

# MEMORIA TRABAJO FIN DE MÁSTER

## UN CASO DE HIPOBETALIPOPROTEINEMIA CON VARIANTE GENÉTICA EN *PSK9* Y NIVELES EXTREMADAMENTE BAJOS DE C-LDL

*MÁSTER INTERUNIVERSITARIO DE NUTRICIÓN Y  
METABOLISMO*

*CURSO 2020-2021*

**AUTOR/A:** CARMEN VERDET ARTÉS

**TUTOR/A:** CÈLIA RODRÍGUEZ BORJABAD I NÚRIA PLANA GIL

## Resumen

La hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL) es un trastorno hereditario autosómico dominante que exhibe niveles reducidos de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), apolipoproteína B (ApoB) y colesterol total. Mayoritariamente se asocia a variantes genéticas en heterocigosis en el gen *APOB*, lo cual exhibe sujetos generalmente asintomáticos o con sintomatología gastrointestinal y esteatosis hepática. Los truncamientos con pérdida de función en la proteína convertasa subtilisina kexina de tipo 9 (*PCSK9*) también se asocian a FHBL, sin embargo, los sujetos son totalmente asintomáticos y presentan protección cardiovascular.

Presentamos un paciente joven con una variante genética en heterocigosis con pérdida de función en *PCSK9*, niveles extremadamente bajos de c-LDL, esteatorrea y leve esteatosis hepática, con el objetivo de establecer las recomendaciones dietéticas adaptadas al paciente.

Palabras clave: Hipobetalipoproteinemia, *PCSK9*, esteatosis hepática, c-LDL.

## Abstract

Familiar hypobetalipoproteinemia (FHBL) is an autosomal dominant inherited disorder that exhibits reduced levels of low-density lipoprotein (c-LDL), apolipoprotein B (ApoB), and total cholesterol. It is mostly associated with heterozygous mutations in the *APOB* gene, which exhibits generally asymptomatic subjects or with gastrointestinal symptoms and hepatic steatosis. Truncations with loss of function in subtilisin type 9 convertase protein (*PCSK9*) are also associated with FHBL, nevertheless subjects are completely asymptomatic and have cardiovascular protection.

Our subject is a young patient with a heterozygous genetic variant which produces loss of function in *PCSK9*, extremely low levels of c-LDL, steatorrhea and mild hepatic steatosis with the aim of establishing dietary recommendations adapted to the patient.

Keywords: Hypobetalipoproteinemia, *PCSK9*, hepatic steatosis, c-LDL.

## Introducción

Las hipobetalipoproteinemias (HBL) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios, que afectan aproximadamente a 1/1000 individuos (1), y se caracterizan por la presencia de niveles de apolipoproteína B (ApoB) por debajo del quinto percentil y niveles plasmáticos reducidos de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), generalmente entre 20 y 50mg/dl (2).

El primer paso en el diagnóstico de HBL implica descartar los factores ambientales y patológicos que pueden influir en la reducción de los niveles de c-LDL y ApoB, como formas secundarias de la enfermedad. Entre ellos, son susceptibles pacientes con enfermedad hepática parenquimatosa crónica, pancreatitis crónica, fibrosis quística, hipertiroidismo, cáncer o incluso dietas vegetarianas restrictivas (3).

