

Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Diagnosis and Treatment

Dewa Ayu Vania Novista Anjani^{1*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : April 15th, 2023

Revised : May 17th, 2023

Accepted : June 7th, 2023

*Corresponding Author:

Dewa Ayu Vania Novista Anjani, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Email:

vaniaovista@gmail.com

Abstract: NAFLD is a highly prevalent liver disease that encompasses various clinical presentations. Initially, patients are at high risk of experiencing cardiovascular events, while some may progress to advanced fibrosis or even cirrhosis, thus increasing the risk of liver decompensation and mortality. Accurate methods of diagnosing and managing NAFLD are crucial in order to minimize the impact of the disease. Moreover, the diagnosis of NAFLD is often overlooked by doctors and only receives attention when it leads to serious complications. The purpose of this literature review is to enhance the understanding of Non-alcoholic fatty liver disease, with a focus on discussing the methods of diagnosing and managing NAFLD based on published literature references from various databases. NAFLD can be diagnosed through a comprehensive approach involving clinical laboratory findings, radiological modalities, and biopsy. The management of NAFLD includes lifestyle modifications, pharmacological interventions, and liver transplantation. Despite the availability of various diagnostic methods for NAFLD in this era, biopsy remains the gold standard. The pharmacological treatment options for NAFLD are still limited, and the cornerstone of any treatment is diet, weight loss, and physical exercise. Early diagnosis and a comprehensive management approach can be beneficial for patients with NAFLD.

Keyword: diagnosis, liver abnormalities, management, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Pendahuluan

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) adalah penyakit hati yang paling umum terjadi, dengan prevalensi di seluruh dunia sebesar 25%. NAFLD dengan cepat menjadi salah satu penyebab paling umum penyakit hati kronis di seluruh dunia, dan kini merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas terkait hati (Byrne and Targher, 2015). Prevalensi NAFLD menunjukkan peningkatan di sebagian besar populasi dari waktu ke waktu dalam dua dekade terakhir. Tingkat prevalensi di negara-negara Timur Tengah dan Amerika Selatan sekitar 30% dan prevalensi di Asia mencapai 29.6% (Fan, 2013; Fan *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2019; Wong and Chan, 2020; Zhai *et al.*, 2016).

Meningkatnya prevalensi faktor risiko utama NAFLD seperti obesitas, resistensi insulin, sindrom metabolik, dan dislipidemia di Asia pada transisi sosial saat ini telah berkontribusi pada peningkatan prevalensi

NAFLD (Estes *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2019; Seto and Yuen, 2017; Seyda Seydel *et al.*, 2016). Namun, sangat disayangkan NAFLD seringkali tidak terdiagnosis dengan baik di pelayanan primer meskipun prevalensinya tinggi (Nielsen *et al.*, 2022). *Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) mendefinisikan spektrum kelainan hati mulai dari *simple fatty liver* (steatosis), yaitu perlemakan hati tanpa inflamasi dan fibrosis; *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), yaitu steatosis dengan inflamasi; fibrosis hati; dan sirosis hati, yang terjadi tanpa adanya konsumsi alkohol yang signifikan, infeksi virus, atau etiologi spesifik penyakit hati lainnya (Banini and Sanyal, 2016; Niikura *et al.*, 2020).

Pasien dengan NAFLD sebagian besar tidak menunjukkan gejala dan hanya sebagian kecil yang menunjukkan gejala dengan keluhan yang tidak jelas seperti kelelahan, malaise, ketidaknyamanan perut kuadran kanan atas, dan hepatomegali (Nd, 2019). NAFLD paling sering didiagnosis secara tidak sengaja ketika pasien

diketahui mengalami peningkatan enzim hati atau ditemukan gambaran hati yang echogenik pada USG abdomen (Nagra *et al.*, 2021). NAFLD sering diidentifikasi pada individu dengan obesitas dan diabetes melitus tipe 2 (Pafili and Roden, 2021).

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) dianggap sebagai kondisi dengan proses patogenesis “*multi-hit*” yang didukung dengan sebuah studi yang menggambarkan peran peroksidasi lipid pada cedera hati. Pada dasarnya, *hit* pertama (*first hit*) adalah perkembangan steatosis hati melalui akumulasi trigliserida dalam hepatosit, yang meningkatkan kerentanan hati terhadap berbagai kemungkinan “*multiple second hit*” yang menyebabkan peradangan, fibrosis, dan karakteristik kematian sel dari *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH). *Hit* kedua (*multiple second hit*) dapat berupa berbagai faktor, seperti stres oksidatif, stres retikulum endoplasma, sitokin proinflamasi, dan endotoksin bakteri yang berasal dari usus.

NAFLD dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan kanker. Orang dengan diabetes dan NAFLD berada pada peningkatan risiko komplikasi mikro dan makrovaskular dan pasien ini memiliki peningkatan risiko dua kali lipat dari semua penyebab kematian (Alexander *et al.*, 2018). Penting bagi pasien yang telah didiagnosis dengan NAFLD untuk memulai terapi dan melakukan modifikasi gaya hidup guna meminimalisasi dampak yang ditimbulkan oleh penyakit ini. Jika NAFLD tidak segera didiagnosis, kemungkinan munculnya komplikasi seperti sirosis akan meningkat, yang mana penanganannya menjadi lebih sulit. Oleh karena itu, pemahaman mengenai metode diagnosis dan tatalaksana NAFLD menjadi sangat penting untuk diketahui. Dengan pemahaman yang memadai, dokter dapat melakukan diagnosis dini NAFLD untuk memberikan strategi tatalaksana yang tepat waktu dan efektif dalam mencegah perkembangan penyakit menjadi komplikasi yang serius (Zhang *et al.*, 2019).

Bahan dan Metode

Metode

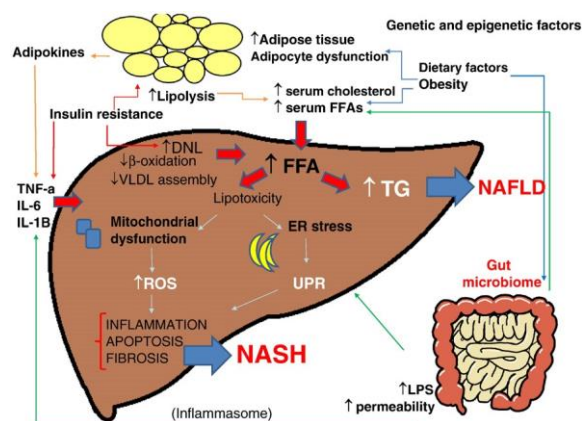
Metode yang dipergunakan adalah studi literatur yang terkait serta relevan dari berbagai

sumber dan referensi. Difokuskan pada bahasan diagnosis dan tatalaksana *Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Mesin pencarian yang dipergunakan dalam pengkajian literatur meliputi National Center for Biotechnology Information (NCBI) dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), diagnosis, dan treatment. Referensi dipublikasikan pada PubMed, ScienceDirect, serta Researchgate. Terdapat sejumlah 70 sumber yang didapatkan dari berbagai basis data.

