



Prevalença i factors associats a la presència d'esteatosi hepàtica no alcohòlica en població general

M^a Antònia Auladell i Llorens

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

Tesi Doctoral

“PREVALENÇA I FACTORS ASSOCIATS A LA
PRESÈNCIA D’ESTEATOSI HEPÀTICA NO
ALCOHÒLICA EN POBLACIÓ GENERAL”

Doctoranda: M^a Antònia Auladell i Llorens

Director: Dr Albert Parés i Darnaculleta

Co-Director: Dr Llorenç Caballería i Rovira

FACULTAT DE MEDICINA

BARCELONA, 2011

UNIVERSITAT DE BARCELONA.
Departament de Medicina
Facultat de Medicina



El Dr Albert Parés i Darnaculleta, Professor titular de Medicina de la Universitat de Barcelona,

INFORMA:

Que el treball que presenta la doctorant M^a Antònia Auladell i Llorens, titulat **“Prevalença i factors associats a la presència d’esteatosis hepàtica no alcohòlica en població general”**, realitzat sota la meua direcció, reuneix totes les exigències metodològiques i científiques per a ser presentada al Tribunal legalmet constituït i poder optar al grau de Doctor en Medicina i Cirurgia.

Prof. Albert Parés i Darnaculleta

Barcelona, 28 de febrer de 2011

Als meus pares

**Al Carlos i als meus fills,
Carla, Àlex i Enric**

AGRAÏMENTS

El meu sincer agraïment al Dr. Albert Parés i Darnaculleta, Director d'aquesta tesi, ja que sense la seva col.laboració i acurada supervisió no hauria pogut realitzar aquest treball.

El més profund agraïment al Dr Llorenç Caballería i Rovira, Co-director d'aquesta tesi, amic i company de feina, pel seu inestimable suport i la seva ajuda desinteressada. He d'agraïr-li de tot cor, la seva paciència i els ànims per tirar endavant. Gràcies, Llorenç per la teva bonhomia.

A les institucions IDIAP JGol i l'Institut Català de la Salut la concessió del VIIIè ajut d'alliberament per la realització del doctorat a l'atenció primària, que m'ha permès dur a terme la mateixa.

A l'Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord i Maresme, i molt especialment al seu Director Pere Torán i Montserrat per la seva il.lusió, Guillem Pera i Blanco per tota l'anàlisi estadística i suport metodològic, Lluís Rodriguez i Gonzalez pel suport donat en el processament del text i la maquetació de la mateixa, Marta Ruiz i Nogueras pel seu suport administratiu i a tots els companys de l'USR.

A la Direcció i a tots els meus companys de l'equip d'Atenció Primària de Premià de Mar, pel seu suport i per les facilitats donades per la realització de la tesi.

A la Teresa M^a Audet i Bosch, la cura i amor als meus fills, la seva estimació a la meva família i el suport incondicional en tots els moments de la meva vida. Gràcies ! Sense tú , Mia , res de tot això hauria estat possible.

A la meva cosina Maria Rebés i Llorens per la correcció ortogràfica i lingüística.

Als meus amics de sempre.

Al Luis Ignacio Martin i Lorenzo i al Jordi García i Casanovas, companys del laboratori Menarini, per fer possible la enquadernació de la tesi.

Als pacients que sense ells no tindrien sentit treballs com aquest.

ÍNDEX

0. LLISTA D'ABREVIATURES	26
I. JUSTIFICACIÓ DE LA TESI	30
II. OBJECTIUS	36
III. PART TEÒRICA	40
1. ESTEATOSI HEPÀTICA NO ALCOHÒLICA (EHNA)	42
1.1. Definició	42
1.2. Prevalença	43
1.3. Etiologia	51
1.4. Patogènia	52
1.4.1. Resistència a la insulina	54
1.4.2. Desenvolupament de l'EHNA	55
1.4.3. Desenvolupament i evolució de NASH	55
1.4.4. Paper de les adipocines	56
1.4.5. Factors genètics en la malaltia hepàtica per dipòsit de greix	58
1.4.6. Desenvolupament de fibrosi	58
1.5. Manifestacions clíniques i diagnòstic	59
1.5.1. Manifestacions clíniques	59
1.5.2. Determinacions analítiques	60
1.5.3. Proves d'imatge	61
1.5.4. Estudi histològic	62
1.5.5. Marcadors de progressió	65
1.6. Evolució i pronòstic	67

