

Epidemiología cambiante, tendencias globales e implicaciones para los resultados de NAFLD

Vincent Wai-Sun Wong^{1,2,†}, Mattias Ekstedt^{3,†}, Grace Lai-Hung Wong^{1,2,*,}, Hannes Hagstrom^{4,5,*,‡}

Resumen

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) se ha convertido rápidamente en la enfermedad hepática más común a nivel mundial y actualmente se estima que afecta al 38% de la población mundial. Sólo una minoría de pacientes con NAFLD progresará a cirrosis o carcinoma hepatocelular, pero en esta vasta población el número total de pacientes que corren riesgo de sufrir resultados tan graves está aumentando. Es preocupante que las personas se vean cada vez más afectadas por NAFLD a una edad más temprana, lo que significa que tienen más tiempo para desarrollar complicaciones graves. Con cambios considerables en la composición dietética y la urbanización, junto con el crecimiento de la obesidad y la diabetes tipo 2 en la población mundial, en particular en los países en desarrollo, se prevé que la proporción global de personas afectadas por NAFLD aumente aún más. Sin embargo, existen grandes discrepancias geográficas en las tasas de prevalencia de NAFLD y su componente inflamatorio, esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Estas diferencias están relacionadas en parte con diferentes entornos socioeconómicos, pero también con la predisposición genética. En esta revisión narrativa, analizamos los cambios recientes en la epidemiología de NAFLD y NASH desde perspectivas regionales y globales, así como en poblaciones especiales. También discutimos las posibles consecuencias de estos cambios en eventos hepáticos y extrahepáticos.

© 2023 The Author(s). Published by Elsevier B.V. on behalf of European Association for the Study of the Liver. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es actualmente la enfermedad hepática crónica más común en todo el mundo. Según una revisión sistemática y un metaanálisis reciente, la prevalencia global de NAFLD aumentó del 25,3% en 1990-2006 al 38,0% en 2016-2019. Paralelamente, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la forma más activa de NAFLD caracterizada por la presencia de esteatosis hepática, inflamación y agrandamiento de los hepatocitos, está emergiendo como una de las principales causas de cirrosis, complicaciones cirróticas, carcinoma hepatocelular (CHC) y muerte relacionada con el hígado. NASH es también la indicación de trasplante de hígado que está aumentando rápidamente en los Estados Unidos y una indicación en rápido aumento en otros lugares. Las razones de esta tendencia creciente son multifactoriales. A menudo se culpa a la urbanización y a los hábitos alimentarios poco saludables y al estilo de vida sedentario resultantes, pero el aumento del IMC en las zonas rurales es un importante impulsor de la tendencia mundial a la obesidad. Además, la prevalencia de NAFLD aumenta con la edad, particularmente en mujeres posmenopáusicas. Todas las enfermedades hepáticas crónicas progresan durante un largo período de tiempo, lo que significa que la enfermedad hepática grave es más común en las poblaciones de mayor edad. En este contexto, con una mejor supervivencia de otras enfermedades como las cardiovasculares y el cáncer, el

envejecimiento de la población alimentará aún más la epidemia de NAFLD, incluidas las formas más graves de NASH y cirrosis. Los estudios de modelado sugieren que la cirrosis, la descompensación hepática, el CHC y las muertes por NAFLD aumentarán en la mayoría de los países entre 2015 y 2030. Además, una mayor prevalencia de obesidad en poblaciones más jóvenes sugiere que muchos pacientes estarán expuestos a NAFLD desde un momento más temprano y, por lo tanto, tendrán una duración más prolongada de la enfermedad. Por lo tanto, es probable que más personas desarrollen fibrosis progresiva que eventualmente desemboque en cirrosis. La obesidad en una etapa temprana de la vida y, por lo tanto, un alto riesgo de tener EHNA, es un factor de riesgo independiente para la progresión a cirrosis y cáncer de hígado en el futuro. De hecho, la NAFLD es el principal impulsor de un aumento de la enfermedad hepática crónica entre adolescentes y adultos jóvenes. Otra observación preocupante es que los hijos de madres obesas parecen tener un mayor riesgo de desarrollar NAFLD potencialmente de una gravedad más avanzada. (Tabla 1, Figura 1, Figura 2).

Debido a la estrecha asociación entre NAFLD y el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias malignas extrahepáticas siguen siendo las principales causas de muerte en pacientes con NAFLD.

Palabras clave: Enfermedad del hígado graso no alcohólico; Esteatohepatitis no alcohólica; Obesidad; Síndrome metabólico; diabetes; NASH; Epidemia.

Received 22 December 2022; received in revised form 29 March 2023; accepted 25 April 2023; available online 9 May 2023

* Corresponding author. Address: Department of Medicine, C1:77, Karolinska University Hospital, Huddinge, 14186 Stockholm, Sweden; (H. Hagström) or Department of Medicine and Therapeutics, 9/F, Clinical Sciences Building, Prince of Wales Hospital, 30-32 Ngan Shing Street, Shatin, Hong Kong. (G.L.-H. Wong)

E-mail addresses: hannes.hagstrom@ki.se (H. Hagström), wonglaihung@cuhk.edu.hk (G.L.-H. Wong). † Shared first author

‡ Shared senior author

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.036>



Puntos clave:

- La prevalencia está aumentando en la mayoría de los países, en paralelo con un aumento de la obesidad y la diabetes tipo 2.
- La prevalencia y gravedad de NAFLD es mayor en pacientes con factores de riesgo metabólico, lo que sugiere que dichas poblaciones podrían ser apropiadas para la búsqueda de casos de fibrosis hepática debido a NAFLD.
- El aumento de la prevalencia de NAFLD ya ha afectado la prevalencia de la cirrosis y sus complicaciones, y se estima que aproximadamente el doble de personas sufrirá cirrosis relacionada con NAFLD en 2030 en comparación con 2016.
- Las estimaciones de incidencia y prevalencia a menudo provienen de estudios con diseños heterogéneos y poblaciones seleccionadas, por lo que se deben emprender iniciativas para armonizar los diseños de estudios futuros para mejorar la comparabilidad.

Aunque el fuerte vínculo entre NAFLD y estas complicaciones sistémicas y extrahepáticas está firmemente establecido, una relación causal sigue siendo en gran medida difícil de alcanzar debido a los desafíos metodológicos para separar los componentes individuales y su gravedad en la mayoría de los entornos de estudio. Por el contrario, las complicaciones hepáticas son las principales causas de muerte en pacientes con EHGNA que han desarrollado cirrosis. Esto resalta la importancia de identificar a los pacientes con NAFLD con alto riesgo de tener o desarrollar cirrosis, especialmente desde la perspectiva de los hepatólogos. Desde un punto de vista holístico, lo mejor sería contar con tratamientos que reduzcan el riesgo tanto cardiovascular como hepático. De lo contrario, una predicción precisa de la probabilidad de diferentes eventos competitivos guiaría a los médicos a elegir el tratamiento adecuado para el paciente adecuado.

Ha habido numerosas revisiones narrativas y sistemáticas sobre la epidemiología de la NAFLD. El propósito de esta revisión narrativa es centrarse en los cambios en la epidemiología y los resultados de NAFLD en las últimas décadas, tanto a nivel mundial como en diferentes países. Consideramos los resultados tanto hepáticos como extrahepáticos y nuestro objetivo es proporcionar información que pueda guiar las estrategias para mitigar el impacto de esta desafiante afección.

Epidemiología cambiante

Descripción general

La prevalencia mundial de NAFLD ha aumentado enormemente en las últimas décadas, en paralelo con las epidemias de obesidad y diabetes tipo 2. Sin embargo, existen diferencias geográficas notables en las tasas de aumento de la prevalencia de NAFLD, así como en la gravedad de NAFLD, NASH y las complicaciones relacionadas entre etnias debido a diversos determinantes genéticos y sociodemográficos. A nivel mundial, la prevalencia de NAFLD ha aumentado en más del 50 % en las últimas tres décadas, del 25,3 % en 1990-2006 al 38,0 % en 2016-2019, según una revisión sistemática reciente (Fig. 1).

La mejora del estatus socioeconómico en regiones con índice sociodemográfico (IDE) bajo o medio está fuertemente vinculada al acceso a dietas poco saludables. Los resultados adversos relacionados con la EHGNA se atribuyen al consumo excesivo de alimentos ricos en azúcar/fructosa en América Latina, independientemente de la creciente prevalencia de obesidad y diabetes tipo 2, mientras que se ha adoptado una dieta mediterránea como una de las intervenciones para prevenir o tratar NAFLD en algunas partes del mundo, como el sur de Europa. Las ceramidas, que en Occidente se promocionan como buenas para el cuidado de la piel, son ácidos

Tabla 1 . Epidemiología global de NAFLD y EHNA.