Hasil dan Pembahasan

Patogenesis NAFLD

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) dianggap sebagai kondisi dengan proses patogenesis “*multi-hit*” (mulanya dikenal sebagai “*two-hit*”) sejak tahun 1998 ketika Day dan James pertama kali mengajukan hipotesis tersebut (Day and James, 1998) dengan bukti dari Berson *et al.* studi yang menggambarkan peran peroksidasi lipid pada cedera hati (Berson *et al.*, 1998).



Gambar 1. Hipotesis “*multiple hit*” pada Patogenesis NAFLD (Buzzetti *et al.*, 2016)

Faktor makanan dan lingkungan, bersama dengan obesitas, menyebabkan peningkatan kadar serum asam lemak (FFA) dan kolesterol, perkembangan resistensi insulin, proliferasi dan disfungsi adiposit serta perubahan mikrobioma usus. Resistensi insulin bekerja pada jaringan adiposa yang memperburuk disfungsi adiposit, menginduksi lipolisis dan pelepasan adipokin dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang juga berkontribusi untuk mempertahankan

keadaan resistensi insulin. Resistensi insulin di hati memperkuat *de novo lipogenesis* (DNL). Peningkatan fluks FFA hati yang berasal dari proses di atas dan dari aktivitas mikrobioma usus yang berubah menyebabkan dua situasi berbeda.

Sintesis dan akumulasi trigliserida (TG) dan kadar asam lemak 'beracun', kolesterol bebas, dan metabolit lipid lainnya yang menyebabkan disfungsi mitokondria dengan stres oksidatif dan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan stres retikulum endoplasma (RE) dengan aktivasi *unfolded protein response* (UPR), semuanya menyebabkan peradangan hati. Selain itu, permeabilitas usus kecil dapat ditingkatkan dengan konsekuensi peningkatan kadar molekul sirkulasi yang berkontribusi pada aktivasi stres inflamasi dan ER, seperti lipopolisakarida, dan pelepasan sitokin proinflamasi. Faktor genetik atau modifikasi epigenetik memengaruhi kandungan lemak hepatosit, proses enzimatik, dan lingkungan inflamasi hati, sehingga memengaruhi risiko progresi menjadi inflamasi dan fibrosis (NASH) atau persistensi dalam stadium penyakit yang stabil (NAFLD) (Buzzetti *et al.*, 2016).

Diagnosis NAFLD

Diagnosis NAFLD memerlukan konfirmasi steatosis dengan pencitraan atau histologi tanpa adanya konsumsi alkohol dalam jumlah yang signifikan, yaitu <30 g/hari untuk pria dan <20 g/hari untuk wanita (Chalasan *et al.*, 2012), serta mengesampingkan penyebab steatosis lainnya dan penyakit hati kronis (Sweet *et al.*, 2017). Deteksi dini NAFLD dapat berguna untuk mengidentifikasi individu dengan penyakit perlemakan hati yang berpotensi bersifat progresif, tetapi tanpa menunjukkan gejala. Metode diagnostik sangat bervariasi dan mencakup uji laboratorium klinis, modalitas radiologi, hingga biopsi.

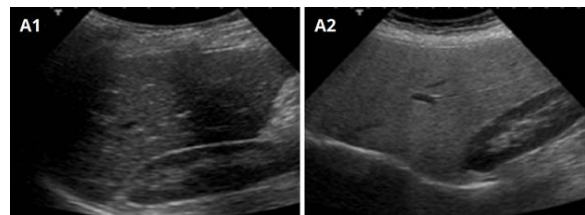
1) Parameter Laboratorium Klinis

Secara historis, kejadian NAFLD dicurigai pada individu yang menunjukkan abnormalitas pada tes darah atau ditemukannya perubahan lemak pada *ultrasound*. Namun, spektrum penuh NAFLD (dari steatosis sederhana hingga steatohepatitis, sirosis, dan morbiditas terkait hati) juga dapat menunjukkan hasil tes hati normal (National Institute for Health and Care Excellence, 2016).

Sering kali kadar transaminase serum dan feritin sering kali abnormal pada NAFLD, tes darah tidak cukup untuk diagnosis NAFLD (Shim, 2012). Pengujian laboratorium paling penting untuk menyingkirkan penyebab lain dari steatosis hati. Pada tahap awal penyakit, aspartat aminotransferase dan ALT adalah yang paling umum mengalami abnormalitas, di mana keduanya mengalami peningkatan. Alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase, dan trigliserida juga dapat meningkat. Tes fungsi hati (bilirubin serum, albumin, waktu tromboplastin parsial) biasanya dalam batas normal jika penyakit belum berkembang ke tahap fibrosis atau sirosis (Charatcharoenwittaya *et al.*, 2012; Mofrad, 2003).

2) Modalitas Radiologi

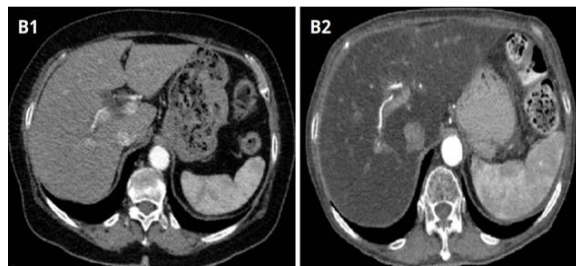
Pencitraan harus diperoleh ketika penanda biokimia meningkat dan dapat menentukan adanya steatosis hati, serta menyingkirkan penyakit empedu atau penyakit hati lainnya yang dapat menyebabkan peningkatan kadar transaminase hati. Pemeriksaan yang dapat dilakukan, meliputi ultrasonografi, *Computed Tomography* (CT) *Scan*, dan MRI. Pemeriksaan ultrasonografi dianggap sebagai pencitraan lini pertama, karena sensitivitas yang cukup tinggi dan efisiensi biaya.



