente el inhibidor de la kappa quinasa beta, lo que induce la fosforilación de los receptores de insulina y la insulinoresistencia³⁵.

La progresión de la EHGNA y la IR también involucra a proteínas que modifican los procesos metabólicos a través de señales autocrinas, paracrinas y endocrinas³⁶. La fetuina-A, sintetizada durante la acumulación excesiva de ácidos grasos libres en el hígado, aumenta la inflamación del tejido hepático y provoca IR tanto en hígado como en músculos. Esto ocurre en respuesta a la inhibición de la actividad tirosina quinasa del receptor de insulina, lo que conduce a la interrupción de su autofosforilación y señalización en tejidos periféricos. Un estudio encontró que la fetuina-A es un predictor independiente del desarrollo de DM tipo 2³⁷.

Los receptores tipo Toll (TLR) también pueden tener un posible papel en el desarrollo de IR durante la inflamación. Estudios *in vitro*

demuestran asociaciones entre la actividad del TLR4 y el desarrollo de IR³⁸. Los ácidos grasos libres son ligandos del TLR4. Este receptor está presente en los monocitos que, al infiltrarse en el tejido adiposo, se convierten en macrófagos tisulares y secretan quimosinas, las cuales aumentan la inflamación e inhiben la señalización de la insulina al activar el inhibidor de la kappa quinasa beta³⁹.

La IR provoca hiperinsulinemia sistémica relativa, que, por un lado, tiene efectos compensatorios en un intento de compensar la IR periférica, y por otro lado, aumenta los trastornos metabólicos que finalmente conducen al desarrollo de DM tipo 2⁴⁰.

Teoría metabólica

La evidencia disponible de la asociación entre esteatosis hepática e IR, independientemente del IMC y la obesidad general / abdominal, arrojan algunas dudas sobre la teoría nutricional, en la cual la etiología principal es precisamente el desequilibrio entre lípidos ingeridos / sintetizados y su utilización⁴¹. De acuerdo con esta teoría, la propia IR periférica es el punto de partida de la síntesis excesiva y acumulación de ácidos grasos libres en los hepatocitos, creando las condiciones para la muerte celular y el desarrollo de esteatohepatitis. La IR puede ocurrir de diferentes maneras dependiendo del tejido: mientras que en los adipocitos la cantidad de receptores de insulina disminuye, en las células musculares disminuye la actividad de la tirosina quinasa, lo que lleva a alteraciones de la captación de glucosa³².

En personas con sensibilidad normal a la insulina, el aumento de las concentraciones postprandiales de insulina disminuye la actividad de la lipasa y suprime la lipólisis en el tejido adiposo. Esto ayudaría a controlar las concentraciones séricas de glucemia y evitaría la acumulación de grasa corporal. Esto aparece como disminución de la concentración plasmática de ácidos grasos libres y disminución del flujo de estos hacia el hígado. En sujetos con IR cambia la situación: no se produce la inhibición de la lipólisis dependiente de insulina, lo que lleva al aumento de los ácidos grasos libres

que llegan a los hepatocitos⁴². La mayor absorción hepática de ácidos grasos de cadena larga predispone a IR hepática, que es compensada por la estimulación de la gluconeogénesis hepática y aumento de la producción hepática de glucosa⁴³. Paralelamente al aumento de las concentraciones de insulina, también aumentan las concentraciones plasmáticas de glucosa, activación de la gluconeogénesis hepática y disminución de la síntesis de glucógeno y β -oxidación de los ácidos grasos libres. Esto lleva a la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. La síntesis hepática de lípidos es estimulada por el exceso de ácidos grasos de cadena larga. Durante esta síntesis, aparecen lípidos intermedios que provocan inflamación y daño a los hepatocitos⁴⁴.

Según la teoría metabólica, la IR y la DM tipo 2 pueden causar o agravar el curso de la EHGNA, independientemente de la presencia de inflamación y obesidad abdominal⁴⁵.