Las HBL primarias consisten en un grupo de enfermedades clasificadas según la variante genética involucrada, el modo de herencia y la gravedad de la enfermedad. Se estima que un 20 a 50% de los pacientes con HBL primarias tienen un origen monogénico (3). Dentro de las formas monogénicas, la más frecuente es la hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL) relacionada mayoritariamente con variantes heterocigóticas en *APOB* y herencia autosómica dominante (4). Por ello, la mayoría de las variantes genéticas se encuentran en el gen de la ApoB, aunque también se han descrito otras. Las variantes genéticas con pérdida de función en el gen de la proteína convertasa subtilisina kexina de tipo 9 (*PCSK9*) evitan la degradación del receptor de LDL, aumentando su captación hepática, por lo que también constituyen una causa de FBHL y conducen a reducciones de c-LDL moderadas (5). Entre las formas recesivas de HBL monogénicas, se encuentran las variantes genéticas en el gen de la proteína de transferencia microsomal (*MTTP*) causante de abetalipoproteinemia (ABL) y la enfermedad de retención de quilomicrones (CMRD), debida a variantes en *SARA2* (secretion associated ras related GTPasa) (6). La ABL se caracteriza por concentraciones extremadamente bajas de colesterol total (CT) y c-LDL y ausencia casi completa de ApoB-100 y ApoB-48 (2,7). Las variantes genéticas en la proteína 3 similar a la angiopoyetina (*ANGPTL3*) producen otra forma rara de hipolipidemia combinada (FHBL2), que implica niveles disminuidos de c-LDL y lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) (2).

## Manifestaciones clínicas

Las variantes genéticas en *MTTP* evitan que se lipide la ApoB, lo que provoca una disminución de quilomicrones (QM) y triglicéridos (TG) en plasma y consecuencias metabólicas tales como malabsorción de grasas dietéticas y vitaminas liposolubles, esteatorrea, retraso en el crecimiento, glioblastoma de médula espinal, hepatomegalia, hígado graso y acantocitosis (3). El déficit de vitaminas liposolubles puede inducir efectos neurológicos y oftalmológicos graves (8), entre ellos retinitis pigmentosa atípica, degeneración espinocerebelosa progresiva, coagulopatía y osteomalacia. La acantocitosis en frotis de sangre periférica es una característica distintiva de la ABL (7).

Los pacientes homocigotos con FHBL presentan una clínica en ocasiones indistinguible de ABL, excepto que los niveles de c-LDL de sus padres heterocigotos son bajos pero detectables, característico de la herencia codominante autosómica. Por el contrario, la FHBL con variantes genéticas en *PCSK9* exhibe fenotipos aparentemente sanos (9) y se encuentra infradiagnosticada, debido a que los niveles de c-LDL y ApoB están levemente reducidos (2).

Mientras que los truncamientos con ganancia de función se asocian al aumento de los niveles plasmáticos de c-LDL y aterosclerosis prematura (10), las variantes genéticas con pérdida de función en *PCSK9* exhiben c-LDL bajos y protección contra enfermedades coronarias entorno a un 88% (11).

El diagnóstico clínico se basa principalmente en la identificación de los niveles de c-LDL y ApoB por debajo del quinto percentil. El diagnóstico definitivo requiere el análisis genético (variantes genéticas en *PCSK9*, *APOB*, *MTTP*, *ANGPTL3*, *SARA2*) (12), historia familiar y presencia o no de signos y síntomas, acantocitosis por frotis sanguíneo, esteatorrea y examen neurológico, oftalmológico y hepático (13). Un fenotipo con signos leves (reducción moderada de c-LDL, CT y ApoB combinada con historia familiar de HBL) sugiere el diagnóstico de FHBL heterocigoto mientras que la hipobetalipoproteinemia severa (niveles extremadamente bajos o indetectables de c-LDL, CT y ApoB) asociada a síntomas clínicos, especialmente en niños o jóvenes, es clásico de ABL, CMRD o FHBL homocigoto (14).

## Esteatosis hepática

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) es consecuencia del depósito de TG en los hepatocitos, de más del 5% del peso total hepático, y engloba desde hígado graso sin inflamación a esteatohepatitis, necroinflamación, fibrosis o cirrosis hepática (2). En la mayoría de los casos, la NAFLD está relacionada con la presencia de obesidad, diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) e hipertrigliceridemia.