Gambar 2. Aspek steatosis hati dengan teknik pencitraan ultrasonografi (Leoni *et al.*, 2018).

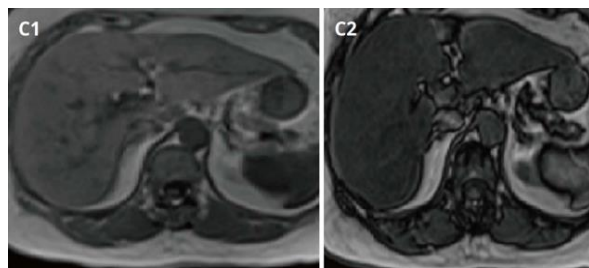
Pencitraan ultrasonografi, perubahan steatotik hati dapat divisualisasikan sebagai hiperekogenitas hati karena kantong lipid, kaburnya batas vaskular, dan heterogenitas parenkim. Pencitraan USG tidak akurat dalam menghitung perubahan lemak, dan hanya terbukti konsisten dalam mengelompokkan penyakit sebagai ringan atau berat (Farrell and Larter, 2006; Liu *et al.*, 2015; Sanyal, 2002). Pemeriksaan ultrasonografi parenkim hati *isoechoic* terhadap parenkim ginjal dalam kondisi normal (A1), menjadi *hyperechoic* dengan adanya steatosis hati (A2).

Computed Tomography (CT) Scan meningkatkan spesifisitas untuk mengidentifikasi penyebab lain dari penyakit hati, tetapi bukan lini pertama untuk menentukan perubahan perlemakan hati, karena biayanya terbilang mahal dibandingkan dengan pencitraan ultrasonografi. Steatosis hati yang teridentifikasi pada CT scan biasanya merupakan hasil dari deteksi insidental pada CT scan yang dilakukan untuk alasan lain (Bayard *et al.*, 2006).



Gambar 3. Aspek steatosis hati dengan teknik pencitraan CT Scan (Leoni *et al.*, 2018).

CT dapat mendeteksi adanya perlemakan hati karena lemak memiliki atenuasi yang lebih rendah daripada air dengan menggunakan teknik berbasis sinar-X; Hal ini membuat hati tampak lebih gelap pada gambar dan dengan mengukur radiodensitas, lemak dapat dihitung (dalam satuan Hounsfield). Dibandingkan dengan hati normal (B1), hati berlemak tampak hipodens dibandingkan dengan limpa dan vena hepatic (B2) dalam pemindaian tomografi terkomputasi.



Gambar 4. Aspek steatosis hati dengan teknik pencitraan MRI (Leoni *et al.*, 2018)

MRI adalah yang paling akurat dalam mendeteksi dan menghitung perubahan perlemakan hati; tetapi, seperti modalitas pencitraan lainnya, hal ini dibatasi oleh ketidakmampuan untuk membedakan antara perlemakan hati, steatohepatitis, dan steatohepatitis dengan fibrosis sampai stadium

akhir dari kerusakan fibrotik atau bahkan sirosis (Lall *et al.*, 2008). Pengaturan steatosis yang parah, sinyal resonansi magnetik memiliki penurunan yang jelas dari urutan fase (C1) ke fase keluar (C2).

3) Biopsi

Saat ini, biopsi hati tetap menjadi baku emas untuk diagnosis NAFLD, hanya biopsi hati yang memiliki kepekaan untuk membedakan secara akurat NAFLD, NASH, dan fibrosis pada tahap awal. Peran biopsi terutama untuk menentukan derajat penyakit, yaitu tingkat fibrosis dan progresi menjadi sirosis. Biopsi juga dapat berguna ketika diagnosis masih diragukan, karena dapat memberikan lebih banyak informasi tentang derajat hepatitis, pola peradangan, dan fibrosis. Pemeriksaan biopsi berguna untuk identifikasi fibrosis sebelum fibrosis berkembang menjadi derajat keparahan yang lebih tinggi dan menimbulkan konsekuensi klinis, seperti hipertensi portal.

Biopsi harus dipertimbangkan pada pasien yang cenderung memiliki penyakit hati tahap lanjut, diindikasikan pada individu dengan komorbiditas seperti diabetes, obesitas morbid, usia lanjut, peningkatan serum ferritin, atau mereka dengan peningkatan transaminase yang persisten meskipun telah menjalani modifikasi gaya hidup. Namun, prosedur biopsi tidak praktis sebagai tes diagnostik karena bersifat invasif dan mahal (Farrell and Larter, 2006; National Institute for Health and Care Excellence, 2016; Shim, 2012).

Tatalaksana Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

Penatalaksanaan pasien dengan NAFLD melibatkan sejumlah strategi, meliputi modifikasi gaya hidup, perbaikan komponen sindrom metabolik, farmakoterapi terkhusus pada pasien dengan risiko tinggi, dan meminimalisasi serta mengatasi komplikasi sirosis. Tatalaksana yang diterapkan didasarkan atas derajat penyakit. Pasien dengan steatohepatitis dan fibrosis yang memerlukan perubahan gaya hidup yang lebih masif, tatalaksana farmakologi seperti penggunaan pioglitazone atau vitamin E dapat dipertimbangkan.

1) Penatalaksanaan NAFLD berisiko rendah

Pasien dengan Perlemakan hati non-alkohol (NAFL) atau Steatohepatitis non-alkohol (NASH) tanpa fibrosis umumnya dianggap berisiko rendah terhadap komplikasi berat terkait hati (seperti perkembangan asites, perdarahan varises, ensefalopati hepatic, atau kematian terkait penyakit hati) dalam jangka waktu 10-15 tahun (Singh *et al.*, 2015). Namun, pasien-pasien ini sering memiliki komorbiditas utama seperti diabetes mellitus tipe-2 serta peningkatan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular dan kanker (Adams *et al.*, 2005; Ekstedt *et al.*, 2006).

Penurunan berat badan

Manajemen berat badan dan kebugaran secara keseluruhan adalah landasan pengobatan untuk semua pasien NAFLD. Beberapa penelitian telah menunjukkan manfaat penurunan berat badan dalam mengurangi steatosis atau skor aktivitas NAFLD (NAS) pada histologi, dengan semakin signifikan penurunan berat badan yang dapat dicapai terkait dengan peningkatan manfaat yang lebih substansial. Penurunan tingkat ALT dan steatosis terlihat pada tingkat penurunan berat badan yang lebih rendah, sedangkan resolusi NASH atau bahkan fibrosis dapat terjadi dengan penurunan berat badan yang lebih signifikan atau berkelanjutan, seperti yang diamati setelah operasi bariatrik (Lassailly *et al.*, 2015; Promrat *et al.*, 2010; Wong *et al.*, 2013).