FENOTIPOS DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Diferentes grupos han insistido en la necesidad de estudiar la relación entre la EHGNA y el síndrome metabólico para establecer con mayor precisión la patogénesis de la hepatoesteatosis y crear enfoques personalizados para el tratamiento de cohortes de pacientes. Sin embargo, existe una marcada heterogeneidad en los fenotipos clínicos de los pacientes con EHGNA¹².

Aunque la EHGNA está asociada con la obesidad, no todos los sujetos obesos sufren o desarrollan la patología⁴⁶. Alrededor del 30% de los sujetos con peso normal no son metabólicamente saludables. En cuanto a la IR, a pesar de ser fundamental para el desarrollo de la condición, puede estar ausente en algunos pacientes. Las características descritas representan el llamado fenotipo clínico "no obeso" de la EHGNA⁴⁷, que está asociado con mayor frecuencia a polimorfismos de un solo nucleótido en ciertos genes. Sin embargo, estos pacientes tienen mayor riesgo cardio-metabólico y, por lo tanto, requieren seguimiento cuidadoso y tratamiento oportuno⁴⁸⁻⁵⁰.

DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA

Las altas concentraciones hepáticas de ácidos grasos libres están asociadas con la acumulación de triglicéridos y la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad. Este desequilibrio es la base de la dislipidemia aterogénica, que agrava el pronóstico de los pacientes con DM tipo 2 y EHGNA^{17,51}. Ésta está caracterizada por concentraciones elevadas de triglicéridos, bajas de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y normales o discretamente elevadas de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, pero con predominio de partículas de LDL pequeñas, densas y más aterogénicas. Los pacientes con cardiopatía isquémica establecida, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico y DM tipo 2 tienen este fenotipo lipoproteico, que, en gran parte, es responsable del elevado riesgo vascular residual⁵¹.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

El objetivo del tratamiento de la EHGNA asociada a la DM tipo 2 es controlar la IR, la obesidad y la acumulación de la grasa hepática⁵². Debido a los múltiples elementos y la complejidad de la patología, el tratamiento debe tener un enfoque interdisciplinario, cuyos principios fundamentales incluyen restituir la sensibilidad a la insulina, corrección de la dislipidemia aterogénica y restauración del funcionalismo hepático. El tratamiento no farmacológico es fundamental. La modificación del estilo de vida parece ser una forma evidente y eficaz de tratar la EHGNA y la DM, así como su combinación⁵². Si bien existen diversos fármacos que pueden ofrecer mejoría en las alteraciones metabólicas hepáticas, aún no hay estudios clínicos que avalen su eficacia en el tratamiento de la EHGNA^{33,53}. Esta carencia de evidencia científica exige precaución al recomendar cualquier tratamiento farmacológico.

El tratamiento no farmacológico consiste en reducir el peso corporal, mediante la revisión cuantitativa/cualitativa del régimen alimenticio y aumentando la actividad física. La disminución del peso corporal del 10 - 15% restablece

la sensibilidad a la insulina del tejido muscular, produce regresión de la hiperinsulinemia y disminución de la cantidad de grasa visceral^{30,54}. Además, la actividad física tiene efectos positivos sobre el metabolismo lipídico y la esteatosis hepática, incluso en ausencia de pérdida de peso corporal⁵⁵. Tanto el entrenamiento aeróbico como de fuerza tienen ventajas, lo que permite a los pacientes elegir un tipo de actividad preferida y mantener durante más tiempo los beneficios de la modificación del estilo de vida^{7,52,56}.

No existe una combinación ideal y al mismo tiempo universal para el tratamiento nutricional de estos pacientes. Sin embargo, los regímenes dietéticos hipocalóricos en sujetos con sobrepeso, así como la corrección de la composición cualitativa de la dieta en individuos con IMC normal, son necesarios para contribuir a normalizar el metabolismo de carbohidratos y lípidos⁷.