Sujetos con ABL y FHBL relacionada con *APOB* son susceptibles de presentar malabsorción de lípidos y esteatosis hepática, mientras que la FHBL por variantes genéticas en *PCSK9* no manifiestan efectos adversos sobre la función hepática (9). Dicha condición se debe a que el hipercatabolismo hepático de c-LDL producido por variantes genéticas en *PCSK9* no provoca la acumulación de lípidos en hepatocitos o enterocitos, a diferencia de lo que ocurre con truncamientos en *APOB* (3). El hígado graso secundario a FHBL o ABL es histológicamente similar a la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) típicamente relacionada con síndrome metabólico (obesidad, dislipemia, hipertensión arterial y DM2). Pese a ello, la etiología de la acumulación hepática de lípidos en FHBL o ABL no está asociada a dichos condicionantes ni a intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (15).

Aunque todavía se desconocen las consecuencias a largo plazo del hígado graso en FHBL, se ha constatado el nexo entre hígado graso y esteatohepatitis, cirrosis hepática y hepatocarcinoma en dichos pacientes (3).

## Caso clínico

Varón de 15 años que acude a consulta de medicina vascular con hipobetalipoproteinemia severa. Controlado por dolores abdominales frecuentes y gastritis, en tratamiento con omeprazol. Refiere esteatorrea con heces blandas, problemas de estreñimiento, digestiones pesadas y flatulencias.

La exploración física mostraba un adolescente de peso y talla normal (z score de -0,18), perímetro abdominal de 69 cm y normotenso (PAS 115 mmHg y PAD 66 mmHg).

El test genético realizado a los familiares indica que su madre (54 años) y su hermana (20 años) eran portadoras de la variante genética con pérdida de función de *PCSK9* en heterocigosis (*L10insA53V*) con c-LDL de 133mg/dL y 64mg/dL, respectivamente. Tras el estudio de 20 familiares de línea paterna no se detectaron truncamientos a nivel de *PCSK9*, por lo que la herencia era únicamente materna (Figura 1).