	Ultrasonido	MRI	CAP	CT	Biopsia Hepática
Prevalencia de NAFLD (%) ^{1,24,26}					
En general	30	—	—	—	—
América del norte	31	38	38	34	—
Sudamérica	44	—	—	—	—
Europa	25	—	—	—	—
Asia-Pacífico	28	28	—	25	—
Oriente Medio y África del Norte	37	—	—	—	—
África Sub-sahariana	14	—	—	—	—
Incidencia de NAFLD (por 1.000 personas-año) ²⁵					
En general	46,9	—	—	—	—
Porcelana	47,3	—	—	—	—
Hong Kong	—	34,4	—	—	—
Japón	39,5	—	—	—	—
Corea del Sur	60,2	—	—	—	—
Israel	28,0	—	—	—	—
Prevalencia de EHNA (%) ¹					
América del norte	—	—	—	—	5.0
Sudamérica	—	—	—	—	7.1
Europa Oriental	—	—	—	—	4.0
Medio Oriente y América del Norte	—	—	—	—	5.9
Asia del Sur	—	—	—	—	5.4
El sudeste de Asia	—	—	—	—	5.3
Este de Asia	—	—	—	—	4.8
Asia-Pacífico	—	—	—	—	4.5

Las cifras representan estadísticas resumidas de las revisiones sistemáticas citadas y, en algunos casos, de estudios individuales. CAP, parámetro de atenuación controlada; NAFLD, enfermedad del hígado graso no alcohólico; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica, US Ultrasonido, RMN Resonancia Magnética, TC Tomografía Computarizada, BH Biopsia Hepática.

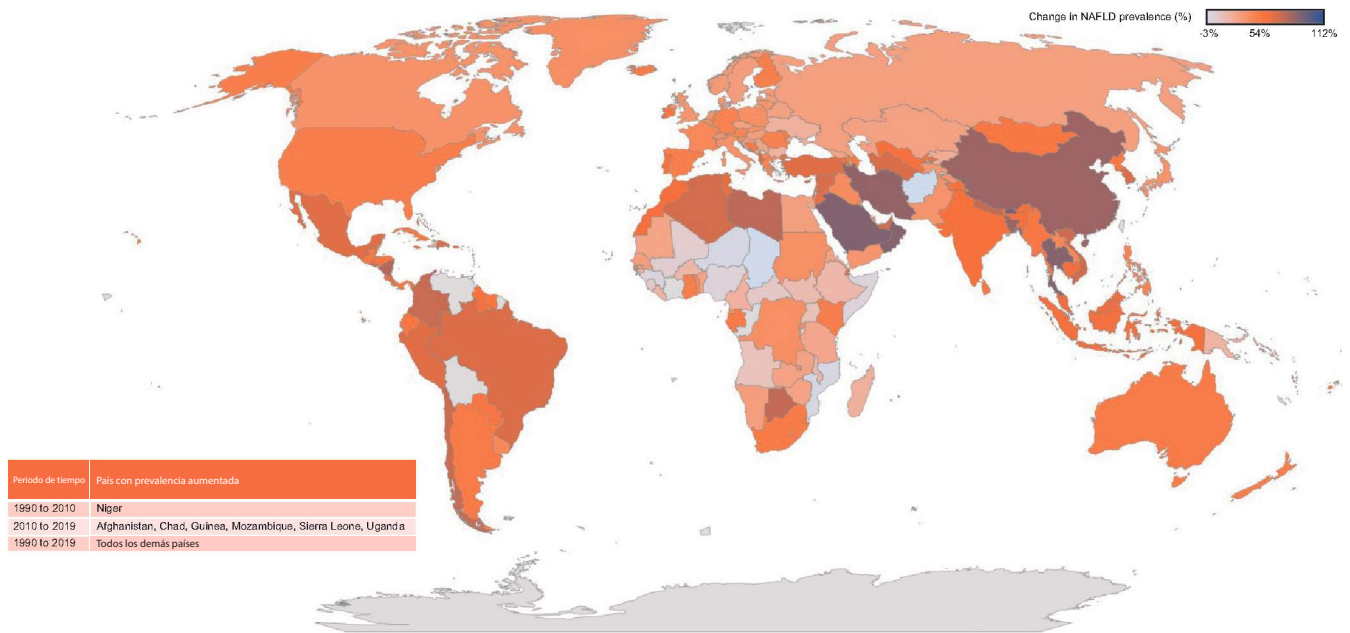


Figura 1 . Mapa de calor global del cambio en la prevalencia de NAFLD. La prevalencia de NAFLD aumentó de 1990 a 2019 en todos los países, excepto Níger (disminuyó de 2010 a 2019), Afganistán, Chad, Guinea, Mozambique, Sierra Leona y Uganda (disminuyó de 1990 a 2010). [22] NAFLD, enfermedad del hígado graso no alcohólico.

grasos libres y agentes lipotóxicos que pueden aumentar el riesgo de NAFLD independientemente del IMC y los niveles de glucosa en ayunas. Los estilos de vida urbanos occidentalizados pueden aumentar el número de muertes atribuibles a NAFLD-HCC, ya que el aumento en las tasas de mortalidad estandarizadas por edad para NAFLD-HCC de 2010 a 2019 fue más prominente en las poblaciones del IDE medio, seguidas por las de medio-alto y Países con alto IDE.

Es un desafío estimar con precisión la epidemiología cambiante de la NAFLD desde una perspectiva global, ya que no tenemos acceso a datos de alta calidad sobre la epidemiología de la NAFLD en algunas partes del mundo, por ejemplo, en la mayoría de los países africanos. Los estudios epidemiológicos sobre NAFLD suelen estar dominados por una perspectiva norteamericana. Las poblaciones de estudio y las modalidades de diagnóstico también contribuyen

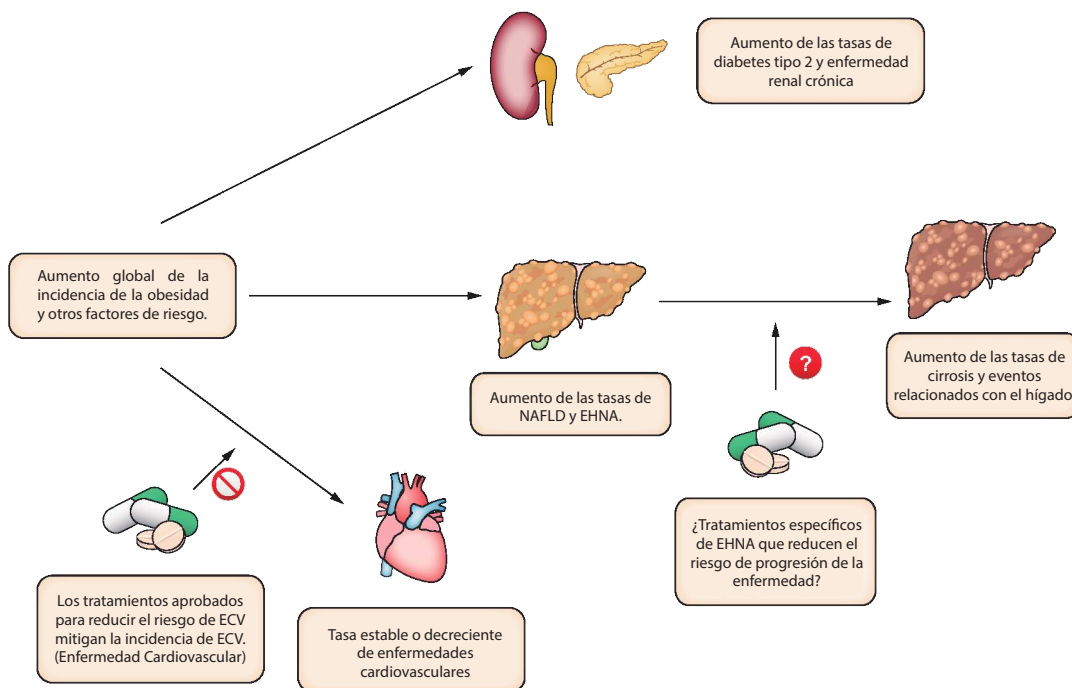


figura 2 Implicaciones de un aumento en la prevalencia de NAFLD en los resultados clínicos. NAFLD, enfermedad del hígado graso no alcohólico.

a las variaciones en las tasas de prevalencia informadas, que oscilan entre el 5% y el 46%. Un objetivo claro para futuras investigaciones es generar estimaciones de prevalencia e incidencia de alta calidad para la NAFLD, utilizando metodologías similares en diferentes países. En las siguientes secciones se analiza la variada epidemiología de NAFLD en diferentes continentes.