Si no hay mejoría con los cambios en el estilo de vida, el uso de sensibilizadores de insulina para tratar la IR es fundamental. El mecanismo de acción de la metformina es aumentar la sensibilidad de los tejidos mediante la activación de la cAMP quinasa, lo que resulta en supresión de la gluconeogénesis y mayor utilización de glucosa por el tejido muscular. Además de su efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos, tiene el potencial de disminuir la acumulación hepática de triglicéridos y la inflamación crónica del tejido adiposo asociada a la obesidad⁵⁷. Sin embargo, hasta la fecha, no existen datos suficientes que apoyen claramente su uso en el tratamiento de la EHGNA.

El uso de tiazolidinedionas, en especial pioglitazona, parece más prometedor. Diferentes estudios han demostrado que su uso mejora la histología hepática, normaliza las concentraciones de alanina aminotransferasa y corrige la IR. Varios estudios, con diferentes duraciones (entre 6 y 36 meses) y dosis (30 - 45 mg/día), han reportado mejorías significativas en la EHGNA en comparación con el placebo^{58,59}. Un estudio de 18 meses de tratamiento informó resolución de la EHGNA en el 51% de pacientes tratados con

pioglitazona, comparado con 19% en el grupo que recibió placebo⁶⁰. Además, existe evidencia de disminución en la progresión de la fibrosis hepática, aunque en algunos estudios no alcanzó significancia estadística en la mejoría de la fibrosis pre-existente⁵⁹. No obstante, el tratamiento a largo plazo con pioglitazona tiene una amplia gama de posibles efectos adversos⁵². Además, no existen recomendaciones para prescribir estos medicamentos en ausencia de DM, lo que limita su uso en el grupo de pacientes con EHGNA sin DM³².

Desde el punto de vista de la prevención de enfermedades cardiovasculares, la prescripción de fármacos hipolipemiantes es considerada como justificada. Los fármacos más utilizados son los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia de dislipidemia aterogénica en este grupo de pacientes, las estatinas deben utilizarse con precaución debido al alto riesgo de hepatotoxicidad^{7,52}.

Considerando los mecanismos de desarrollo de esteatosis hepática y DM, la corrección de la función hepática debe considerarse como una posibilidad prometedora. Una forma de tratamiento puede ser la administración de fosfolípidos esenciales⁶¹. Su efecto hepatoprotector y estabilizador de membrana es debido a la integración directa de los fosfolípidos a la bicapa lipídica de los hepatocitos dañados, produciendo sustitución de defectos y restauración de la función de barrera de la membrana. La disminución de la viscosidad de las membranas celulares produce un cambio en la actividad funcional de las proteínas receptoras de membrana, incluidos los receptores de insulina³³. Sin embargo, aún son necesarios estudios clínicos a gran escala para confirmar sus beneficios.

Otros tratamientos disponibles para la EHGNA incluyen dos medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la DM tipo 2: los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2i). Ambos tienen

efectos beneficiosos sobre el peso corporal, la presión arterial, el perfil lipídico y el riesgo de eventos cardiovasculares⁶²⁻⁶⁴.

Los GLP-1 RA aumentan la secreción de insulina y disminuyen la producción pancreática de glucagón⁶⁵. Parecen actuar por múltiples vías en el hígado, pero no actúan directamente sobre las células hepáticas. Estudios con imágenes muestran una reducción de la grasa hepática tras el tratamiento, pero la evidencia histológica proveniente de biopsias es limitada^{66,67}. Ensayos iniciales reportaron mejoras en la esteatohepatitis no alcohólica con liraglutida y semaglutida, pero no en la fibrosis^{68,69}. En un estudio con enfermedad hepática avanzada, la semaglutida fue segura y ofreció beneficios como un mejor control del azúcar, pérdida de peso y otros, sin mejorar significativamente la fibrosis⁶⁹. Finalmente, la tirzepatide redujo la grasa hepática en comparación con la insulina en un estudio con imágenes⁷⁰. Estos hallazgos sugieren un potencial prometedor para los agonistas del receptor GLP-1 RA en el manejo de la EHGNA, pero se necesita más investigación para confirmar sus efectos a largo plazo y sobre la fibrosis hepática.