Diet

Beberapa studi jangka pendek telah meneliti peran makronutrien spesifik dalam NAFLD. Kandungan karbohidrat makanan telah dikaitkan dengan peningkatan peradangan sistemik dan diet hipokalori yang dibatasi karbohidrat telah dikaitkan dengan penurunan yang lebih besar pada steatosis hati daripada diet hipokalori umum saja (Browning *et al.*, 2008, 2011; Oarada *et al.*, 2015). Diet tinggi kolesterol juga dikaitkan dengan NAFLD. Pada kebanyakan kasus, diet kolesterol menstimulasi *de novo lipogenesis* hati dan peningkatan kadar kolesterol bebas intraseluler yang dapat bersifat sitotoksik (Enjoji, 2009; Yasutake *et al.*, 2009).

Tahun 2015, sebuah studi prospektif terhadap 293 pasien di lingkungan layanan kesehatan masyarakat menunjukkan efek penurunan berat badan dengan derajat yang

berbeda-beda pada histologi NASH (Vilar-Gomez *et al.*, 2015). 30% pasien mencapai penurunan berat badan >5%, yang menunjukkan peningkatan histologis. Tingkat resolusi NASH meningkat pada pasien dengan tingkat penurunan berat badan yang lebih tinggi: 90% dari individu yang mencapai penurunan berat badan >10% menunjukkan resolusi NASH setelah biopsi, dibandingkan dengan resolusi 64% pada individu yang kehilangan 7,00-9,99% dari berat badannya, dan 26 % resolusi pada individu yang kehilangan 5,00-6,99% dari berat badannya. Regresi fibrosis, yang didefinisikan sebagai pengurangan setidaknya 1 poin pada skor fibrosis, hanya terlihat pada pasien yang mencapai penurunan berat badan yang lebih dramatis: regresi terlihat pada 45% pasien yang kehilangan >10% berat badan dibandingkan dengan 17% dari pasien yang kehilangan 5,00-9,99% berat badannya (Vilar-Gomez *et al.*, 2015).

Olahraga

Olahraga juga memiliki manfaat yang cukup besar dalam meningkatkan kesehatan jantung secara keseluruhan, penyebab utama kematian pada pasien dengan NAFLD. Manfaat ini meliputi perbaikan resistensi insulin hati dan perifer. Data yang tersedia menunjukkan bahwa latihan aerobik bisa lebih efektif dalam mengurangi lemak intrahepatik daripada latihan resisten, dan pengurangan lemak hati dan visceral mungkin tidak bergantung pada penurunan berat badan (Bae *et al.*, 2012; Johnson *et al.*, 2009; Slentz *et al.*, 2011)

Tatalaksana farmakologis

Mengingat rendahnya kemungkinan komplikasi hati yang merugikan pada mereka yang berada dalam kategori risiko rendah NAFLD, sebagian besar pasien tidak memerlukan pengobatan farmakologis (Rinella and Sanyal, 2016).

2) Penatalaksanaan NASH dengan fibrosis

Penyakit pasien ini berisiko berkembang menjadi sirosis, meskipun prognosis terkait hati dalam jangka pendek pada pasien dengan NASH dan fibrosis stadium 1-2 tetap sangat baik (McPherson *et al.*, 2015; Pais *et al.*, 2013; Singh *et al.*, 2015). Fibrosis pada pasien dengan NASH berkembang lebih cepat daripada pasien dengan

NAFL. Di mana perkembangan fibrosis memakan waktu 7,1 tahun pada pasien dengan NASH dibandingkan dengan 14,3 tahun pada pasien dengan NAFL (Singh *et al.*, 2015). Pasien dengan NASH, terutama yang memiliki bukti fibrosis sedang harus dipertimbangkan untuk pengobatan farmakologis, selain modifikasi gaya hidup (diet dan olahraga) (Rinella and Sanyal, 2016).

Vitamin E

Vitamin E awalnya digunakan dalam NASH berdasarkan efek antioksidannya (Sanyal *et al.*, 2004). Vitamin E baik untuk perbaikan histologi NASH (Lavine *et al.*, 2011; Sanyal *et al.*, 2010a). Dalam uji coba PIVENS, vitamin E dengan dosis 800 IU/hari atocopherol selama 96 minggu dikaitkan dengan penurunan serum aminotransferase dan perbaikan histologis pada steatosis, peradangan, dan pembengkakan serta resolusi steatohepatitis pada pasien dengan NASH (Sanyal *et al.*, 2010b). Ketika vitamin E digunakan, pengendalian hipertensi dan faktor risiko aterogenik memerlukan perhatian khusus (Rinella and Sanyal, 2016).

Pioglitazone

Pioglitazone, sebuah thiazolidinedione, adalah *agonis gamma peroxisome proliferatoractivated receptor* (PPAR) dengan efek sensitisasi insulin. Pengobatan dengan pioglitazone meningkatkan sensitivitas insulin, aminotransferase, steatosis, peradangan, dan pembengkakan pada pasien dengan NASH dan pradiabetes atau T2DM (Belfort *et al.*, 2006). Beberapa percobaan telah mengevaluasi nilai sensitizer insulin, terutama thiazolidinediones, berdasarkan hubungan erat antara resistensi insulin dan NASH (Choudhury and Sanyal, 2004). Sebagian besar uji coba telah menggunakan pioglitazone pada dosis 30 mg per hari. Studi-studi ini telah menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan plasebo, pengobatan pioglitazone dapat meningkatkan semua fitur histologis NASH dan menyebabkan resolusi steatohepatitis (Mahady *et al.*, 2011).

Uji coba PIVENS (RCT multisenter besar) membandingkan pioglitazone dosis rendah (30 mg/hari) vs vitamin E (800 UI/hari) vs plasebo selama dua tahun pada pasien tanpa diabetes. Pioglitazone meningkatkan semua fitur histologis (kecuali untuk fibrosis) dan mencapai

resolusi NASH lebih sering daripada plasebo (Sanyal *et al.*, 2010b). Manfaat histologis terjadi bersamaan dengan peningkatan ALT dan koreksi parsial resistensi insulin (Leoni *et al.*, 2018).