Tendencias globales

En esta sección, revisamos las tendencias cambiantes en la epidemiología de NAFLD en diferentes regiones geográficas. Sin embargo, cabe señalar que existe mucha heterogeneidad entre los estudios (Tabla 1). Los verdaderos estudios de población son escasos. Los estudios comunitarios a menudo han adoptado un muestreo conveniente en lugar de un muestreo aleatorio, lo que ha dado lugar a un posible sesgo de selección. Además, debido a las diferencias en el rendimiento de las pruebas, los estudios que utilizan diferentes modalidades de diagnóstico pueden arrojar resultados muy diferentes. En un extremo, los estudios que utilizaron códigos de diagnóstico y enzimas hepáticas elevadas para definir NAFLD informaron las tasas de prevalencia más bajas debido a la subcodificación y al fenómeno bien reconocido de enzimas hepáticas normales entre pacientes con NAFLD, respectivamente. Cuantificación de la esteatosis hepática basada en resonancia magnética puede considerarse el estándar de oro para diagnosticar NAFLD, pero es costoso. Los estudios que utilizan esta técnica inevitablemente tienen tamaños de muestra más pequeños pero reportan estimaciones de prevalencia más altas.

Tendencias en Asia-Pacífico

Varias cuestiones distinguen a la región de Asia y el Pacífico de otras áreas. Según las Naciones Unidas, Asia-Pacífico alberga 62 países y una población de 4.800 millones de personas. De hecho, China y la India son los dos países más poblados del mundo. Con una población tan enorme, un cambio del 1% en la prevalencia de cualquier enfermedad significaría decenas de millones de pacientes. En segundo lugar, el crecimiento económico en Asia comenzó varias décadas más tarde que en los países occidentales. Eso da forma a la tendencia secular de NAFLD. Se espera que el número de pacientes con cirrosis y CHC relacionado con NAFLD alcance su punto máximo mucho más tarde. En tercer lugar, existe mucha diversidad en los antecedentes genéticos, los antecedentes económicos, la cobertura de atención médica, la dieta y los niveles de actividad física en personas de la región de Asia y el Pacífico. Por ejemplo, el alelo G en riesgo del gen PNPLA3 es más común en personas blancas y negras no hispanas del este de Asia que en el sur de Asia. Esto puede explicar la alta prevalencia de NAFLD en el este de Asia a pesar de un perfil metabólico relativamente saludable. La occidentalización de los hábitos alimentarios y la falta de actividad física se mencionan a menudo como factores clave de la pandemia de NAFLD en esta región, aunque las diferencias regionales son sustanciales. En cualquier caso, la división urbano-rural en los trastornos metabólicos, incluida la NAFLD, ha ido disminuyendo rápidamente en las últimas dos décadas; En comparación con la contribución de la urbanización (0-11%), los cambios en el IMC en las zonas rurales han contribuido más al aumento del IMC en los últimos 30 años (Asia Central, Oriente Medio y África del Norte: 48% en hombres y 59% en mujeres; Asia oriental y sudoriental: 67% en hombres y 73% en mujeres; Oceanía: 90% en hombres y 81% en mujeres; Asia meridional: 86% en hombres y 80% en mujeres, respectivamente).

Según una revisión sistemática y un metanálisis recientes realizados por Younossi y sus colegas, la prevalencia combinada de NAFLD en 1990-2019 fue del 33,8% en el sur de Asia, el 33,1% en el sudeste

asiático, el 29,7% en el este de Asia y el 28,0% en Oceanía. Teniendo en cuenta el tamaño de la población, estas estimaciones de prevalencia se traducen en 375 millones de casos prevalentes de NAFLD en Asia oriental, 325 millones en Asia meridional, 109 millones en Asia sudoriental y 46 millones en Oceanía. Si bien las estimaciones de NASH están limitadas por la necesidad de histología, la prevalencia de NASH fue del 5,4% en el sur de Asia, el 5,3% en el sudeste asiático, el 4,8% en el este de Asia y el 4,5% en Oceanía. Otra revisión sistemática y metanálisis realizado por Li y sus colegas arrojaron una prevalencia conjunta similar de NAFLD del 29,6% en Asia. La prevalencia aumentó del 25,3% en 1999-2005 al 28,5% en 2006-2011 y luego al 33,9% en 2012-2017. La incidencia combinada de NAFLD fue de 50,9 casos por 1.000 personas-año. Entre los pacientes con NAFLD, la incidencia anual de CHC fue de 1,8 casos por 1.000 personas-año.

En China, la prevalencia de NAFLD aumentó del 25,4% en 2008-2010 al 26,1% en 2011-2014 y luego al 32,3% en 2015-2018. 37 NAFLD fue más común en hombres y la prevalencia alcanzó su punto máximo entre los 50 y 69 años de edad. Hubo diferencias regionales considerables en la prevalencia de NAFLD, que van desde el 19,3% en el suroeste de China hasta el 33,8% en el noroeste. Se observó una relación en forma de U entre los ingresos y la prevalencia de NAFLD: la prevalencia fue más baja en regiones con un producto interno bruto per cápita de 70.000 a 80.000 yuanes (24,2%) y más alta en regiones con un producto interno bruto per cápita <50.000 yuanes (29,7%) y >100.000 yuanes (32,1%). En Japón, la prevalencia combinada de NAFLD fue del 25,5% y había aumentado un 0,64% por año entre 1983 y 2012, siendo del 29,61% en el período 2011-2016.

Debido a que los asiáticos tienden a desarrollar NAFLD y otras complicaciones metabólicas con un IMC más bajo, la mayoría de los estudios sobre NAFLD magro o no obeso provienen de esta región, aunque los datos disponibles sugieren que NAFLD magro no es de ninguna manera raro en Occidente. Por región, la prevalencia de NAFLD entre personas no obesas fue del 11,7% en el este de Asia y del 10,0% en el sur de Asia. Entre los pacientes con NAFLD, la proporción que no eran obesos fue del 37,8% en Asia oriental, el 40,9% en Asia meridional, el 12,9% en Asia sudoriental y el 52,9% en Asia occidental.

La obesidad infantil también está surgiendo en la región de Asia y el Pacífico. La prevalencia combinada de NAFLD fue del 5,4% en niños asiáticos y del 7,3% en adolescentes. NAFLD fue más común en hombres y aumentó con el IMC. La prevalencia fue del 4,4% en 2002-2010 y del 7,1% en 2010-2020.

Además de los rápidos cambios en la prevalencia e incidencia de NAFLD durante las últimas dos o tres décadas, los cambios en la epidemiología de otras enfermedades hepáticas crónicas también tienen un impacto importante en la importancia relativa de NAFLD. En particular, la prevalencia de la hepatitis B crónica ha ido disminuyendo en la región de Asia y el Pacífico gracias a la vacunación universal al y a la profilaxis antiviral perinatal. De 1990 a 2019, la prevalencia de la hepatitis B crónica disminuyó del 4,8% al 3,2% en Asia central, del 3,6% al 2,8% en el sur de Asia, del 11,9% al 9,2% en Asia oriental, del 7,1% al 4,4% en el sudeste asiático y del 9,3% al 4,9% en Oceanía. Mientras tanto, la hepatitis B crónica concomitante y el hígado graso se asocian con un mayor riesgo de cirrosis y CHC.

El mayor aumento en el consumo de alcohol entre 1990 y 2017 se observó en los países de ingresos medianos bajos, incluidos muchos países de la región de Asia y el Pacífico. Durante este período, el consumo de alcohol per cápita aumentó un 104% en el Sudeste Asiático y un 54% en la región del Pacífico Occidental. Los

datos sobre el efecto del consumo de alcohol moderado a moderado sobre la NAFLD en esta región son limitados, aunque estudios en otros lugares sugieren una progresión acelerada de la enfermedad en pacientes con etiologías duales.

Tendencias en Europa

Como en otros lugares, la prevalencia y la incidencia de NAFLD en Europa están estrechamente asociadas con el cambio en los factores de riesgo subyacentes, sobre todo el sobrepeso, la obesidad y la diabetes tipo 2. Estas condiciones son heterogéneas dentro y entre países, y la incidencia y prevalencia de NAFLD depende de la prevalencia de dichos factores de riesgo en una población. Según EuroStat, la proporción media de adultos con sobrepeso en la UE era del 53 % en 2019, pero variaba entre el 37 % en Italia y el 58 % en Croacia para las mujeres, y entre el 53 % en Francia y el 73 % en Croacia para los hombres. De manera similar, alrededor de 32,3 millones de adultos fueron diagnosticados con diabetes en la UE en 2019, un aumento con respecto a los 16,8 millones de adultos estimados en 2000. Varios metanálisis han estimado la prevalencia de NAFLD en Europa en cifras entre el 23,7% 26 y el 26,9%. Esto parece haber aumentado al 30,9% en un metanálisis más reciente con datos actualizados hasta 2019. No obstante, las tasas de prevalencia de NAFLD informadas en estudios individuales son muy heterogéneas, oscilando entre el 5% y el 48%, lo que puede atribuirse a diferencias en el período de observación, país y origen étnico, entorno de inclusión, diversas características de la población estudiada y enfoques de diagnóstico para la esteatosis hepática.