Los SGLT-2i actúan inhibiendo la reabsorción renal de glucosa, al aumentar la excreción urinaria de esta⁷¹. Estudios clínicos aleatorios han demostrado que los inhibidores SGLT2 disminuyen la esteatosis hepática, utilizando como medida principal cambios en el contenido de triglicéridos hepáticos medidos por resonancia magnética⁷²⁻⁷⁴. Se ha observado una tendencia similar en estudios con empagliflozina que evaluaron la grasa hepática mediante elastografía transitoria^{75,76}. Otro estudio con ipragliflozina y cambios en el estilo de vida encontró una disminución de la esteatohepatitis y la fibrosis hepática⁷⁷. Una investigación que comparó tofofliflozina con glimepirida demostró diferencias significativas en los resultados histológicos entre los grupos⁷⁸. Sin embargo, se necesitan estudios con muestras más grandes que utilicen resultados de biopsias para dilucidar los efectos de los inhibidores SGLT2 en la EHGNA.

CONCLUSIÓN

La asociación entre la EHGNA y la DM tipo 2 sigue siendo objeto de estudio. Diferentes teorías pueden explicar los eventos que llevan a la aparición de IR, que es el elemento clave para su aparición. La combinación de alteraciones metabólicas de ambas enfermedades, así como la influencia mutua entre ambos procesos, debe llevar a un seguimiento más estricto de los pacientes. Es necesario considerar que la EHGNA no está limitada solo al hígado y que la DM es una condición que va más allá de las alteraciones de las concentraciones plasmáticas de glucosa. El plan terapéutico en estos pacientes es corregir la IR, la dislipidemia aterogénica y al mismo tiempo restaurar la función hepática.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rana JS, Khan SS, Lloyd-Jones DM, Sidney S. Changes in mortality in top 10 causes of death from 2011 to 2018. *J Gen Intern Med* 2021;36:2517-2518. doi: 10.1007/s11606-020-06070-z.
- Lemieux I, Després JP. Metabolic syndrome: Past, present and future. *Nutrients* 2020;12:3501. doi: 10.3390/nu12113501.
- Raya-Cano E, Molina-Luque R, Vaquero-Abellán M, Molina-Recio G, Jiménez-Mérida R, Romero-Saldaña M. Metabolic syndrome and transaminases: systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2023;15:220. doi: 10.1186/s13098-023-01200-z.
- Cura Della Redazione A. Insulin: a story 100 years long. *Assist Inferm Ric* 2021;40:236-238. doi: 10.1702/3743.37263.
- Calcaterra V, Verduci E, De Silvestri A, Magenes VC, Siccario F, Schneider L, Vizzuso S, Bosetti A, Zuccotti G. Predictive ability of the estimate of fat mass to detect early-onset metabolic syndrome in prepubertal children with obesity. *Children (Basel)* 2021;8:966. doi: 10.3390/children8110966.
- Ahmadi A, Leipsic J, Feuchtner G, Gransar H, Kalra D, Heo R, Achenbach S, Andreini D, Al-Mallah M, Berman DS, et al. Is metabolic syndrome predictive of prevalence, extent, and risk of coronary artery disease beyond its components? Results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcome: an international multicenter registry (CONFIRM). *PLoS One* 2015;10:e0118998. doi: 10.1371/journal.pone.0118998.
- Almobarak AO, Barakat S, Suliman EA, Elmadhoun WM, Mohamed NA, Abobaker IO, Noor SK, Bushara SO, Ahmed MH. Prevalence of and predictive factors for nonalcoholic fatty liver disease in Sudanese individuals with type 2 diabetes: Is metabolic syndrome the culprit? *Arab J Gastroenterol* 2015;16:54-58. doi: 10.1016/j.ajg.2015.06.001.
- Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Transplantation* 2019;103:22-27. doi: 10.1097/TP.0000000000002484.
- Cadar R, Lupascu Ursulescu C, Vasilescu AM, Trofin AM, Zabara M, Rusu-Andriesi D, Ciuntu B, Muzica C, Lupascu CD. Challenges and Solutions in the Management of Hepatocellular Carcinoma Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Life (Basel)* 2023;13:1987. doi: 10.3390/life13101987.
- Bresnahan R, Duarte R, Mahon J, Beale S, Chaplin M, Bhattacharyya D, Houten R, Edwards K, Nevitt S, Maden M, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of MRI-based technologies for patients with non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2023;27:1-115. doi: 10.3310/KGJU3398.
- Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:637-653. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.008.
- Mantovani A, Dalbeni A. NAFLD, MAFLD and DAFLD. *Dig Liver Dis* 2020;52:1519-1520. doi: 10.1016/j.dld.2020.09.013.
- Bays HE. Why does type 2 diabetes mellitus impair weight reduction in patients with obesity? A review. *Obes Pillars* 2023;7:100076. doi: 10.1016/j.obpill.2023.100076.
- Oikonomou EK, Khera R. Machine learning in precision diabetes care and cardiovascular risk prediction. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22:259. doi: 10.1186/s12933-023-01985-3.
- En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZEQ, Tan DJH, Lim WH, Yong JN, Zeng R, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut* 2023;72:2138-2148. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330110.
- Yang LJ, Zhou JZ, Zheng YF, Hu X, He ZY, Du LJ, Gu X, Huang XY, Li J, Li YQ, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with total testosterone in non-overweight/obese men with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2023;46:1565-1572. doi: 10.1007/s40618-023-02006-6.
- Kanwal S, Ghaffar T, Aamir AH, Usman K. Frequency of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus and its associated risk factors. *Pak J Med Sci* 2021;37:1335-1341. doi: 10.12669/pjms.37.5.4211.
- Salavatizadeh M, Soltanieh S, Ataei Kachouei A, Abdollahi Fallahi Z, Kord-Varkaneh H, Poustchi H, Mansour A, Khamseh ME, Alaei-Shahmiri F, Santos HO, et al. Association between dietary glycemic index and non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1228072. doi: 10.3389/fendo.2023.1228072.