Sayangnya, penggunaan pioglitazone dibatasi oleh profil efek sampingnya, yang meliputi penambahan berat badan, osteopenia, peningkatan risiko patah tulang, retensi cairan, gagal jantung kongestif, dan kanker kandung kemih. Penambahan berat badan sangat bermasalah karena terus berlanjut di luar durasi pengobatan (Mahady *et al.*, 2011; Sanyal *et al.*, 2010a). Efek samping ini sebagian besar menurunkan pioglitazone ke pengobatan lini kedua, di mana pertimbangan yang cermat terhadap profil risiko-manfaatnya diperlukan sebelum memulai pengobatan (Rinella and Sanyal, 2016).

Silymarin

Silymarin adalah campuran kompleks dari enam flavonolignan utama (silybins A dan B, isosilybins A dan B, silychristin, dan silydianin), serta senyawa polifenolik minor lainnya (Flora *et al.*, 1998). Dalam studi acak, *double-blinded*, dengan terkontrol plasebo pada pasien dengan NASH yang terbukti oleh biopsi, dosis silymarin 700 mg tiga kali sehari selama 48 minggu menghasilkan persentase penurunan fibrosis yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan plasebo. Dosisnya aman dan dapat ditoleransi dengan baik (Wah Kheong *et al.*, 2017). Silymarin disebutkan sebagai pengobatan yang potensial manfaatnya untuk NASH dalam pedoman Asia-Pasifik (Chitturi *et al.*, 2018).

Bedah bariatrik

Pasien yang tidak responsif terhadap perubahan gaya hidup dan farmakoterapi, bedah bariatrik merupakan pilihan untuk mengurangi berat badan dan komplikasi metabolik, dengan hasil yang stabil dalam jangka panjang (Schauer *et al.*, 2014). Pembedahan bariatrik juga dapat memperbaiki histologi hati, baik mengenai steatosis maupun *ballooning* dan fibrosis (Lassailly *et al.*, 2015; Mathurin *et al.*, 2009). Berdasarkan bukti yang disebutkan sebelumnya, pedoman EASL (European Association for the Study of the Liver) mempertimbangkan operasi bariatrik sebagai pilihan pada pasien yang tidak responsif terhadap perubahan gaya hidup dan farmakoterapi, untuk mengurangi berat badan

dan komplikasi metabolik (Marchesini *et al.*, 2016). Pernyataan panduan oleh AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) juga mempertimbangkan peran operasi bariatrik usus depan pada individu obesitas yang memenuhi syarat dengan NAFLD atau NASH (Chalasanani *et al.*, 2018). Rekomendasi Asia Pasifik membatasi peran operasi bariatrik hanya untuk pasien dengan obesitas kelas II (BMI > 32,5 kg/m² pada orang Asia dan 35 kg/m² pada orang Kaukasia) (Chitturi *et al.*, 2018).

3) Penatalaksanaan NAFLD berisiko tinggi

Pasien dengan fibrosis lanjut (*bridging* fibrosis atau sirosis), risiko hasil klinis yang merugikan dapat terjadi dalam waktu yang lebih singkat. Tujuan terapi pada pasien dengan penyakit hati lanjut adalah pembalikan (*reversal*) proses fibrogenik yang mendorong perkembangan fibrosis hati, koreksi penyebab metabolik dan peradangan penyakit serta pencegahan atau pengobatan komplikasi sirosis. Pasien dengan sirosis harus menjalani skrining untuk HCC dan menjalani skrining untuk varises esofagus seperti yang direkomendasikan oleh panduan praktik American Association for the Study of Liver Diseases (Chalasanani *et al.*, 2012).

Saat ini, tidak ada terapi yang disetujui yang tersedia untuk membalikkan fibrosis lanjut dan remodeling jaringan pada NASH. Namun, tiga terapi antifibrotik utama saat ini sedang dalam uji coba fase IIb dan hasilnya sangat dinantikan. Uji coba pertama melibatkan antibodi monoklonal terhadap lisil oksidase, enzim yang penting untuk ikatan silang kolagen. Terapi kedua, cenciviroc, adalah antagonis CCR2 dan CCR5. Menargetkan pada peradangan, menghambat CCR2 dan CCR5 juga meningkatkan fibrosis dan sensitivitas insulin. Agen ketiga adalah antibodi terhadap keluarga galektin profibrogenik dari protein lektin. Pengobatan dengan karbohidrat kompleks pengikat galektin secara nyata mengurangi fibrosis pada model hewan NASH (Traber *et al.*, 2013).

Transplantasi hati

NASH menjadi indikasi paling umum untuk transplantasi hati di Negara-negara Barat (Charlton *et al.*, 2011). Karena tingginya prevalensi obesitas, sarkopenia, penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal kronis di

antara pasien dengan NASH, terdapat frekuensi komplikasi pasca transplantasi yang lebih tinggi (Nair *et al.*, 2002; Tandon *et al.*, 2012). Hal ini disebabkan risiko ventilasi yang lama, penyembuhan luka yang buruk, tingkat kegagalan cangkok primer yang lebih tinggi, dan peningkatan komplikasi infeksi, pasien dengan obesitas berat (BMI > 40 kg/m²) bahkan dapat dianggap tidak layak untuk transplantasi hati, kecuali upaya dilakukan sebelum operasi untuk mengurangi berat badan dengan rencana modifikasi gaya hidup individual (Hakeem *et al.*, 2013). Sejumlah pedoman setuju bahwa transplantasi hati adalah prosedur yang dapat dilakukan pada pasien NASH dengan penyakit hati stadium akhir, dengan indikasi yang sama diadopsi untuk etiologi penyakit hati lainnya (Bedossa *et al.*, 2014).

Kesimpulan

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) merupakan penyakit kronik yang angka kejadiannya meningkat di sebagian besar populasi dari waktu ke waktu, seiring dengan meningkatnya prevalensi faktor risiko utama NAFLD seperti obesitas, resistensi insulin, sindrom metabolik, dan dislipidemia. Guna meminimalisasi progresivitas dan perburukan penyakit diagnosis dan tatalaksana sedini mungkin memegang peranan krusial. Tatalaksana berupa perubahan pola hidup, farmakologi, transplantasi hati dapat bermanfaat untuk pasien NAFLD.

Ucapan Terima Kasih

Penulis ucapkan terima kasih kepada pihak yang membantu dalam menyelesaikan artikel studi literatur ini, baik secara moral maupun materil.