1.7. Tractament de L'EHNA	72
1.7.1. Tractament de les malalties associades	72
1.7.1.1. Tractament del sobrepès i obesitat	72
1.7.1.1.1. Canvis en l'estil de vida	72
1.7.1.1.2. Tractament farmacològic de l'obesitat	75
1.7.1.1.3. Tractament quirúrgic de l'obesitat	76
1.7.2. Tractament d'altres factors associats a l'EHNA	77
1.7.3. Tractament de la resistència a la insulina	78
1.7.3.1. Metformina	78
1.7.3.2. Tiazolidindiones	79
1.7.4. Tractament de l'estrès oxidatiu	81
1.7.4.1. Àcid ursodeoxicòlic	81
1.7.4.2. Vitamines E i C	81
1.7.4.3. Betaïna	83
1.7.4.4. S-adenosilmetionina	83
1.7.4.5. N-acetilcisteïna	84
1.7.5. Altres aproximacions terapèutiques amb potencial utilitat	84
1.7.5.1. Pentoxifil·lina	84
1.7.5.2. Losartan	85
1.7.5.3. Acarbosa	85
1.7.5.4. Probiòtics	85
1.7.5.5. Melatonina	86
1.7.5.6. Àcid fòlic	86
1.7.6. Transplantament hepàtic	86

2. LA SÍNDROME METABÒLICA (SM)	88
2.1. Definició	88
2.2 Evolució	88
2.3. Diferents definicions de la SM	89
2.3.1. Criteri diagnòstic de l'Organització Mundial de la Salut	89
2.3.2. Criteri diagnòstic del National Cholesterol Education Program	90
2.3.3. Criteri diagnòstic de l'International Diabetes Federation	90
2.4. La SM i l'EHNA	90
3. ÍNDEXS NO INVASIUS DE FIBROSI HEPÀTICA	92
3.1. Definició	92
3.2. Diferents índexs de fibrosi en la malaltia hepàtica	94
3.2.1. Índex AST/ALT	94
3.2.2. Índex Fibrotest	94
3.2.3. Índexs APRI i Forns	95
3.2.4. Índex Sydney	95
3.2.5. Índexs directes de fibrosi hepàtica	96
3.3. Índexs de fibrosi hepàtica en l'EHNA	96
3.3.1 European Liver Fibrosi Panel	98
3.3.2. Índex K	99
3.3.3. Índex Angulo	99
3.3.4. Índex HAIR	99
3.3.5. Índex BAAT	99
3.3.6. Índex BARD	100
3.3.7. Índex NAFLD Fibrosi Score	100

3.3.8. Índex NAFLD Fibrometer	101
3.3.9. Índex FIB-4	101
3.3.10. Fatty Liver Index	102
3.3.11. Lipid Accumulation Product	103
IV. PART PRÀCTICA	106
A. MATERIAL I MÈTODES	108
1. PREVALENÇA I FACTORS ASSOCIATS A LA PRESENCIA D'EHNA	110
1.1. Disseny de l'estudi	110
1.2. Subjectes de l'estudi	110
1.3. Criteris d'inclusió	111
1.4. Criteris d'exclusió	111
1.5. Variables	111
1.5.1. Variables sociodemogràfiques	112
1.5.2. Dades de l'història clínica	112
1.5.2.1. Antecedents personals	112
1.5.2.2. Presència de comorbiditat	112
1.5.2.3. Consum d'alcohol	112
1.5.2.4. Consum de tabac	112
1.5.2.5. Consum de fàrmacs	112
1.5.3. Exploració física	112
1.5.3.1. Dades antropomètriques	112
1.5.3.2. Mesura de la tensió arterial	113
1.5.4. Determinacions analítiques	113
1.5.4.1. Exàmens de laboratori	113

1.5.4.2. Nivells d'insulina	113
1.5.4.3. Determinació de la resistència insulina	113
1.5.4.4. Microalbuminuria	114
1.5.5. Determinació síndrome metabòlica (NCEP)	114
1.5.6. Ecografia abdominal	114
2. SÍNDROME METABÒLICA I EHNA	116
2.1. Criteris emprats per al diagnòstic de la SM	116
2.1.1 Criteri de l'Organització Mundial de la Salut (OMS)	116
2.1.2 Criteri de l'Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program (ATPIII-NCEP)	117
2.1.3. Criteri de l'International Diabetes Federation (IDF)	117
3. ÍNDEXS NO INVASIUS DE FIBROSI HEPÀTICA I EHNA	118
3.1. Índexs emprats per al diagnòstic d'EHNA	118
3.1.1. Índex HAIR	118
3.1.2. Fatty liver índex	118
3.1.3. Lipid accumulation product	119
3.2. Índexs emprats per l'evolució de fibrosi hepàtica	119
3.2.1 Quocient AST/ALT	119
3.2.2. Índex APRI	119
3.2.3. Índex FORNS	120
3.2.4. Índex BARD	120
3.2.5. Índex BAAT	120
3.2.6. Índex FIB-4	121