19. Akin S, Gungor O, Boyuk B, Erman H. Factors related to the presence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a single center study. *Clin Exp Hepatol* 2023;9:272-278. doi: 10.5114/ceh.2023.130665.
20. Eskridge W, Cryer DR, Schattenberg JM, Gastaldelli A, Malhi H, Allen AM, Noureddin M, Sanyal AJ. metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: The patient and physician perspective. *J Clin Med* 2023;12:6216. doi: 10.3390/jcm12196216.
21. Grob SR, Suter F, Katzke V, Rohrmann S. The association between liver enzymes and mortality stratified by non-alcoholic fatty liver disease: an analysis of NHANES III. *Nutrients* 2023;15:3063. doi: 10.3390/nu15133063.
22. Xiao J, Zhang X, Zhu C, Gu Y, Sun L, Liang X, He Q. Development, Validation, and Application of a Scoring Model for Non-alcoholic Steatohepatitis. *Obes Surg* 2023;33:3246-3255. doi: 10.1007/s11695-023-06804-y.
23. Ammori BJ, Skarulis MC, Soran H, Syed AA, Eledrisi M, Malik RA. Medical and surgical management of obesity and diabetes: what's new? *Diabet Med* 2020;37:203-210. doi: 10.1111/dme.14215.
24. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020;23:189-230. doi: 10.5223/pghn.2020.23.3.189.
25. Ray G, Kumar C. Interrelation of the Risk Factors of NAFLD at various stages of progression of the glycemic status on long-term follow-up. *J Assoc Physicians India* 2022;70:11-12. doi: 10.5005/japi-11001-0011.
26. Pourteymour S, Drevon CA, Dalen KT, Norheim FA. Mechanisms behind NAFLD: a system genetics perspective. *Curr Atheroscler Rep* 2023;25:869-878. doi: 10.1007/s11883-023-01158-3.
27. Momeni A, Haghshenas R, Jahromi SR. The association of dietary and lifestyle indices for hyperinsulinemia with odds of non-alcoholic fatty liver disease in Iranian adults: a case-control study. *BMC Nutr* 2023;9:16. doi: 10.1186/s40795-023-00675-3.
28. Khaznadar F, Petrovic A, Khaznadar O, Roguljic H, Bojanic K, Kuna Roguljic L, Siber S, Smolic R, Bilic-Curcic I, Wu GY, Smolic M. Biomarkers for assessing non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy. *J Clin Med* 2023;12:6561. doi: 10.3390/jcm12206561.
29. Mburu AN, Laving A, Macharia WM, Sande J. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in overweight and obese children seeking ambulatory healthcare in Nairobi, Kenya. *BMJ Open Gastroenterol* 2023;10:e001044. doi: 10.1136/bmjgast-2022-001044.
30. Ivashkin VT, Maev IV, Pavlov CS, Mayevskaya MV, Samsonov AA, Palgova LK, Starostin KM. Safety and effectiveness of essential phospholipids paste in patients with non-alcoholic fatty liver disease or viral hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2021;32:750-757. doi: 10.5152/tjg.2021.20294.