Referensi

Adams, L.A., Lymp, J.F., St. Sauver, J., Sanderson, S.O., Lindor, K.D., Feldstein, A. and Angulo, P. (2005), "The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study", *Gastroenterology*, Vol. 129 No. 1, pp. 113–121. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.04.014

- Alexander, M., Loomis, A.K., Fairburn-Beech, J., van der Lei, J., Duarte-Salles, T., Prieto-Alhambra, D., Ansell, D., *et al.* (2018), “Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease”, *BMC Medicine*, Vol. 16 No. 1, p. 130. DOI: 10.1186/s12916-018-1103-x.
- Bae, J.C., Suh, S., Park, S.E., Rhee, E.J., Park, C.Y., Oh, K.W., Park, S.W., *et al.* (2012), “Regular Exercise Is Associated with a Reduction in the Risk of NAFLD and Decreased Liver Enzymes in Individuals with NAFLD Independent of Obesity in Korean Adults”, *PLoS ONE*, Vol. 7 No. 10, p. e46819. DOI: 10.1371/journal.pone.0046819.
- Banini, B.A. and Sanyal, A.J. (2016), “Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, Natural History, Diagnosis, and Current Treatment Options.”, *Clinical Medicine Insights. Therapeutics*, Vol. 8, pp. 75–84. DOI: 10.4137/cmt.s18885.
- Bayard, M., Holt, J. and Boroughs, E. (2006), “Nonalcoholic fatty liver disease.”, *American Family Physician*, Vol. 73 No. 11, pp. 1961–8.
- Bedossa, P., Burt, A.A., Gouw, A.H.A., Lackner, C., Schirmacher, P., Terracciano, L., Tiniakos, D., *et al.* (2014), “Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease”, *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *Hepatology*, 60 (2): 565–575. DOI: 10.1002/HEP.27173.
- Belfort, R., Harrison, S.A., Brown, K., Darland, C., Finch, J., Hardies, J., Balas, B., *et al.* (2006), “A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis”, *The New England Journal of Medicine*, *N Engl J Med*, Vol. 355 No. 22, pp. 2297–2307. DOI: 10.1056/NEJMOA060326.
- Berson, A., de Beco, V., Lettéron, P., Robin, M.A., Moreau, C., Kahwaji, J. el, Verthier, N., *et al.* (1998), “Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes”, *Gastroenterology*, Vol. 114 No. 4, pp. 764–774. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70590-6.
- Browning, J.D., Baker, J.A., Rogers, T., Davis, J., Satapati, S. and Burgess, S.C. (2011), “Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction”, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 93 No. 5, pp. 1048–1052. DOI: 10.3945/ajcn.110.007674.
- Browning, J.D., Weis, B., Davis, J., Satapati, S., Merritt, M., Malloy, C.R. and Burgess, S.C. (2008), “Alterations in hepatic glucose and energy metabolism as a result of calorie and carbohydrate restriction”, *Hepatology*, Vol. 48 No. 5, pp. 1487–1496, DOI: 10.1002/hep.22504.
- Buzzetti, E., Pinzani, M. and Tsochatzis, E.A. (2016), “The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)”, *Metabolism*, Vol. 65 No. 8, pp. 1038–1048. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
- Byrne, C.D. and Targher, G. (2015), “NAFLD: A multisystem disease”, *Journal of Hepatology*, Vol. 62 No. 1, pp. S47–S64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S.A., *et al.* (2018), “The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases”, *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *Hepatology*, 67 (1): 328–357. DOI: 10.1002/HEP.29367.
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Diehl, A.M., Brunt, E.M., Cusi, K., Charlton, M., *et al.* (2012), “The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association”, *Hepatology*, Vol. 55 No. 6, pp. 2005–2023. DOI: 10.1002/hep.25762.
- Charatcharoenwitthaya, P., Lindor, K.D. and Angulo, P. (2012), “The Spontaneous Course of Liver Enzymes and Its

- Correlation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease”, *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 57 No. 7, pp. 1925–1931. DOI: 10.1007/s10620-012-2098-3.
- Charlton, M.R., Burns, J.M., Pedersen, R.A., Watt, K.D., Heimbach, J.K. and Dierkhising, R.A. (2011), “Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States”, *Gastroenterology*, 141 (4); 1249–1253. DOI: 10.1053/J.GASTRO.2011.06.061.
- Chitturi, S., Wong, V.W.S., Chan, W.K., Wong, G.L.H., Wong, S.K.H., Sollano, J., Ni, Y.H., *et al.* (2018), “The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, J Gastroenterol Hepatol, 33(1); 86–98. DOI: 10.1111/JGH.13856.
- Choudhury, J. and Sanyal, A.J. (2004), “Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease”, *Clinics in Liver Disease*, Clin Liver Dis, 8(3); 575–594. DOI: 10.1016/j.cld.2004.04.006.
- Day, C.P. and James, O.F.W. (1998), “Steatohepatitis: A tale of two ‘hits’?”, *Gastroenterology*, 114 (4): 842–845. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2.
- Ekstedt, M., Franzén, L.E., Mathiesen, U.L., Thorelius, L., Holmqvist, M., Bodemar, G. and Kechagias, S. (2006), “Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes”, *Hepatology*, 44 (4): 865–873. DOI: 10.1002/hep.21327.
- Enjoji. (2009), “Impact of cholesterol metabolism and the LXR α -SREBP-1c pathway on nonalcoholic fatty liver disease”, *International Journal of Molecular Medicine*, 23 (5). DOI: 10.3892/ijmm_00000170.
- Estes, C., Razavi, H., Loomba, R., Younossi, Z. and Sanyal, A.J. (2018), “Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease.”, *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67 (1): 123–133. DOI: 10.1002/hep.29466.
- Fan, J.-G. (2013), “Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China.”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Vol. 28 Suppl 1, pp. 11–7. DOI: 10.1111/jgh.12036.
- Fan, J.-G., Kim, S.-U. and Wong, V.W.-S. (2017), “New trends on obesity and NAFLD in Asia.”, *Journal of Hepatology*, 67 (4); 862–873. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.003.
- Farrell, G.C. and Larter, C.Z. (2006), “Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis”, *Hepatology*, Vol. 43 No. S1, pp. S99–S112. DOI: 10.1002/hep.20973.
- Flora, K., Hahn, M., Rosen, H. and Benner, K. (1998), “Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease”, *The American Journal of Gastroenterology*, Am J Gastroenterol, Vol. 93 No. 2, pp. 139–143. DOI: 10.1111/J.1572-0241.1998.00139.X.
- Hakeem, A.R., Cockbain, A.J., Raza, S.S., Pollard, S.G., Toogood, G.J., Attia, M.A., Ahmad, N., *et al.* (2013), “Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: A single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom”, *Liver Transplantation*, EurekaMag, 19(5): 551–562. DOI: 10.1002/lt.23618.
- Johnson, N.A., Sachinwalla, T., Walton, D.W., Smith, K., Armstrong, A., Thompson, M.W. and George, J. (2009), “Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss”, *Hepatology*, 50(4): 1105–1112. DOI: 10.1002/hep.23129.
- Lall, C.G., Aisen, A.M., Bansal, N. and Sandrasegaran, K. (2008), “Nonalcoholic Fatty Liver Disease”, *American Journal of Roentgenology*, 190 (4): 993–1002. DOI: 10.2214/AJR.07.2052.
- Lassailly, G., Caiazzo, R., Buob, D., Pigeys, M., Verkindt, H., Labreuche, J., Raverdy, V., *et al.* (2015), “Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients”, *Gastroenterology*, 149(2): 379–388. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.014.
- Lavine, J.E., Schwimmer, J.B., van Natta, M.L., Molleston, J.P., Murray, K.F., Rosenthal, P., Abrams, S.H., *et al.* (2011), “Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children