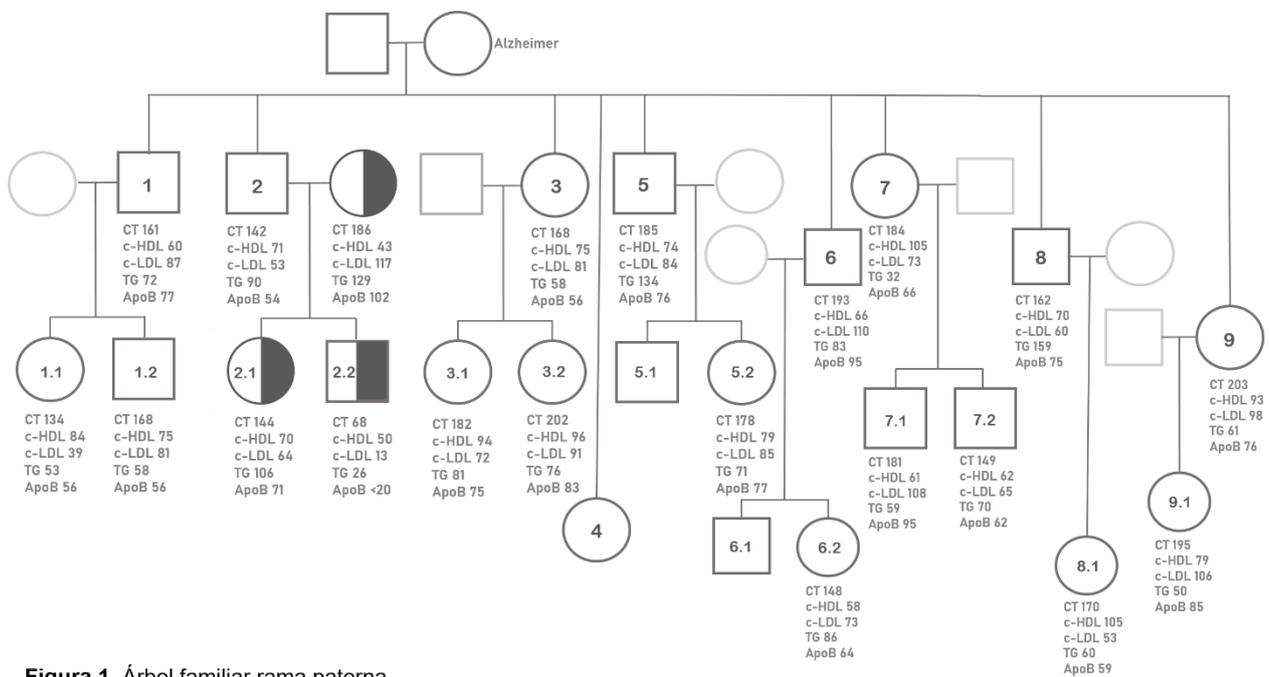


Figura 1. Árbol familiar rama paterna.

CT, colesterol Total (mg/dl); c-HDL, lipoproteínas de alta densidad (mg/dl); c-LDL, lipoproteínas de baja densidad (mg/dl); TG, triglicéridos (mg/dl); ApoB, Apolipoproteína B (mg/dl)

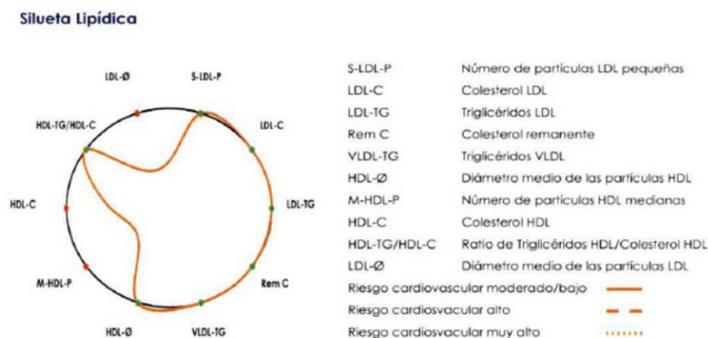
La analítica reflejaba CT de 68mg/dL, c-HDL de 50mg/dL, TG de 26mg/dL, c-LDL calculado mediante la fórmula de Friedewald de 13mg/dL, Apo-A de 117mg/dL y Apo-B <20mg/dL. Se observaba una ligera deficiencia de vitamina E (4,4mg/L) y vitamina K (0,1ng/mL), considerando la normalidad entre [5-20mg/L] y [0.22-2.28ng/mL],

respectivamente. Los parámetros hepáticos estaban dentro de la normalidad: aspartato aminotransferasa (GOT) de 22U/L, alanina aminotransferasa (GPT) de 16U/L y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) de 12U/L.

Se secuenciaron los genes *APOB*, *MMTP*, *SARA2* y *ANGPTL3*, donde se encuentra variante genética en heterocigosis en *MMTP*, aunque no patogénica, y variante genética con pérdida de función en *PCSK9*.

El grosor de la íntima media de la arteria carótida, factor predictor de aterosclerosis subclínica, se situaba dentro del percentil 50-75 según la edad y el sexo (normalidad).

Se realizó el Test Liposcale® (Figura 2) basado en resonancia magnética nuclear, un test avanzado de lipoproteínas que indica el tamaño y la cantidad de partículas. Se observa una silueta lipídica alterada donde el diámetro de las partículas c-LDL y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) era bajo (20.51nm y 42.61nm respectivamente) mientras que la cantidad de partículas c-HDL no superaba el límite recomendado (33mg/dl).



**Figura 2.** Silueta lipídica del paciente obtenida mediante resonancia magnética nuclear por el Test Liposcale®.

Dos años después del diagnóstico (17 años de edad) la ecografía hepática identificó una ligera ecogenicidad hepática en forma difusa sin aparente lesión hepática (GOT 22U/L, GPT 16U/L y GGT 11U/L). La analítica mostraba CT de 74mg/dL, c-HDL de 46mg/dL, c-LDL de 23mg/dL, TG de 27mg/dL, niveles de ApoA de 112mg/dL y ApoB de 26mg/dL. No se reflejaban deficiencias de vitaminas, excepto niveles de vitamina D bajos (21.28ng/ml) considerando el límite normal >30ng/ml.