31. Bóldys A, Bułdak Ł, Maligłówka M, Surma S, Okopień B. Potential therapeutic strategies in the treatment of metabolic-associated fatty liver disease. *Medicina (Kaunas)* 2023;59:1789. doi: 10.3390/medicina59101789.
32. Chen X, Liu Z, Liu W, Wang S, Jiang R, Hu K, Sheng L, Xu G, Kou X, Song Y. NF- κ B-inducing kinase provokes insulin resistance in skeletal muscle of obese mice. *Inflammation* 2023;46:1445-1457. doi: 10.1007/s10753-023-01820-7.
33. Yu HH, Wang HC, Hsieh MC, Lee MC, Su BC, Shan YS. Exendin-4 attenuates hepatic steatosis by promoting the autophagy-lysosomal pathway. *Biomed Res Int* 2022;2022:4246086. doi: 10.1155/2022/4246086.
34. Zhu Y, Xu J, Zhang D, Mu X, Shi Y, Chen S, Wu Z, Li S. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769069. doi: 10.3389/fendo.2021.769069.
35. Ziamanesh F, Mohammadi M, Ebrahimpour S, Tabatabaei-Malazy O, Mosallanejad A, Larijani B. Unraveling the link between insulin resistance and Non-alcoholic fatty liver disease (or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease): A narrative review. *J Diabetes Metab Disord* 2023;22:1083-1094. doi: 10.1007/s40200-023-01293-3.
36. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. *Endocr Rev* 2019;40:1367-1393. doi: 10.1210/er.2019-00034.
37. Pathak AK, Tiwari V, Kulshrestha MR, Singh S, Singh S, Singh V. Impact of essential metals on insulin sensitivity and fetuin in obesity-related type 2 diabetes pathogenesis. *J Diabetes Metab Disord* 2023;22:703-712. doi: 10.1007/s40200-023-01193-6.
38. Wang HW, Tang J, Sun L, Li Z, Deng M, Dai Z. Mechanism of immune attack in the progression of obesity-related type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2023;14:494-511. doi: 10.4239/wjcd.v14.i5.494.
39. Zhou Y, Little PJ, Downey L, Afroz R, Wu Y, Ta HT, Xu S, Kamato D. The role of Toll-like receptors in atherothrombotic cardiovascular disease. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020;3:457-471. doi: 10.1021/acspstci.9b00100.
40. Takahashi Y, Dungubat E, Kusano H, Fukusato T. Pathology and pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-associated hepatic tumors. *Biomedicines* 2023;11:2761. doi: 10.3390/biomedicines11102761.
41. Taylor R, Barnes AC, Hollingsworth KG, Irvine KM, Solovyova AS, Clark L, Kelly T, Martin-Ruiz C, Romeres D, et al. Aetiology of type 2 diabetes in people with a 'normal' body mass index: testing the personal fat threshold hypothesis. *Clin Sci (Lond)* 2023;137:1333-1346. doi: 10.1042/CS20230586.
42. Mitrovic B, Gluvic ZM, Obradovic M, Radunovic M, Rizzo M, Banach M, Isenovic ER. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: where do we stand today? *Arch Med Sci* 2022;19:884-894. doi: 10.5114/aoms/150639. eCollection 2023.
43. Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev* 2016;17:510-519. doi: 10.1111/obr.12407.

44. Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol*. 2015;418 Pt 1:55-65. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.018.
45. Rabøl R, Petersen KF, Dufour S, Flannery C, Shulman GI. Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:13705-13709. doi: 10.1073/pnas.1110105108.
46. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Iida S, Katsuyama H. Metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease-its pathophysiology, association with atherosclerosis and cardiovascular disease, and treatments. *Int J Mol Sci* 2023;24:15473. doi: 10.3390/ijms242015473.
47. Sun Z, Pan X, Tian A, Surakka I, Wang T, Jiao X, He S, Song J, Tian X, et al. Genetic variants in HFE are associated with non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Rep* 2023;5:100744. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100744.
48. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:714-724. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
49. Beyene HB, Giles C, Huynh K, Wang T, Cinel M, Mellett NA, Olshansky G, Meikle TG, Watts GF, Hung J, et al. Metabolic phenotyping of BMI to characterize cardiometabolic risk: evidence from large population-based cohorts. *Nat Commun* 2023;14:6280. doi: 10.1038/s41467-023-41963-7.
50. Kang MK, Lee YR, Jang SY, Tak WY, Kweon YO, Song JE, Loomba R, Park SY, Park JG. Impact of metabolic factors on risk of cardiovascular disease in nondiabetic metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Hepato Int* 2023;17:626-635. doi: 10.1007/s12072-023-10517-w.
51. Solomon A, Negrea MO, Cipăian CR, Boicean A, Mihaila R, Rezi C, Cristinescu BA, Berghea-Neamtu CS, Popa ML, Teodoru M, Stoia O, Neamtu B. Interactions between metabolic syndrome, MASLD, and arterial stiffening: A single-center cross-sectional study. *healthcare (Basel)* 2023;11:2696. doi: 10.3390/healthcare11192696.
52. Dong Q, Bao H, Wang J, Shi W, Zou X, Sheng J, Gao J, Guan C, Xia H, Li J, Kang P, Xu Y, Cui Y, Zhong X. Liver fibrosis and MAFLD: the exploration of multi-drug combination therapy strategies. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1120621. doi: 10.3389/fmed.2023.1120621.
53. Whitsett M, VanWagner LB. Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World J Hepato Int* 2015;7:2041-2052. doi: 10.4254/wjh.v7.i16.2041.
54. Soo J, Raman A, Lawler NG, Goods PSR, Deldicque L, Girard O, Fairchild TJ. The role of exercise and hypoxia on glucose transport and regulation. *Eur J Appl Physiol* 2023;123:1147-1165. doi: 10.1007/s00421-023-05135-1.
55. Barrón-Cabrera E, Soria-Rodríguez R, Amador-Lara F, Martínez-López E. Physical activity protocols in non-alcoholic fatty liver disease management: A systematic review of randomized clinical trials and animal models. *Healthcare (Basel)* 2023;11:1992. doi: 10.3390/healthcare11141992.
56. Hejazi K, Hackett D. Effect of exercise on liver function and insulin resistance markers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2023;12:3011. doi: 10.3390/jcm12083011.
57. Naseri A, Sanaie S, Hamzehzadeh S, Seyedi-Sahebari S, Hosseini MS, Gholipour-Khalili E, Rezazadeh-Gavvani E, Majidazar R, Seraji P, Daneshvar S, et al. Metformin: new applications for an old drug. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2022;34:151-160. doi: 10.1515/jbcp-2022-0252.
58. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-307. doi: 10.1056/NEJMoa060326.
59. Huang JF, Dai CY, Huang CF, Tsai PC, Yeh ML, Hsu PY, Huang SF, Bair MJ, Hou NJ, Huang CI, et al. First-in-Asian double-blind randomized trial to assess the efficacy and safety of insulin sensitizer in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepato Int* 2021;15:1136-1147. doi: 10.1007/s12072-021-10242-2.
60. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305-15. doi: 10.7326/M15-1774.
61. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases* 2020;8(21):5235-5249. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5235.
62. Subramanian S, Khan F, Hirsch IB. New advances in type 1 diabetes. *BMJ* 2024;384:e075681. doi: 10.1136/bmj-2023-075681.
63. Wilbon SS, Kolonin MG. GLP1 receptor agonists-effects beyond obesity and diabetes. *Cells* 2023;13:65. doi: 10.3390/cells13010065.
64. Mentz RJ, Brunton SA, Rangaswami J. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease with or without type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22:316. doi: 10.1186/s12933-023-02023-y.
65. Liu Y, Wei R, Hong TP. Potential roles of glucagon-like peptide-1-based therapies in treating non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:9090-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9090.
66. Guo W, Tian W, Lin L, Xu X. Liraglutide or insulin glargine treatments improves hepatic fat in obese patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in twenty-six weeks: A randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;170:108487. doi: 10.1016/j.diabetes.2020.108487.
67. Flint A, Andersen G, Hockings P, Johansson L, Morsing A, Sundby-Palle M, Vogl T, Loomba R, Plum-Mörschel L. Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects

- with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1150-1161. doi: 10.1111/apt.16608.
68. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team; Abouda G, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
69. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA; NN9931-4296 Investigators. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
70. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:393-406. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00070-5.
71. Yabiku K. Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with concurrent type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis: A review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:768850. doi: 10.3389/fendo.2021.768850.
72. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, Mononen N, Lehtimäki T, Saltevo J, Kirjavainen AK, Saunavaara V, Iozzo P, Johansson L, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2019;42:931-937. doi: 10.2337/dc18-1569.
73. Elhini SH, Wahsh EA, Elberry AA, El Ameen NF, Abdelfadil Saedii A, Refaie SM, Elsayed AA, Rabea HM. The impact of an SGLT2 inhibitor versus ursodeoxycholic acid on liver steatosis in diabetic patients. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022;15:1516. doi: 10.3390/ph15121516.
74. Cusi K, Bril F, Barb D, Polidori D, Sha S, Ghosh A, Farrell K, Sunny NE, Kalavalapalli S, Pettus J, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:812-821. doi: 10.1111/dom.13584.
75. Taheri H, Malek M, Ismail-Beigi F, Zamani F, Sohrabi M, Reza Babaei M, Khamseh ME. Effect of empagliflozin on liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther* 2020;37:4697-4708. doi: 10.1007/s12325-020-01498-5.
76. Chehrehgosha H, Sohrabi MR, Ismail-Beigi F, Malek M, Reza Babaei M, Zamani F, Ajdarkosh H, Khoonsari M, Fallah AE, Khamseh ME. Empagliflozin improves liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Ther* 2021;12:843-861. doi: 10.1007/s13300-021-01011-3.
77. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, Nonaka M, Hyogo H, Fujii H, Nakajima T, Imajo K, Tanaka K, Kubotsu Y, et al. Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun* 2022;6:120-132. doi: 10.1002/hep4.1696.
78. Takeshita Y, Honda M, Harada K, Kita Y, Takata N, Tsujiguchi H, Tanaka T, Goto H, Nakano Y, Iida N, et al. Comparison of tofogliflozin and glimepiride effects on nonalcoholic fatty liver disease in participants with type 2 diabetes: A randomized, 48-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care* 2022;45:2064-2075. doi: 10.2337/dc21-2049.