4. PLA D'ANÀLISI	122
4.1. Mida de la mostra	122
4.2. Control de qualitat	122
4.3. Anàlisi estadística	122
4.3.1. Objectiu 1	123
4.3.2. Objectius 2 a 5	123
5. LLIBRET DE RECOLLIDA DE LES DADES	126
B. RESULTATS	132
1. PREVALENÇA I FACTORS ASSOCIATS A LA PRESENCIA D'EHNA	134
1.1. Participació	134
1.2. Prevalença	135
1.3. Característiques de la mostra	139
1.3.1. Procedència	139
1.3.2. Nivell educatiu	139
1.3.3. Consum d'alcohol	139
1.3.4. Tabac	140
1.3.5. Pes	140
1.3.6. Obesitat central	140
1.3.7. Hipertensió arterial	141
1.3.8. Diabetis	141
1.3.9. Colesterol total	141
1.3.10. Lipoproteïnes d'alta densitat	141
1.3.11. Triglicèrids	141
1.3.12. Aspartat aminotransferasa	142

1.3.13. Alanin aminotransferasa	142
1.3.14. Gamma glutamil transferasa	142
1.3.15. Resistència a la insulina	142
1.3.16. Síndrome metabòlica	142
1.3.17. Consum de fàrmacs	143
1.4. Factors de risc d'EHNA segons l'anàlisi univariant	146
1.5. Factors de risc d'EHNA segons l'anàlisi multivariant	149
1.5.1. Variables associades a la presència d'EHNA	149
1.5.2. Variables associades a la presència d'EHNA segons els diferents components de la SM	149
1.5.3. Variables associades a la presència d'EHNA segons el consum d'alcohol	151
1.6. Relació entre EHNA i el nivell de transaminases	154
2. SÍNDROME METABÒLICA I EHNA	156
2.1. Participació	156
2.2. Criteris de la SM	156
2.3. Prevalença	157
2.3.1. Hàbit tabaquic	157
2.3.2. Pes	157
2.3.3. Obesitat	157
2.3.4. Perímetre cintura	157
2.3.5. Pressió arterial sistòlica	158
2.3.6. Pressió arterial diastòlica	158
2.3.7. Glicèmia	158
2.3.8. Lipoproteïnes d'alta densitat	158

2.3.9. Triglicèrids	158
2.3.10. Cocient albúmina/creatinina	158
2.3.11. Resistència a la insulina	159
2.3.12. Esteatosi hepàtica no alcoholica	159
2.4. Concordança entre els diferents criteris	161
2.5. Relació entre la SM i l'EHNA	163
2.6. Sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i negatiu dels diferents criteris de la SM estudiats per el diagnòstic d'EHNA	165
3. ÍNDEXS NO INVASIUS DE FIBROSI HEPÀTICA I EHNA	168
3.1. Índexs de fibrosi per al diagnòstic de l'EHNA	168
3.2. Índexs de fibrosi per l'evolució d'hepatopatia crònica	170
3.3 Concordança entre els índexs FLI, HAIR i LAP	171
3.4 Relació entre els índexs FLI, HAIR i LAP i l'EHNA segons l'anàlisi de regressió logística	173
3.5. Sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i negatiu dels índexs FLI, HAIR i LAP per al diagnòstic de l'EHNA	174
C. DISCUSSIÓ	176
1. PREVALENÇA I FACTORS ASSOCIATS A LA PRESENCIA D'EHNA	178
2. LA SÍNDROME METABÒLICA I EHNA	190
3. ÍNDEXS NO INVASIUS DE FIBROSI HEPÀTICA I EHNA	198
V. RESUM I CONCLUSIONS	206
VI. BIBLIOGRAFIA	214