Para estudios individuales, las estimaciones de prevalencia dependen en gran medida del modo de diagnóstico y de la población examinada. Un estudio de la cohorte de Rotterdam encontró una prevalencia de NAFLD del 35 % al definir NAFLD mediante ecografía abdominal. Un estudio del biobanco del Reino Unido informó una prevalencia de esteatosis hepática del 19,9% cuando se utilizó resonancia magnética. Por el contrario, cuando se utilizan niveles elevados de alanina aminotransferasa como definición de NAFLD, se informó una prevalencia de solo el 4,7% en Noruega, a pesar de que más del 50% de la población de la muestra tenía sobrepeso u obesidad. De manera similar, un gran estudio transversal basado en códigos administrativos ICD encontró que solo se realiza un diagnóstico formal de NAFLD en alrededor del 2% de los pacientes en un entorno de atención primaria.

Los datos sobre la incidencia de NAFLD y NASH en Europa son escasos. Un metaanálisis reciente sobre el tema no encontró estudios que investigaran la incidencia de NAFLD en Europa. Un informe sueco no publicado basado en códigos ICD encontró un aumento anual del 8,0 % en la incidencia de NAFLD diagnosticada entre 2005 y 2019, alcanzando una tasa de incidencia de 15,2/100 000 personas-año en 2019. Es probable que una mayor conciencia sobre NAFLD entre los médicos contribuyó a este fuerte aumento, pero el aumento de los factores de riesgo subyacentes sugiere un verdadero aumento en la incidencia y prevalencia de NAFLD.

La prevalencia de NASH sólo puede estimarse a nivel poblacional, ya que los estudios imparciales de población general que utilizan biopsia hepática no son prácticos. Un metaanálisis reciente sugirió que la prevalencia de NASH en Europa es del 4,0%. Esta cifra es ciertamente diferente dependiendo de la población subyacente. Por ejemplo, en pacientes sometidos a cirugía bariátrica en los que se realizó una biopsia de hígado, la prevalencia de NASH está entre el 63% y el 78%. En la población pediátrica un metanálisis estimó

que la prevalencia de NAFLD era del 2,7% en niños/adolescentes no seleccionados y del 31,6% en niños/adolescentes obesos/con sobrepeso.

Tendencias en las Américas

Estados Unidos fue uno de los primeros países en tener una epidemia de obesidad grave. Ya en 1980, el número de personas con sobrepeso superaba el 40%. Desde entonces, la proporción de personas con sobrepeso u obesidad ha aumentado sustancialmente. La proporción de personas obesas entre 1980 y 2015 aumentó del 10,7% al 30,7%. La proporción total de personas con sobrepeso u obesidad en los EE. UU. fue del 73,6 % en 2017-18 según datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Además, entre 1999-2000 y 2013-2014 la prevalencia de obesidad central en los estudios de las Encuestas Nacionales de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) aumentó del 45,2% al 56,7%. En Canadá, hubo solo un aumento modesto en la proporción de personas con sobrepeso entre 1999-2000 y 2013-2014 (41,6% a 42,7%), aunque se trataba de un nivel inicial alto. Dada la fuerte asociación entre la obesidad y la NAFLD, es razonable extrapolar que los cambios en la NAFLD reflejarán los cambios en la obesidad. Aún más alarmante que el elevado número de personas obesas en los adultos es el aumento constante de la obesidad entre niños y adolescentes. En una encuesta reciente, casi el 20% de los niños estadounidenses (de 2 a 19 años de edad) eran obesos, y al menos una cuarta parte de estos niños también tendrán NAFLD. Los datos del sur de California utilizando registros de salud pública mostraron un aumento del 62 % en la incidencia de NAFLD en niños entre 2009 y 2018 (36,0 por 100 000 a 58,2 por 100 000, respectivamente).

Las estimaciones de prevalencia de NAFLD en América del Norte provienen principalmente de estudios realizados en los EE. UU.; en 2016, la prevalencia agrupada fue del 24%, 26 que había aumentado al 31,2% (incluida Australia) en el metanálisis. Una serie de estudios de NHANES, que representan a la población general de EE. UU., ilustran un aumento constante en la prevalencia de NAFLD en las últimas tres décadas: 19% en 1988-1994, 32% en 1999-2016 y 54% en 2005-2016. La creciente prevalencia de NAFLD podría haber sido atribuible en parte a las diferentes herramientas de diagnóstico utilizadas: ecografía en los primeros años y fórmulas a base de suero en los años más recientes. En el reciente ciclo NHANES 2017-2018, se estimó que la prevalencia de NAFLD era del 57 % y el 38 % utilizando puntuaciones de parámetros de atenuación controlada de ≥ 248 dB/m y ≥ 285 dB/m, respectivamente, en elastografía transitoria controlada por vibración.

El rápido aumento de la obesidad es un fenómeno global y la situación no es diferente en América del Sur. Existe una tendencia general a que las tasas de aumento sean más altas en los países de ingresos bajos a medianos bajos, probablemente porque el número de personas que aún no son obesas es mayor. Por ejemplo, entre 1980 y 2015, el número de personas con sobrepeso aumentó en Argentina (42,0% a 43,5%), Bolivia (25,3% a 36,5%), Chile (41,4% a 47,3%), Colombia (17,8% a 36,7%), Guatemala (19,8% a 33,6%) y Venezuela (20,0% a 39,6%). En ninguna parte se puede observar una disminución de la obesidad.

Es bien sabido que la NAFLD afecta desproporcionadamente a los latinoamericanos en Estados Unidos; sin embargo, hay escasos datos sobre la prevalencia de NAFLD en América del Sur. Estudios anteriores han reportado una prevalencia del 35,2% en Brasil, 23% en Chile, 17% en México y 26,6% en Colombia. La última revisión

sistemática informó que la tasa de prevalencia más alta de NAFLD se observó en América Latina (44,4%). Estudios en países individuales (por ejemplo, Brasil, Chile), distritos o poblaciones de América del Sur informaron estimaciones de prevalencia de NAFLD que oscilaban entre el 19,2% y el 35,2% en la comunidad y el 24% en una cohorte hospitalaria.

Tendencias en África y Medio Oriente

Faltan en gran medida datos sobre la incidencia y prevalencia de NAFLD en el África subsahariana y, por lo tanto, son un tema para futuros estudios. Un metaanálisis reciente que investigó la prevalencia de NAFLD no encontró estudios en la región subsahariana. Sin embargo, se puede suponer que la carga de NAFLD y NASH aumentará en África en las próximas décadas. Se estimó que la prevalencia de la diabetes fue de al menos el 4,7 % en 2019 y se espera que aumente a al menos el 5,2 % en 2045. Si bien algunas fuentes de datos primarios están disponibles, la mayoría tiene limitaciones. En un estudio realizado en Sudán, los investigadores utilizaron ultrasonido en familiares de pacientes ingresados en una sala de gastroenterología y encontraron una prevalencia de esteatosis hepática del 20%. Es bien conocido el papel de la genética, con una menor prevalencia del alelo de riesgo G del gen PNPLA3 en personas de ascendencia africana; de hecho, un estudio de Sudáfrica ha demostrado que la esteatosis hepática es menos común en mujeres africanas en comparación con mujeres de ascendencia india. Como en otros lugares, la prevalencia de NASH es difícil de estimar a nivel poblacional dado el riesgo de sesgo de selección. Un estudio encontró que en pacientes con NAFLD de Sudáfrica que se sometieron a una biopsia hepática, el 36 % tenía NASH y el 17 % tenía fibrosis avanzada.

Por el contrario, hay más datos epidemiológicos de la región de Medio Oriente y África del Norte (MENA). Es preocupante que la tasa de aumento de la obesidad haya sido más rápida en la región MENA en comparación con el promedio mundial. La prevalencia de diabetes fue aproximadamente del 10,8% en 2017, la cifra más alta a nivel mundial. Un metaanálisis reciente sugirió una alta prevalencia de NAFLD del 36,5% en la región MENA. Unos pocos ejemplos de países específicos, con diferentes metodologías, informaron estimaciones de prevalencia del 33,3% en Kuwait y del 33,9% en Irán.

Los escasos datos disponibles sugieren que la prevalencia de NAFLD en la población general es comparativamente menor en África que a nivel mundial, pero la prevalencia en personas con diabetes tipo 2 es similar a la informada por otros países. Con un aumento general de la riqueza y la adopción gradual de un estilo de vida sedentario, es probable que la incidencia y prevalencia de NAFLD en el África subsahariana continúen aumentando. Mientras tanto, la altísima prevalencia de NAFLD en los países MENA sirve como ejemplo de lo que probablemente conducirá a un rápido aumento de la obesidad a nivel poblacional.