## Discusión

Reportamos un paciente con hipobetalipoproteinemia severa y variante genética en heterocigosis con pérdida de función en *PCSK9* (L10insA53V).

Las variantes genéticas con pérdida de función en el gen *PCSK9* aumentan el número de receptores (LDLR) en la superficie de los hepatocitos (7), provocando disminución de c-LDL y ApoB entre un 30-40% (16). Nuestro paciente acude a consulta con niveles extremadamente bajos de c-LDL (13mg/dl) y ApoB (<20mg/dl), lo cual no es característico de dicha mutación. De hecho, dicho intervalo de reducción se asemeja más a truncamientos en *APOB*, donde la magnitud varía entre el 60-80% y ABL, que en ocasiones es indetectable (2,3). Pese a ello, cabe destacar que existe una heterogeneidad muy elevada en la literatura científica sobre el rango de concentración plasmática de variantes genéticas en *PCSK9* (2–4).

Sujetos con variantes genéticas en *MTTP* (ABL) y homocigotos con dos alelos mutantes en *APOB* (FHBL) exhiben esteatosis hepática e intestinal y malabsorción de lípidos (17). En contraposición, existe unanimidad en que las variantes genéticas con pérdida de función en *PCSK9* no provocan acumulación de TG hepáticos (18). El paciente expuesto, pese a que no exhibe daño hepático ni elevación de transaminasas, presenta una ligera ecogenicidad hepática dos años tras la confirmación del diagnóstico clínico. Aunque se trata de una manifestación leve que no implica necesariamente ser comorbilidad de la enfermedad, convendría estudiar las variantes de dicho truncamiento para descartar su asociación. En este sentido, sujetos con variantes genéticas en *PCSK9* no exhiben esteatosis hepática ni niveles bajos de TG, pero se han detectado polimorfismos genéticos que pueden aumentar el riesgo de hígado graso en dichos pacientes (19). Pese a ello, conviene remarcar que nuestro sujeto sigue sin ajustarse a dicha descripción, pues sus niveles de TG sí están disminuidos (26mg/dl).

Los casos mejor descritos por la literatura científica de NAFLD se asocian a la presencia de factores de riesgo ambientales como la resistencia a la insulina, obesidad, alcoholismo o la edad, considerando el síndrome metabólico (SM) el factor de progresión, condicionantes que no presenta nuestro paciente. De forma similar, un estudio reciente reportó un sujeto normopeso y normoglucémico con EHGNA severa y variante genética con pérdida de función en *PCSK9*, pero dicha clínica era resultado

de truncamientos adicionales en los genes *PNPLA3* y *TM6SF2*, ambos polimorfismos asociados a evolución de esteatosis y fibrosis hepática (20).

Tras secuenciar el perfil genético de la hermana del paciente, se observa una joven asintomática con variante genética con pérdida de función en *PCSK9* en heterocigosis y niveles moderadamente bajos de c-LDL y ApoB, por lo que encaja dentro de los criterios clásicos de FHBL relacionada con *PCSK9*. Recientemente se ha descrito un caso raro de un paciente japonés con truncamiento en *PCSK9* con niveles de c-LDL de 34mg/dL y fenotipo aparentemente sano (9). El truncamiento idéntico en *PCSK9* de ambos hermanos, pero diferente perfil de lípidos plasmáticos y manifestaciones clínicas, podría sugerir que es la variante genética adicional en heterocigosis en el gen *MTTP*, aunque no patogénica, lo que potencia la sintomatología clínica e implica remodelar su diagnóstico y tratamiento.

Cabe destacar que, aunque en el perfil genético del padre del paciente no se detecta variante genética en *PCSK9*, exhibe niveles disminuidos de c-LDL, por lo que pruebas adicionales de secuenciación de genes pueden ser recomendables. En este sentido, la Dr. Blanco-Vaca y colaboradores reportaron siete casos adicionales de enfermedad genética sin sintomatología aparente tras la inclusión del estudio genético en familiares (6), lo que muestra su relevancia para evitar el gran infradiagnóstico en dicha enfermedad.