VII. ANNEXOS	244
A. RESULTATS DERIVATS D'AQUEST PROJECTE	246

LLISTA D'ABREVIACIONS

ALT: Alanin aminotransferasa

AST: Aspartat aminotransferasa

AUDC: Àcid ursodeoxicòlic

AUROC: Àrea sota la corba ROC

cHDL: Lipoproteïnes d'alta densitat del colesterol

Corba ROC: Receiver operating characteristic

EFL: European Liver Fibrosis Panel

EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance

EHNA: Esteatosi hepàtica no alcohòlica

FLI: Fatty Liver Index

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

HOMA: Homeostatic model assesment

HTA: Hipertensió arterial

IDF: Federació Internacional de Diabetis

IKK: Complex IκB quinasa

IMC: Índex de masa corporal

LAP: Lípid Accumulation Product

LDL: Lipoproteïnes de baixa densitat del colesterol

MTTP: Proteïna microsomal de transferència de triglicèrids

NASH: Esteatohepatitis no alcohòlica

NCEP: National Cholesterol Education Program

NF-κβ: Factor nuclear kappa-llum-cadena-potenciador d'activar les cèl·lules B

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey III

OMS: Organització Mundial de la Salut

PAL-1: Inhibidor de l'activador del plasminogen tipus 1

PEMT: Fosfatidiletanolamina N-metiltransferasa

PPAR- γ : Proliferador activat del receptor gamma de peroxisoma

PTCA: 2(RS)-n-propylthiazolidine-4®-carboxylic

RI: Resistència insulina

RNM: Ressonància nuclear magnètica

SAMe: S-adenosilmetionina

SM: Síndrome metabòlica

TAC: Tomografia axial computaritzada

TGF- β : Factor de creixement tumoral beta

TNF- α : Factor de necrosi tumoral alfa

UBE: Unitat de beguda estàndard

JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

L'esteatosi hepàtica es caracteritza per l'acumulació de vacuoles de greix en el citoplasma dels hepatòcits, tractant-se d'una lesió, en principi poc greu i generalment detectada en pacients alcohòlics crònics.

Fins a la instauració de l'ecografia hepàtica, l'esteatosi era un trastorn que només es diagnosticava mitjançant la realització d'una biòpsia hepàtica en subjectes que tenien una hepatomegàlia, amb o sense alteracions bioquímiques suggestives de malaltia hepàtica.

Des de començament dels anys vuitanta s'ha descrit una lesió hepàtica, indistingible de l'associada a l'alcohol, que inclou un ampli ventall de patrons que inclouen l'esteatosi hepàtica simple, l'esteatohepatitis pròpiament dita amb vacuoles grasses, canvis necroinflamatoris i un grau variable de fibrosi que finalment, pot progressar fins desenvolupar una cirrosi hepàtica en subjectes sense un consum significatiu d'alcohol. L'esteatosi hepàtica no alcohòlica (EHNA) s'ha associat a factors, com ara, l'obesitat, diabetis tipus 2, dislipèmia, consum de diversos fàrmacs (amiodarona, estrògens, corticoides i tamoxifè) i amb l'anomenada síndrome metabòlica (SM), síndrome constituïda per un conjunt d'alteracions metabòliques, com ara l'obesitat, diabetis tipus 2, dislipèmia i hipertensió arterial.

Existeixen diversos estudis, especialment en els darrers anys, que han avaluat la prevalença d'esteatosi hepàtica en la població general. Aquesta, com es veurà després, és cada vegada més prevalent, fins i tot en països on fins fa pocs anys la seva prevalença era molt baixa. En aquest sentit, un dels primers estudis es va portar a terme a Itàlia, on destaca la seva grandària, ja que es va realitzar sobre una mostra de quasibé 7000 subjectes del nord d'Itàlia. En

aquest estudi la lesió hepàtica més prevalent va ser l'esteatosi (33% dels subjectes amb un consum excessiu d'alcohol), però l'estudi ecogràfic només es va realitzar en aquells casos que presentaven alteracions clíniques ó analítiques suggestives de malaltia hepàtica. Aquests mateixos autors, van publicar uns anys més tard, els resultats d'un altre treball, on es revisa de nou la prevalença i els factors de risc associats a l'esteatosi en la mateixa sèrie de pacients i van concloure que l'esteatosi hepàtica és molt prevalent (20%) en la població general i s'associa amb els diferents components de la SM, de manera que l'EHNA podria ser el component hepàtic de la SM. Fins ara, en el nostre país, només s'ha portat a terme un estudi en el qual s'ha intentat realitzar una aproximació epidemiològica a l'esteatosi hepàtica, determinant de manera prospectiva la seva prevalença, diagnosticada mitjançant una ecografia abdominal, en 1703 homes laboralment actius i estudiant la seva relació amb el consum d'alcohol i d'altres factors de risc com l'obesitat, definida per un índex de massa corporal (IMC) >30, la hipercolesterolèmia i la hiperglicèmia, trobant-se que el 13,8% complia criteris ecogràfics d'infiltració grassa. L'anàlisi mitjançant regressió logística va identificar que, el consum d'alcohol superior a 40 g/dia, l'edat, l'obesitat i els valors augmentats de glicèmia, colesterol i gammaglutamiltransferasa (GGT) com els principals factors associats a la presència d'esteatosi hepàtica en aquesta població.