NAFLD en poblaciones especiales

La prevalencia y gravedad de NAFLD es considerablemente mayor en ciertas poblaciones. Entre los pacientes con diabetes tipo 2, la prevalencia de NAFLD es de alrededor del 56 %, con una prevalencia estimada de NASH del 37 %. El riesgo de desarrollar cirrosis y CHC también es aproximadamente el doble en personas con diabetes tipo 2 en comparación con las poblaciones no diabéticas. Este aumento de la prevalencia y el riesgo ahora se reconoce en las directrices internacionales con recomendaciones para investigar activamente la presencia y gravedad de NAFLD en personas con diabetes tipo 2. De manera similar, la prevalencia de NAFLD es

significativamente mayor en poblaciones con rasgos del síndrome metabólico, como el sobrepeso/obesidad, donde más del 70 % puede tener NAFLD y el 7 % puede tener fibrosis avanzada. En el síndrome de ovario poliquístico, la prevalencia de NAFLD también es considerable, alrededor del 43%. Se observan cifras similares en pacientes con otras enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico, siendo el tema común una alta prevalencia de obesidad y resistencia a la insulina. Otras poblaciones con mayor riesgo de desarrollar NAFLD son las personas que viven con VIH, en quienes entre el 22% y el 42% pueden tener NAFLD. Finalmente, parece haber una interacción entre el consumo de alcohol y la NAFLD, donde los pacientes en riesgo de ambas condiciones tienen etapas más altas de fibrosis en el momento de la presentación y peor pronóstico.

Implicaciones para los resultados

El número de complicaciones relacionadas con el hígado, a saber, cirrosis, CHC, descompensación hepática y muerte relacionada con el hígado, atribuibles a la NAFLD ha aumentado en todo el mundo. En medio de las epidemias globales de obesidad y diabetes, se ha observado un aumento paralelo en la epidemia de complicaciones relacionadas con la NAFLD. Si bien hay farmacoterapias disponibles para reducir las complicaciones de las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades también relacionadas con la obesidad y la diabetes, aún está por verse si las terapias aprobadas en el futuro para NAFLD y NASH reducirán el número de resultados relacionados con el hígado (Fig. 2). La carga de complicaciones relacionadas con NAFLD y NASH podría ser más fácil de estimar dados los problemas inherentes a estudiar con precisión NAFLD y NASH. Un análisis de las tendencias de incidencia global del cáncer primario de hígado, incluido el CHC, entre 1990 y 2017 encontró que, en la mayor parte del mundo, la incidencia del cáncer primario de hígado debido a NASH estaba aumentando, especialmente en los grupos de mayor edad. Esto es importante ya que la esperanza de vida aumenta constantemente y, proporcionalmente, es probable que en los próximos años se atribuyan a NASH más casos de cirrosis y cáncer primario de hígado.

Un problema paralelo es que el pronóstico de la EHGNA, en particular los resultados relacionados con el hígado, depende en gran medida del estadio de la fibrosis hepática. Por lo tanto, los métodos para medir o, preferiblemente, estimar indirectamente la gravedad de la fibrosis hepática son esenciales para predecir el riesgo de resultados relacionados con el hígado. Hoy en día, estos métodos se basan principalmente en diferentes formas de elastografía transitoria o en costosas pruebas séricas patentadas. Ampliar dichas metodologías para ampliar su uso en la atención primaria o desarrollar nuevos métodos o biomarcadores para estimar la gravedad de la fibrosis hepática y, por tanto, el pronóstico, es un área clave para los esfuerzos de investigación en curso.

Cirrosis y sus complicaciones.

Tradicionalmente se ha subestimado la verdadera carga de la cirrosis relacionada con la NAFLD y sus complicaciones, ya que la cirrosis relacionada con la NAFLD a menudo se etiqueta como "cirrosis criptogénica" y "otras cirrosis", que a menudo son EHGNA quemadas en realidad. Se puede hacer una estimación aproximada de la presencia de fibrosis avanzada (estadio 3-4 en la biopsia hepática) utilizando la puntuación FIB-4. Según esta definición, la prevalencia se puede estimar en poblaciones más grandes, con estimaciones contemporáneas del 1,0 % en Alemania, 1,7 % en los EE. UU. y del 2,2 % en el Reino Unido. Por ejemplo. Es probable que las diferencias en las poblaciones de estudio y los criterios de exclusión influyan en estas estimaciones. Se deben realizar estudios

futuros con metodologías similares y muestreo aleatorio para determinar tendencias longitudinales y permitir comparaciones geográficas.

La cirrosis relacionada con NAFLD y sus complicaciones representaron sólo el 0,8% de todas las hospitalizaciones en 2005; esta tasa se triplicó con creces hasta el 2,8% en 2018 en Alemania, siendo la ascitis la complicación más común de la cirrosis. Los datos de la Carga Mundial de Enfermedades 2009-2019 revelaron un aumento de 2009 a 2019 en las complicaciones hepáticas incidentes relacionadas con NAFLD de 1,78 a 2,51 por 100.000 habitantes a nivel mundial, y un aumento en MENA de 1,88 a 2,23 por 100.000 habitantes. MENA, junto con las regiones de Asia, representaron casi la mitad de la carga global de complicaciones hepáticas relacionadas con NAFLD. Los estudios de modelización han estimado que la cirrosis tanto compensada como descompensada relacionada con NAFLD se duplicará en la mayoría de los países entre 2016 y 2030, con un aumento que oscilará entre el +64% en Japón y el +156% en Francia.

Carcinoma hepatocelular

La epidemiología global del CHC se está alejando de una enfermedad predominada por la hepatitis viral crónica, con una proporción cada vez mayor de casos nuevos ahora atribuibles a NAFLD. Es un desafío estimar la epidemiología cambiante de NAFLD-HCC debido a las definiciones heterogéneas de NAFLD, proporciones diferenciales de pacientes con síndrome metabólico y sesgo de derivación; Por lo tanto, es probable que se subestime el impacto de la NAFLD en la epidemiología del CHC.

La creciente importancia de la NAFLD como etiología subyacente del CHC fue respaldada por primera vez por un pequeño estudio de un solo centro en el Reino Unido, en el que la NAFLD no había causado ninguno de los casos de CHC en 2000-2002, pero casi un tercio de los casos de CHC en 2010. La NAFLD se ha identificado cada vez más como la causa del CHC, representando entre el 0% y el 3% de los casos en la década de 1990 y entre el 12% y el 29% en la década de 2010 en otros estudios europeos. Según las trayectorias en Italia, la enfermedad del hígado graso ya será la principal etiología del CHC en 2023.

Las etiologías del CHC en Asia también están experimentando un cambio de causas virales a no virales, predominantemente NAFLD. El CHC no viral representó el 10,0% de los casos de CHC a principios de la década de 1990, en comparación con el 32,5% a mediados de la década de 2010 en Japón. Más específicamente, la proporción de casos de CHC atribuibles a NAFLD se ha triplicado del 3,8% en 2001-2005 al 12,2% en 2006-2010 en Corea. Las trayectorias en Asia demuestran aumentos notables del 86% y el 82% en los casos de CHC prevalentes e incidentes en China, respectivamente, durante el año 2016-2030; mientras que los casos incidentes de CHC proyectados aumentarán en un 65 %, 80 %, 80 % y 85 % en Hong Kong, Singapur, Corea del Sur y Taiwán, respectivamente.

En un informe reciente de seis países de América del Sur, la NAFLD es ahora la etiología más común de enfermedad hepática en los casos de CHC. La proporción de casos de CHC atribuibles a NAFLD aumentó del 9% al 37% en poco más de una década. La mayor proporción de CHC relacionado con NAFLD se debe en parte a la disminución de los casos de VHC-CHC, pero no hay duda de que NAFLD está dejando su huella en los resultados relacionados con el hígado en América del Norte y del Sur, y el mayor aumento de casos probablemente se produzca en América del Norte y del Sur. versee en Sudamérica.

Trasplante de hígado y muerte relacionada con el hígado

El cambio global de la hepatitis viral a la enfermedad del hígado graso como principal causante de la enfermedad hepática crónica

se demuestra claramente en el contexto del trasplante de hígado. En los EE. UU., la NAFLD es hoy en día la indicación más común de trasplante de hígado en mujeres y ancianos y es la etiología de más rápido crecimiento en general. En el Registro Europeo de Trasplante de Hígado, la cirrosis relacionada con NAFLD representó hasta el 8,4 % de los trasplantes de hígado por cirrosis en 2016. La creciente relevancia de NAFLD en el ámbito de los trasplantes es un fenómeno global, y es un vínculo claro entre la creciente prevalencia de la obesidad y su impacto en la NAFLD. Una preocupación creciente en el ámbito de los trasplantes es el creciente número de casos de recurrencia de NAFLD postrasplante.