Si bien es cierto que los sujetos con pérdida de función en *PCSK9* no requieren tratamiento, las recomendaciones alimentarias individualizadas cobran relevancia para tratar la sintomatología inespecífica que presenta. Principalmente, las manifestaciones que presentaba el paciente requerían abordar la sintomatología gastrointestinal leve y recurrente: dolor abdominal frecuente, gastritis y esteatorrea ocasional con estreñimiento.

Debido a que la gravedad de las manifestaciones gastrointestinales se relaciona con el contenido de ingesta lipídica de la dieta, la restricción de ácidos grasos de cadena larga y control de ingesta grasa (<30% del valor calórico total) supone un tratamiento clave para el manejo de la enfermedad (4). Por ello, el paciente siguió una dieta controlada en grasas y azúcares para prevenir las esteatorreas, así como tratamiento con omeprazol y nexium cuando fuese necesario (7).

Sujetos FHBL con pérdida de función en *PCSK9* no presentan manifestaciones clínicas y la deficiencia de vitaminas es también inusual. En cambio, sujetos con ABL o FBHL homocigota la suplementación con vitaminas liposolubles es imprescindible para prevenir y evitar las complicaciones. Especialmente cobra importancia la vitamina E, ya que depende del transporte en QM y partículas que contienen ApoB (VLDL y c-LDL) (3). Debido a que el individuo reportado no se ajustaba a los criterios clásicos de FHBL asintomática, se procedió a evaluar su estatus vitamínico. Se encontró un sutil déficit de algunas vitaminas liposolubles, que no requerían tratamiento sino seguimiento. Dichos fenotipos, pese a que teóricamente no presentan sintomatología clínica, se recomienda obtener evaluaciones de laboratorio a aquellos heterocigotos con niveles especialmente bajos de c-LDL y ApoB(2,21).

En cuanto al tratamiento clásico de la EHGNA, constituye un pilar fundamental el cambio de estilo de vida, entendido en términos de aumento de actividad física y dieta saludable con control de lípidos (22). Nuestro sujeto practicaba 5 días a la semana natación durante dos horas, por lo que las recomendaciones nutricionales suponían la base del tratamiento. No existen recomendaciones específicas para tratar la EHGNA en sujetos con hipobetalipoproteinemia más allá de las descritas globalmente. Por ello, el objetivo del tratamiento en dicho paciente es controlar la EHGNA con la finalidad de prevenir futuras recidivas, teniendo en cuenta la susceptibilidad que posee.

Existe unanimidad entorno a los beneficios de la dieta mediterránea para prevenir y tratar la EHGNA, incluso en pacientes normopeso (23). Específicamente, una de las características más descritas es la adherencia a una dieta controlada en azúcar (especial atención a la fructosa) y grasas, con énfasis en ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 respecto el valor calórico total proveniente de lípidos (22). Aunque las recomendaciones proteicas son las mismas que para la población general, su aporte puede verse ligeramente reducido si se disminuye el consumo de alimentos ricos en grasa donde la matriz alimentaria contenga proteínas, por lo que será importante vigilar el posible déficit. Priorizar la utilización de preparaciones culinarias libres de grasa como vapor, plancha, papillote, horno, microondas, hervido o brasa.

En resumen, aunque las variantes genéticas con pérdida de función en heterocigosis en el gen *PCSK9* no se asocian a manifestaciones clínicas, la presencia de esteatorrea y ligera ecogenicidad hepática en un paciente joven sin comorbilidades

asociadas debe estudiarse y controlarse. La adherencia al tratamiento nutricional será clave para tratar la sintomatología asociada mientras se consigue dilucidar la etiopatogenia de dichas manifestaciones.