- and adolescents: the TONIC randomized controlled trial”, *JAMA*, *JAMA*, Vol. 305 No. 16, pp. 1659–1668, doi: 10.1001/JAMA.2011.520.
- Leoni, S., Tovoli, F., Napoli, L., Serio, I., Ferri, S. and Bolondi, L. (2018), “Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis”, *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 24 No. 30, pp. 3361–3373, doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361.
- Li, J., Zou, B., Yeo, Y.H., Feng, Y., Xie, X., Lee, D.H., Fujii, H., *et al.* (2019), “Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis.”, *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, Vol. 4 No. 5, pp. 389–398, doi: 10.1016/S2468-1253(19)30039-1.
- Liu, J., Wang, G., Jia, Y. and Xu, Y. (2015), “GLP-1 receptor agonists: effects on the progression of non-alcoholic fatty liver disease”, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, Vol. 31 No. 4, pp. 329–335, doi: 10.1002/dmrr.2580.
- Mahady, S.E., Webster, A.C., Walker, S., Sanyal, A. and George, J. (2011), “The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis - a systematic review and meta analysis”, *Journal of Hepatology*, *J Hepatol*, Vol. 55 No. 6, pp. 1383–1390, doi: 10.1016/J.JHEP.2011.03.016.
- Marchesini, G., Day, C.P., Dufour, J.F., Canbay, A., Nobili, V., Ratziu, V., Tilg, H., *et al.* (2016), “EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease”, *Journal of Hepatology*, *J Hepatol*, Vol. 64 No. 6, pp. 1388–1402, doi: 10.1016/J.JHEP.2015.11.004.
- Mathurin, P., Hollebecque, A., Arnalsteen, L., Buob, D., Leteurtre, E., Caiazzo, R., Pigeyre, M., *et al.* (2009), “Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease”, *Gastroenterology*, *Gastroenterology*, Vol. 137 No. 2, pp. 532–540, doi: 10.1053/J.GASTRO.2009.04.052.
- McPherson, S., Hardy, T., Henderson, E., Burt, A.D., Day, C.P. and Anstee, Q.M. (2015), “Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management”, *Journal of Hepatology*, *J Hepatol*, Vol. 62 No. 5, pp. 1148–1155, doi: 10.1016/J.JHEP.2014.11.034.
- Mofrad, P. (2003), “Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values”, *Hepatology*, Vol. 37 No. 6, pp. 1286–1292, doi: 10.1053/jhep.2003.50229.
- Nagra, N., Penna, R., La Selva, D., Coy, D., Siddique, A. and Burman, B. (2021), “Tagging incidental finding of fatty liver on ultrasound: A novel intervention to improve early detection of liver fibrosis.”, *Journal of Clinical and Translational Research*, Vol. 7 No. 5, pp. 641–647.
- Nair, S., Verma, S. and Thuluvath, P.J. (2002), “Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States”, *Hepatology*, *Hepatology*, Vol. 35 No. 1, pp. 105–109, doi: 10.1053/jhep.2002.30318.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2016), *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Assessment and Management*, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London.
- Nd, A.M. (2019), “Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, an Overview.”, *Integrative Medicine (Encinitas, Calif.)*, Vol. 18 No. 2, pp. 42–49.
- Nielsen, E.M., Anderson, K.P., Marsden, J., Zhang, J. and Schreiner, A.D. (2022), “Nonalcoholic Fatty Liver Disease Underdiagnosis in Primary Care: What Are We Missing?”, *Journal of General Internal Medicine*, Vol. 37 No. 10, pp. 2587–2590, doi: 10.1007/s11606-021-07197-3.
- Niikura, T., Imajo, K., Ozaki, A., Kobayashi, T., Iwaki, M., Honda, Y., Kessoku, T., *et al.* (2020), “Coronary Artery Disease is More Severe in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis than Fatty Liver”, *Diagnostics*, MDPI AG, Vol. 10 No. 3, p. 129, doi: 10.3390/diagnostics10030129.