La mortalidad por cirrosis ha aumentado en Estados Unidos. En los grupos de edad más jóvenes esto se atribuye principalmente al aumento del consumo de alcohol, pero en las personas de mediana edad y de edad avanzada esto se debe principalmente a la EHNA. Se espera que el número de muertes relacionadas con el hígado en los EE. UU. aumente en un 178 % a un estimado de 78 300 muertes en 2030. Un desafío al interpretar los datos del registro es la dificultad para diferenciar entre etiologías relacionadas con el alcohol y no relacionadas con el alcohol. La cantidad de fibrosis hepática es el predictor más potente de eventos y mortalidad relacionados con el hígado. Existe el riesgo de que las proyecciones para el futuro sobreestimen las próximas cifras de eventos relacionados con el hígado, ya que la mayoría de las predicciones se basan en series hospitalarias en las que el porcentaje de individuos con fibrosis significativa o avanzada es mayor. En estudios de población general o de atención primaria el número de pacientes con fibrosis es menor. Pero, incluso si solo una minoría de pacientes desarrolla complicaciones relacionadas con el hígado, debido a la gran cantidad de pacientes, la NAFLD será un problema importante para el sistema de salud en el futuro.

Resultados extrahepáticos

Es bien sabido que la NAFLD se asocia con un mayor riesgo de desarrollar resultados cardiovasculares. De hecho, la causa más común de muerte en pacientes con NAFLD es la enfermedad cardiovascular. La evidencia sugiere que a medida que aumentan las etapas de fibrosis, las causas de muerte relacionadas con el hígado en NAFLD se vuelven gradualmente más comunes. Los pacientes con NAFLD también tienen un mayor riesgo de presentar o desarrollar varias comorbilidades relacionadas con la obesidad, como diabetes tipo 2, apnea obstructiva del sueño, síndrome de ovario poliquístico y varias neoplasias malignas no hepáticas. Es un desafío metodológico descubrir el efecto individual de la NAFLD sobre el riesgo de tales comorbilidades además de otros componentes del síndrome metabólico. Sin embargo, la creciente prevalencia de NAFLD sugiere que estas comorbilidades también serán más comunes en el futuro.

Conclusiones

Los datos existentes demuestran firmemente que la NAFLD no sólo es una enfermedad común sino también de rápido crecimiento. También se está observando un crecimiento en su incidencia y prevalencia en las poblaciones más jóvenes, que están expuestas más tempranamente a los principales factores de riesgo de NAFLD (obesidad y resistencia a la insulina). Debido a que la enfermedad hepática crónica tarda en progresar, cualquier aumento en la prevalencia de NAFLD irá acompañado de un aumento en la cirrosis, las complicaciones cirróticas y el CHC una o dos décadas después. A pesar de las diferencias regionales, la carga sanitaria es y será enorme, y no se puede dejar de enfatizar la importancia de la prevención, la identificación de casos, las vías de atención clínica y los tratamientos eficaces.

Desafortunadamente, una encuesta reciente en 102 países indicó que ningún país tiene una estrategia nacional o subnacional para NAFLD. La NAFLD ni siquiera figura entre las enfermedades no transmisibles en la agenda de la Organización Mundial de la Salud. Durante mucho tiempo, la investigación de NAFLD se ha centrado en gran medida en el hígado, atrayendo relativamente poca atención fuera del campo de la hepatología, como lo ejemplifica la cantidad de artículos de investigación publicados en revistas de gastroenterología y hepatología versus revistas de medicina general y endocrinología, y el número de presentaciones de NAFLD en reuniones sobre hígado vs en otra parte. Sin embargo, dado que los médicos de atención primaria y colegas de otras disciplinas médicas atienden a la gran mayoría de los pacientes

con NAFLD, la comunicación y la colaboración entre disciplinas son de suma importancia, al igual que el desarrollo y la implementación de modelos de atención fáciles de seguir que se puede utilizar para indicar qué pacientes necesitarán una evaluación o tratamiento especializado. Actualmente no existen tratamientos farmacológicos ampliamente aprobados disponibles para tratar a pacientes con fibrosis debido a NAFLD, aunque se espera que esto cambie en los próximos años. Entonces queda por ver si la introducción de tales terapias puede detener la ola esperada de complicaciones hepáticas debido a la EHNA. Sin embargo, como comunidad, debemos involucrar a los pacientes, el público y los formuladores de políticas para desarrollar y aplicar estrategias para combatir esta creciente epidemia.

Afiliaciones

1Medical Data Analytics Center, Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; 2State Key Laboratory of Digestive Disease, Institute of Digestive Disease, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; 3Department of Gastroenterology and Hepatology, Department of Health, Medicine, and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden; 4Department of Medicine, Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; 5Division of Hepatology, Department of Upper GI Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Abreviaturas

CHC, carcinoma hepatocelular; MENA, Medio Oriente y Norte de África; NAFLD, enfermedad del hígado graso no alcohólico; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica; NHANES, Encuestas Nacionales de Examen de Salud y Nutrición; IDE, índice sociodemográfico.

SopORTE financiero

Este trabajo fue financiado en parte por una subvención de la Universidad China de Hong Kong (referencia del proyecto 2021.027) y el Consejo de Investigación Sueco (n.º de registro 2021-01293).

Conflict of interest

Vincent Wong se desempeñó como consultor o miembro del consejo asesor de AbbVie, Boehringer Ingelheim, Echosens, Gilead Sciences, Intercept, Inventiva, Novo Nordisk, Pfizer, Sagimet Biosciences y TARGET PharmaSolutions; y orador de Abbott, AbbVie, Gilead Sciences y Novo Nordisk. Ha recibido una subvención de Gilead Sciences para la investigación del hígado graso y es cofundador de Illuminatio Medical Technology Limited. Grace Wong ha sido miembro del comité asesor de Gilead Sciences y Janssen; y ponente de Abbott, AbbVie, Ascleptis, Bristol-Myers Squibb, Echosens, Gilead Sciences, Janssen y Roche. También ha recibido becas de investigación de Gilead Sciences. Las instituciones de Hannes Hagström han recibido subvenciones de investigación de Astra Zeneca, EchoSens, Gilead, Intercept, MSD y Pfizer. Hagström informa además que fue consultor para Astra Zeneca y formó parte de un comité de adjudicación de eventos hepáticos para KOWA y GW Pharma.

Contribuciones de los autores

Todos los autores contribuyeron a la concepción, revisión de la literatura y redacción y revisión crítica de este artículo de revisión. Todos aprobaron la versión final de este manuscrito.

Dato suplementario

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.036>.

Referencias:

- [1] Younossi ZGP, Paik J, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023 Apr 1;77(4):1335–1347.
- [2] Huang DQ, Singal AG, Kono Y, Tan DJH, El-Serag HB, Loomba R. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. *Cell Metab* 2022;34:969–977, e962.
- [3] Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, Ahmed A, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing

indication for liver transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:580–589 e585.

- [4] Ferrarese A, Battistella S, Germani G, Russo FP, Senzolo M, Gambato M, Vitale A, et al. Nash up, virus down: how the waiting list is changing for liver transplantation: a single center experience from Italy. *Medicina (Kau-nas)* 2022;58.
- [5] Holmer M, Melum E, Isoniemi H, Ericzon BG, Castedal M, Nordin A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is an increasing indication for liver transplantation in the Nordic countries. *Liver Int* 2018 Nov;38(11):2082–2090.
- [6] Zhang X, Goh GB, Chan WK, Wong GL, Fan JG, Seto WK, Huang YH, et al. Unhealthy lifestyle habits and physical inactivity among Asian patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2020;40:2719–2731.
- [7] Collaboration NCDRF. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature* 2019;569:260–264.
- [8] Wang J, Wu AH, Stanczyk FZ, Porcel J, Noureddin M, Terrault NA, Wilkens LR, et al. Associations between reproductive and hormone-related factors and risk of nonalcoholic fatty liver disease in a multiethnic population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1258–1266 e1251.
- [9] Zhang X, Wong GL, Yip TC, Cheung JTK, Tse YK, Hui VW, Lin H, et al. Risk of liver-related events by age and diabetes duration in patients with diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2022;76:1409–1422.
- [10] Lin H, Yip TC, Zhang X, Li G, Tse YK, Hui VW, et al. Age and the relative importance of liver-related deaths in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023 Feb 1;77(2):573–584.
- [11] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 2018;69:896–904.
- [12] Hagstrom H, Tynelius P, Rasmussen F. High BMI in late adolescence predicts future severe liver disease and hepatocellular carcinoma: a national, population-based cohort study in 1.2 million men. *Gut* 2018;67:1536–1542.
- [13] Hagstrom H, Stal P, Hultcrantz R, Hemmingsson T, Andreasson A. Overweight in late adolescence predicts development of severe liver disease later in life: a 39years follow-up study. *J Hepatol* 2016;65:363–368.
- [14] Hagström H, Höijer J, Andreasson A, Bottai M, Johansson K, Ludvigsson JF, Stephansson O. Body mass index in early pregnancy and future risk of severe liver disease: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:789–796.
- [15] Berentzen TL, Gamborg M, Holst C, Sorensen TI, Baker JL. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. *J Hepatol* 2014;60:325–330.
- [16] Paik JM, Kabbara K, Eberly KE, Younossi Y, Henry L, Younossi ZM. Global burden of NAFLD and chronic liver disease among adolescents and young adults. *Hepatology* 2022;75:1204–1217.