## Bibliografia

1. Benlian P. Orphanet: Hypobetalipoproteinemia [Internet]. 2009 [cited 2021 Jun 9]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=31154](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=31154)
2. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia: liver disease and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2020;31:49–55.
3. Tarugi P, Aversa M. Hypobetalipoproteinemia: Genetics, biochemistry, and clinical spectrum. *Adv Clin Chem*. 2011;54:81–107.
4. Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: Abetalipoproteinaemia - Update 2014. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:1–3.
5. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:161–8.
6. Blanco-Vaca F, Martin-Campos JM, Beteta-Vicente Á, Canyelles M, Martínez S, Roig R, et al. Molecular analysis of APOB, SAR1B, ANGPTL3, and MTTP in patients with primary hypocholesterolemia in a clinical laboratory setting: Evidence supporting polygenicity in mutation-negative patients. *Atherosclerosis*. 2019;283:52–60.
7. Wang LR, McIntyre AD, Hegele RA. Complex genetic architecture in severe hypobetalipoproteinemia. *Lipids Health Dis*. 2018;17.
8. Walsh MT, Di Leo E, Okur I, Tarugi P, Hussain MM. Structure-function analyses of microsomal triglyceride transfer protein missense mutations in abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia subjects. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2016;1861:1623–33.
9. Tada H, Okada H, Nomura A, Nohara A, Takamura M, Kawashiri M. A Healthy Family of Familial Hypobetalipoproteinemia Caused by a Protein-truncating Variant in the PCSK9 Gene. *Intern med med*. 2020;59:783–7.
10. Cariou B, Ouguerram K, Zaïr Y, Guerois R, Langhi C, Kourimate S, et al. PCSK9 dominant negative mutant results in increased LDL catabolic rate and familial hypobetalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:2191–7.
11. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence Variations in

- PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264–72.
12. Sanz F, Hernández A, González E, Rodríguez A RM. Hipobetalipoproteinemia familiar por mutación en el gen de la apolipoproteína B. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015;6:55–9.
  13. Rimbart A, Vanhoye X, Coulibaly D, Marrec M, Pichelin M, Charrière S, et al. Phenotypic Differences between Polygenic and Monogenic Hypobetalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;41:63–71.
  14. Di Costanzo A, Di Leo E, Noto D, Cefalù AB, Minicocci I, Polito L, et al. Clinical and biochemical characteristics of individuals with low cholesterol syndromes: A comparison between familial hypobetalipoproteinemia and familial combined hypolipidemia. *J Clin Lipidol.* 2017;11:1234–42.
  15. Danford CJ, Yao Z, Jiang ZG. Non-alcoholic fatty liver disease: A narrative review of genetics. *J Biomed Res.* 2018;32:389–400.
  16. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: A key modulator of cardiovascular health. *Circ Res.* 2014;114:1022–36.
  17. Peloso GM, Nomura A, Khera A, Chaffin M, Won HH, Ardissino D, et al. Rare Protein-Truncating Variants in APOB, Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Protection Against Coronary Heart Disease. *Circ Genomic Precis Med.* 2019;12:e002376.
  18. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin Chim Acta.* 2016;454:143–85.
  19. Mouzaki M, Shah A, Arce-Clachar AC, Hardy J, Bramlage K, Xanthakos SA. Extremely low levels of low-density lipoprotein potentially suggestive of familial hypobetalipoproteinemia: A separate phenotype of NAFLD? *J Clin Lipidol.* 2019;13:425–31.
  20. Di Filippo M, Vokaer B, Seidah NG. A case of hypocholesterolemia and steatosis in a carrier of a PCSK9 loss-of-function mutation and polymorphisms predisposing to nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Lipidol.* 2017;11:1101–5.
  21. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous

- hypobetalipoproteinemia: A framework for diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:333–9.
22. Aller R, Fernández-Rodríguez C, lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:328–49.
  23. Jeznach-Steinhagen A, Ostrowska J, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Boniecka I, Shahnazaryan U, Kuryłowicz A. Dietary and pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Med.* 2019;55.