- Oarada, M., Takahashi-Nakaguchi, A., Abe, T., Nikawa, T., Miki, T. and Gono, T. (2015), "Refeeding with glucose rather than fructose elicits greater hepatic inflammatory gene expression in mice", *Nutrition*, Vol. 31 No. 5, pp. 757–765, doi: 10.1016/j.nut.2014.11.014.
- Pafili, K. and Roden, M. (2021), "Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans", *Molecular Metabolism*, Vol. 50, p. 101122, doi: 10.1016/j.molmet.2020.101122.
- Pais, R., Charlotte, F., Fedchuk, L., Bedossa, P., Lebray, P., Poynard, T. and Ratziu, V. (2013), "A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver", *Journal of Hepatology*, J Hepatol, Vol. 59 No. 3, pp. 550–556, doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.027.
- Promrat, K., Kleiner, D.E., Niemeier, H.M., Jackvony, E., Kearns, M., Wands, J.R., Fava, J.L., *et al.* (2010), "Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis", *Hepatology*, Vol. 51 No. 1, pp. 121–129, doi: 10.1002/hep.23276.
- Rinella, M.E. and Sanyal, A.J. (2016), "Management of NAFLD: a stage-based approach", *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, Vol. 13 No. 4, pp. 196–205, doi: 10.1038/nrgastro.2016.3.
- Sanyal, A.J. (2002), "AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease", *Gastroenterology*, Vol. 123 No. 5, pp. 1705–1725, doi: 10.1053/gast.2002.36572.
- Sanyal, A.J., Chalasani, N., Kowdley, K. v., McCullough, A., Diehl, A.M., Bass, N.M., Neuschwander-Tetri, B.A., *et al.* (2010a), "Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis", *New England Journal of Medicine*, Massachusetts Medical Society, Vol. 362 No. 18, pp. 1675–1685, doi: 10.1056/NEJMOA0907929/SUPPL_FILE/NEJMOA0907929_DISCLOSURES.PDF.
- Sanyal, A.J., Chalasani, N., Kowdley, K. v., McCullough, A., Diehl, A.M., Bass, N.M., Neuschwander-Tetri, B.A., *et al.* (2010b), "Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis", *The New England Journal of Medicine*, N Engl J Med, Vol. 362 No. 18, pp. 1675–1685, doi: 10.1056/NEJMOA0907929.
- Sanyal, A.J., Mofrad, P.S., Contos, M.J., Sargeant, C., Luketic, V.A., Sterling, R.K., Stravitz, R.T., *et al.* (2004), "A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis", *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Clin Gastroenterol Hepatol, Vol. 2 No. 12, pp. 1107–1115, doi: 10.1016/S1542-3565(04)00457-4.
- Schauer, P.R., Bhatt, D.L., Kirwan, J.P., Wolski, K., Brethauer, S.A., Navaneethan, S.D., Aminian, A., *et al.* (2014), "Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes", *The New England Journal of Medicine*, N Engl J Med, Vol. 370 No. 21, pp. 2002–2013, doi: 10.1056/NEJMOA1401329.
- Seto, W.-K. and Yuen, M.-F. (2017), "Nonalcoholic fatty liver disease in Asia: emerging perspectives.", *Journal of Gastroenterology*, Vol. 52 No. 2, pp. 164–174, doi: 10.1007/s00535-016-1264-3.
- Seyda Seydel, G., Kucukoglu, O., Altinbasv, A., Demir, O.O., Yilmaz, S., Akkiz, H., Otan, E., *et al.* (2016), "Economic growth leads to increase of obesity and associated hepatocellular carcinoma in developing countries.", *Annals of Hepatology*, Vol. 15 No. 5, pp. 662–72, doi: 10.5604/16652681.1212316.
- Shim, J.-J. (2012), "Body iron, serum ferritin, and nonalcoholic fatty liver disease", *The Korean Journal of Hepatology*, Vol. 18 No. 1, p. 105, doi: 10.3350/kjhep.2012.18.1.105.
- Singh, S., Allen, A.M., Wang, Z., Prokop, L.J., Murad, M.H. and Loomba, R. (2015), "Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies", *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, Clin Gastroenterol Hepatol,

- Vol. 13 No. 4, pp. 643-654.e9, doi: 10.1016/J.CGH.2014.04.014.
- Slentz, C.A., Bateman, L.A., Willis, L.H., Shields, A.T., Tanner, C.J., Piner, L.W., Hawk, V.H., *et al.* (2011), “Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT”, *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, Vol. 301 No. 5, pp. E1033–E1039, doi: 10.1152/ajpendo.00291.2011.
- Sweet, P.H., Khoo, T. and Nguyen, S. (2017), “Nonalcoholic Fatty Liver Disease”, *Primary Care: Clinics in Office Practice*, Vol. 44 No. 4, pp. 599–607, doi: 10.1016/j.pop.2017.07.003.
- Tandon, P., Ney, M., Irwin, I., Ma, M.M., Gramlich, L., Bain, V.G., Esfandiari, N., *et al.* (2012), “Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value”, *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, *Liver Transpl*, Vol. 18 No. 10, pp. 1209–1216, doi: 10.1002/LT.23495.
- Traber, P.G., Chou, H., Zomer, E., Hong, F., Klyosov, A., Fiel, M.I. and Friedman, S.L. (2013), “Regression of fibrosis and reversal of cirrhosis in rats by galectin inhibitors in thioacetamide-induced liver disease”, *PLoS One*, *PLoS One*, Vol. 8 No. 10, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0075361.
- Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S.L., *et al.* (2015), “Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis”, *Gastroenterology*, Vol. 149 No. 2, pp. 367–378.e5, doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
- Wah Kheong, C., Nik Mustapha, N.R. and Mahadeva, S. (2017), “A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis”, *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, *Clin Gastroenterol Hepatol*, Vol. 15 No. 12, pp. 1940-1949.e8, doi: 10.1016/J.CGH.2017.04.016.
- Wong, S.-W. and Chan, W.-K. (2020), “Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in Asia”, *Indian Journal of Gastroenterology*, Vol. 39 No. 1, pp. 1–8, doi: 10.1007/s12664-020-01018-x.
- Wong, V.W.-S., Chan, R.S.-M., Wong, G.L.-H., Cheung, B.H.-K., Chu, W.C.-W., Yeung, D.K.-W., Chim, A.M.-L., *et al.* (2013), “Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial”, *Journal of Hepatology*, Vol. 59 No. 3, pp. 536–542, doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.013.
- Yasutake, K., Nakamuta, M., Shima, Y., Ohyama, A., Masuda, K., Haruta, N., Fujino, T., *et al.* (2009), “Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: The significance of dietary cholesterol”, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, Vol. 44 No. 4, pp. 471–477, doi: 10.1080/00365520802588133.
- Zhai, H.-L., Wang, N.-J., Han, B., Li, Q., Chen, Y., Zhu, C.-F., Chen, Y.-C., *et al.* (2016), “Low vitamin D levels and non-alcoholic fatty liver disease, evidence for their independent association in men in East China: a cross-sectional study (Survey on Prevalence in East China for Metabolic Diseases and Risk Factors (SPECT-China))”, *British Journal of Nutrition*, Vol. 115 No. 8, pp. 1352–1359, doi: 10.1017/S0007114516000386.
- Zhang, J.-Z., Cai, J.-J., Yu, Y., She, Z.-G. and Li, H. (2019), “Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Update on the Diagnosis.”, *Gene Expression*, Vol. 19 No. 3, pp. 187–198, doi: 10.3727/105221619X15553433838609.