- [17] Ayonrinde OT, Oddy WH, Adams LA, Mori TA, Beilin LJ, de Klerk N, Olynyk JK. Infant nutrition and maternal obesity influence the risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Hepatol* 2017;67:568–576.
- [18] Hagström H, Simon TG, Roelstraete B, Stephansson O, Söderling J, Ludvigsson JF. Maternal obesity increases the risk and severity of NAFLD in offspring. *J Hepatol* 2021;75:1042–1048.
- [19] Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stal P, Hultcrantz R, Kechagias S. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67:1265–1273.
- [20] Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547–1554.
- [21] Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017;66:1138–1153.
- [22] Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Askling J, Hultcrantz R, et al. Cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2019;39:197–204.
- [23] Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarthy S, Loomba R, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2021;385:1559–1569.
- [24] Yip TC, Vilar-Gomez E, Petta S, Yilmaz Y, Wong GL, Adams LA, et al. Geographical similarity and differences in the burden and genetic predisposition of NAFLD. *Hepatology* 2023 Apr 1;77(4):1404–1427.
- [25] Riazzi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, Swain MG, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:851–861.
- [26] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73–84.
- [27] Li J, Ha A, Rui F, Zou B, Yang H, Xue Q, Hu X, et al. Meta-analysis: global prevalence, trend and forecasting of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents, 2000–2021. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:396–406.
- [28] Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y, Ye Q, et al. 2019 Global NAFLD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:2809–2817.e2828.
- [29] Lazarus JV, Mark HE, Villota-Rivas M, Palayew A, Carrieri P, Colombo M, Ekstedt M, et al. The global NAFLD policy review and preparedness index: are countries ready to address this silent public health challenge? *J Hepatol* 2022;76:771–780.
- [30] Lonnie M, Wadolowska L, Morze J, Bandurska-Stankiewicz E. Associations of dietary-lifestyle patterns with obesity and metabolic health: two-year changes in MeDiSH® study cohort. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19.
- [31] Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology* 2021;160:912–918.
- [32] Gadgil MD, Sarkar M, Sands C, Lewis MR, Herrington DM, Kanaya AM. Associations of NAFLD with circulating ceramides and impaired glycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;186:109829.
- [33] Wong VW, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GL, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:461–478.
- [34] United Nations. World population prospects 2022. In.
- [35] Estes C, Chan HLY, Chien RN, Chuang WL, Fung J, Goh GB, Hu TH, et al. Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:801–811.
- [36] Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017;67:862–873.
- [37] Zhou F, Zhou J, Wang W, Zhang XJ, Ji YX, Zhang P, She ZG, et al. Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2019;70:1119–1133.
- [38] Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, Yang H, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:739–752.
- [39] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature* 2019;569:260–264.
- [40] Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, Fujii H, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:389–398.
- [41] Ito T, Ishigami M, Zou B, Tanaka T, Takahashi H, Kurosaki M, Maeda M, et al. The epidemiology of NAFLD and lean NAFLD in Japan: a meta-analysis with individual and forecasting analysis, 1995-2040. *Hepatol Int* 2021;15:366–379.
- [42] Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, Srishord M. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:319–327.
- [43] Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: a long-term follow-up study. *Hepatol Commun* 2018;2:48–57.
- [44] Zou ZY, Zeng J, Ren TY, Huang LJ, Wang MY, Shi YW, Yang RX, et al. The burden and sexual dimorphism with nonalcoholic fatty liver disease in Asian children: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2022;42:1969–1980.
- [45] Wong GL, Wong VW. Eliminating hepatitis B virus as a global health threat. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1313–1314.
- [46] GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:796–829.
- [47] Mao X, Cheung KS, Peng C, Mak LY, Cheng HM, Fung J, et al. Steatosis, HBV-related HCC, cirrhosis, and HBsAg seroclearance: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2023 May 1;77(5):1735–1745.
- [48] Manthey J, Shield KD, Rylett M, Hasan OSM, Probst C, Rehm J. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet* 2019;393:2493–2502.
- [49] Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Yilmaz Y, Duseja A, Eguchi Y, El Kassas M, et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with nonalcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1625–1633.e1621.
- [50] Åberg F, Färkkilä M. Drinking and obesity: alcoholic liver disease/nonalcoholic fatty liver disease interactions. *Semin Liver Dis* 2020;40:154–162.
- [51] [cited 2022-12-14]; Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesityadult-17-18/obesity-adult.htm>.
- [52] CDC Obesity Data. [cited 2022-12-14]; Available from: <https://www.oecdilibary.org/sites/83231356-en/index.html?itemId=/content/component/83231356-en>.
- [53] Cholongitas E, Pavlopoulou I, Papatheodoridi M, Markakis GE, Bouras E, Haidich AB, Papatheodoridis G. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2021;34:404–414.
- [54] Alferink LJM, Trajanoska K, Erler NS, Schoufour JD, de Knecht RJ, Ikram MA, Janssen HLA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in the Rotterdam study: about muscle mass, sarcopenia, fat mass, and fat distribution. *J Bone Miner Res* 2019;34:1254–1263.
- [55] Wilman HR, Kelly M, Garratt S, Matthews PM, Milanese M, Herlihy A, Gyngell M, et al. Characterisation of liver fat in the UK Biobank cohort. *PLoS One* 2017;12:e0172921.
- [56] Björnå ER, Engelsen MT, El-Serag HB, Ness-Jensen E. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in a general population, the HUNT study. *Scand J Gastroenterol* 2022;1–7.
- [57] Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2018;16:130.
- [58] Nasr P, Von Seth E, Ludvigsson JF, Hagström H. Incidence, prevalence and mortality of chronic liver diseases in Sweden between 2005 and 2019. *J Hepatol* 2022-07-01;77. S82-S82; 2022.

- [59] Lembo E, Russo MF, Verrastro O, Anello D, Angelini G, Iaconelli A, Guidone C, et al. Prevalence and predictors of non-alcoholic steatohepatitis in subjects with morbid obesity and with or without type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2022;48:101363.
- [60] Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13–27.
- [61] Wen Y, Liu T, Li S, Gong R, Li C. Trends in the prevalence of metabolically healthy and unhealthy obesity in the US adult population: analysis of eight NHANES cross-sectional survey cycles, 1999–2014. *BMJ Open* 2022;12:e062651.
- [62] Stierman B, Ogden CL, Yanovski JA, Martin CB, Sarafrazi N, Hales CM. Changes in adiposity among children and adolescents in the United States, 1999–2006 to 2011–2018. *Am J Clin Nutr* 2021;114:1495–1504.
- [63] Yu EL, Golshan S, Harlow KE, Angeles JE, Durelle J, Goyal NP, Newton KP, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity. *J Pediatr* 2019;207:64–70.
- [64] Sahota AK, Shapiro WL, Newton KP, Kim ST, Chung J, Schwimmer JB. Incidence of nonalcoholic fatty liver disease in children: 2009–2018. *Pediatrics* 2020:146.
- [65] Díaz LA, Ayares G, Arnold J, Idalsoaga F, Corsi O, Arrese M, Arab JP. Liver diseases in Latin America: current status, unmet needs, and opportunities for improvement. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2022;20:261–278.
- [66] Younossi ZM, Golabi P, Paik J, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023 Apr 1;77(4):1335–1347.
- [67] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes Atlas. 9th ed. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 2019. p. 157.
- [68] Almobarak AO, Barakat S, Khalifa MH, Elhoweris MH, Elhassan TM, Ahmed MH. Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a Sudanese population: what is the prevalence and risk factors? *Arab J Gastroenterol* 2014;15:12–15.
- [69] Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461–1465.
- [70] Naran NH, Haagenen M, Crowther NJ. Steatosis in South African women: how much and why? *PLoS One* 2018;13:e0191388.
- [71] Kruger FC, Daniels C, Kidd M, Swart G, Brundyn K, Van Rensburg C, Kotze MJ. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Western Cape: a descriptive analysis. *S Afr Med J* 2010;100:168–171.
- [72] Azizi F, Hadaegh F, Hosseini-panah F, Mirmiran P, Amouzegar A, Abdi H, Asghari G, et al. Metabolic health in the Middle East and north Africa. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:866–879.
- [73] Ahmed MH, Noor SK, Bushara SO, Husain NE, Elmadhoun WM, Ginawi IA, Osman MM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in Africa and Middle East: an attempt to predict the present and future implications on the healthcare system. *Gastroenterol Res* 2017;10:271–279.
- [74] Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019 Oct;71(4):793–801.
- [75] Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, Hanratty B. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *Plos Med* 2020;17:e1003100.
- [76] Bjorkstrom K, Franzen S, Eliasson B, Miftaraj M, Gudbjornsdottir S, Trolle-Lagerros Y, Svensson AM, et al. Risk factors for severe liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2769–2775.e2764.
- [77] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, et al. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46:S49–s67.
- [78] Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, Tan DJH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:20–30.
- [79] Manzano-Nunez R, Santana-Dominguez M, Rivera-Esteban J, Sabiote C, Sena E, Bañares J, Tacke F, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Clin Med* 2023:12.
- [80] Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *Aids* 2017;31:1621–1632.
- [81] Stauer K, Huber-Schönauer U, Strebinger G, Pimingstorfer P, Suesse S, Scherzer TM, et al. Ethyl glucuronide in hair detects a high rate of harmful alcohol consumption in presumed non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2022 Oct;77(4):918–930.
- [82] Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S, Onnerhag K, Nilsson E, Rorsman F, et al. Low to moderate lifetime alcohol consumption is associated with less advanced stages of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2016:1–7.
- [83] Åberg F, Puukka P, Salomaa V, Männistö S, Lundqvist A, Valsta L, Perola M, et al. Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: follow-up of population cohorts. *Hepatology* 2020;71:835–848.
- [84] Wang HD, Abbas KM, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdelalim A, et al. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1160–1203.
- [85] Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattner JM, Ishigami M, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;158:1611–1625.e1612.
- [86] Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology* 2017 May;65(5):1557–1565.
- [87] Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–121.
- [88] Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: past, present and future. *J Hepatol* 2022;76:1362–1378.
- [89] Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhoufi N, Wong VW, Romero-Gomez M, Okanoue T, Trauner M, et al. Noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: baseline data from the STELLAR trials. *Hepatology* 2019;70:1521–1530.
- [90] Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, Sheron N, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018;69:718–735.
- [91] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sul-kowski M S, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317–1325.
- [92] Huber Y, Schulz A, Schmidtman I, Beutel M, Pfeiffer N, Münzel T, Galle PR, et al. Prevalence and risk factors of advanced liver fibrosis in a population-based study in Germany. *Hepatology* 2022;6:1457–1466.
- [93] Golabi P, Paik JM, Harring M, Younossi E, Kabbara K, Younossi ZM. Prevalence of high and moderate risk nonalcoholic fatty liver disease among adults in the United States, 1999–2016. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:2838–2847.e2837.
- [94] Parikh NS, Kamel H, Zhang C, Kumar S, Rosenblatt R, Spincemaille P, Gupta A, et al. Association between liver fibrosis and incident dementia in the UK Biobank study. *Eur J Neurol* 2022;29:2622–2630.
- [95] Gu W, Hortlik H, Erasmus HP, Schaaf L, Zeleke Y, Uschner FE, Ferstl P, et al. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: nationwide population-based study (2005 to 2018). *Lancet Reg Health Eur* 2022;12:100240.
- [96] Golabi P, Paik JM, AlQahtani S, Younossi Y, Tuncer G, Younossi ZM. Burden of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, the Middle East and North Africa: data from global burden of disease 2009–2019. *J Hepatol* 2021;75:795–809.
- [97] Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: new trends. *J Hepatol* 2020;72:250–261.

- [98] Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, Aslam T, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110–117.
- [99] Pais R, Fartoux L, Goumard C, Scatton O, Wendum D, Rosmorduc O, Ratziu V. Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:856–863.
- [100] Myers S, Neyroud-Caspar I, Spahr L, Gkouvatsos K, Fournier E, Giostra E, Magini G, et al. NAFLD and MAFLD as emerging causes of HCC: a population study. *JHEP Rep* 2021;3:100231.
- [101] Vitale A, Svegliati-Baroni G, Ortolani A, Cucco M, Dalla Riva GV, Giannini EG, et al. Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002-2033: the ITA.LI.CA database. *Gut* 2023 Jan;72(1):141–152.
- [102] Yip TC, Lee HW, Chan WK, Wong GL, Wong VW. Asian perspective on NAFLD-associated HCC. *J Hepatol* 2022;76:726–734.
- [103] Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, Takehara T, Okanoue T, Seike M, Yoshiji H, et al. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. *J Gastroenterol* 2019;54: 367–376.
- [104] Cho EJ, Kwack MS, Jang ES, You SJ, Lee JH, Kim YJ, Yoon JH, et al. Relative etiological role of prior hepatitis B virus infection and nonalcoholic fatty liver disease in the development of non-B non-C hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic area. *Digestion* 2011;84(Suppl 1):17–22.
- [105] Farah M, Anugwom C, Ferrer JD, Baca EL, Mattos AZ, Possebon JPP, Arrese M, et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in South America: a report from the South American liver research network. *Ann Hepatol* 2022;28:100876.
- [106] Stepanova M, Kabbara K, Mohess D, Verma M, Roche-Green A, AlQahtani S, Ong J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the most common indication for liver transplantation among the elderly: data from the United States Scientific Registry of Transplant Recipients. *Hepatol Commun* 2022;6:1506–1515.
- [107] Doycheva I, Issa D, Watt KD, Lopez R, Rifai G, Alkhoury N. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in young adults in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:339–346.
- [108] Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G, Fritz J, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: a European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol* 2019;71: 313–322.
- [109] Adam R, Karam V, Cailliez V, Jg OG, Mirza D, Cherqui D, Klempnauer J, et al. 2018 annual report of the European liver transplant registry (ELTR) 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int* 2018;31: 1293–1317.
- [110] Adams LA, Roberts SK, Strasser SI, Mahady SE, Powell E, Estes C, Razavi H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease burden: Australia, 2019-2030. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:1628–1635.
- [111] Hibi T, Wei Chieh AK, Chi-Yan Chan A, Bhangui P. Current status of liver transplantation in Asia. *Int J Surg* 2020;82s:4–8.
- [112] Kalogirou MS, Giouleme O. Growing challenge of post-liver transplantation non-alcoholic fatty liver disease. *World J Transpl* 2022;12:281–287.
- [113] Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *Bmj* 2018;362:k2817.
- [114] Boursier J, Hagström H, Ekstedt M, Moreau C, Bonacci M, Cure S, Ampuero J, et al. Non-invasive tests accurately stratify patients with NAFLD based on their risk of liver-related events. *J Hepatol* 2022;76:1013–1020.
- [115] Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, Racila A, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016;64: 1577–1586.
- [116] Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Widman L, Stål P, Hultcrantz R, et al. Health care costs of patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease are nearly twice those of matched controls. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1592–1599.e1598.
- [117] Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol* 2016;65:425–443.
- [118] Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016;65:589–600.
- [119] Shang Y, Nasr P, Widman L, Hagström H. Risk of cardiovascular disease and loss in life expectancy in NAFLD. *Hepatology* 2022 Nov;76(5):1495–1505.
- [120] Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* 2021 May;70(5):962–969.
- [121] Björkstöm K, Stål P, Hultcrantz R, Hagström H. Histologic scores for fat and fibrosis associate with development of type 2 diabetes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1461–1468.
- [122] Björkstöm K, Widman L, Hagström H. Risk of hepatic and extrahepatic cancer in NAFLD: a population-based cohort study. *Liver Int* 2022 Apr;42(4):820–828.
- [123] Simon TG, Roelstraete B, Sharma R, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Cancer risk in patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2021;74:2410–2423.
- [124] Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:417–431.
- [125] Shengir M, Chen T, Guadagno E, Ramanakumar AV, Ghali P, Deschenes M, Wong P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in premenopausal women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JGH Open* 2021;5:434–445.
- [126] Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, Arab JP, Batterham RL, Castera L, Cortez-Pinto H, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;19:60–78.
- [127] Wong VWS, Zelber-Sagi S, Cusi K, Carrieri P, Wright E, Crespo J, Lazarus JV. Management of NAFLD in primary care settings. *Liver Int* 2022;42:2377–2389.
- [128] Lazarus JV, Anstee QM, Hagström H, Cusi K, Cortez-Pinto H, Mark HE, Roden M, et al. Defining comprehensive models of care for NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:717–729.
- [129] Dufour JF, Anstee QM, Bugianesi E, Harrison S, Loomba R, Paradis V, Tilg H, et al. Current therapies and new developments in NASH. *Gut* 2022;71:2123–2134.