Més recentment s'ha publicat un estudi poblacional, que va incloure 420 pacients diagnosticats d'esteatosi hepàtica no relacionada amb l'alcohol entre l'any 1980 i l'any 2000, en diversos centres sanitaris de caràcter primari, secundari i terciari a Minesota, en que es defineix amb exactitud la morbiditat i mortalitat associades a aquesta malaltia. Els pacients tenien una edat mitjana

de 49 anys, 2/3 eren obesos i tenien hipertrigliceridèmia, un 36% eren hipertensos, un 26% diabètics i un 36% presentaven una glicèmia basal alterada. El seguiment mig d'aquests malats va ser de 8 anys. En aquest període de temps un 13% dels pacients van morir, la qual cosa suposa una mortalitat superior a l'esperada en la població general (RR 1,34, $p=0.03$). Els factors predictors de mortalitat van ser, en l'estudi multivariant, l'edat, la presència de cirrosi, i de forma sorprenent, una glicèmia basal alterada. La malaltia hepàtica va ser la tercera causa de mort d'aquests pacients, per darrera de les neoplàsies i de la cardiopatia isquèmica, i això contrasta amb la població general, en la qual les malalties hepàtiques són la tretzena causa de mortalitat. Concretament, durant el període de seguiment, un 5% dels pacients van ser diagnosticats de cirrosi, un 3% van presentar complicacions i 7 pacients van morir en relació a la seva hepatopatia crònica de base (1,7%).

La patogènia de l'EHNA es coneix només parcialment, encara que sembla ser multifactorial. La teoria patogènica més estesa és la del doble impacte, en quèl, d'entrada hi hauria una resistència a la insulina (RI) perifèrica amb la consegüent acumulació de greix en el fetge i el segon, un estrès oxidatiu crònic que comporta una apoptosi i/o necrosi hepatocel·lular, inflamació i fibrosi.

Com es veu, el principal factor de risc per desenvolupar una EHNA és l'obesitat. És de tots conegut l'augment cada vegada més gran de persones obesos en la població general, fins el punt que les autoritats sanitàries ho consideren un dels principals problemes de salut per als pròxims anys, de manera que sigui un dels problemes prioritaris als quals s'ha d'intervenir i investigar. A més, els malalts amb EHNA amb sobrepès i/o obesitat tenen una

major predisposició a desenvolupar una esteatohepatitis no alcohòlica (NASH) i un percentatge d'aquests cap a formes més greus d'hepatopatia. Per tot això, avui en dia, s'estan dissenyant diferents índexs per determinar la possible progressió de la malaltia cap a formes més greus. Un dels primers va ser el índex HAIR, establert per Dixon per tal d'establir aquells malalts amb EHNA i obesitat que poden evolucionar a formes més greus. El índex HAIR inclou la hipertensió arterial (HTA), RI i un valor elevat de alaninaminotransferasa (ALT). Es considera que un pacient presenta una alta probabilitat de desenvolupar NASH quan presenta un índex HAIR ≥ 2 . De totes maneres, no s'ha d'implicar a l'obesitat de manera aïllada, sinó en el context de la SM, la qual cosa fa encara més necessari un pla d'actuació per corregir els factors desencadenants. A partir d'aquest índex, s'han establert altres índexs on combinen diferents criteris clínics i analítics que serveixen, tant per identificar subjectes amb la malaltia com per identificar aquells on la malaltia pot progressar. Per això, es va pensar que seria interessant estudiar aquests possibles índexs amb la finalitat de poder oferir eines pràctiques als professionals per identificar aquests subjectes i facilitar la seva pràctica clínica habitual.

La SM, constituïda per la presència en un mateix subjecte d'una sèrie de factors, tals com l'obesitat, HTA, dislipèmia o intolerància a la glucosa està augmentant en els últims anys. Per definir la SM existeixen diversos criteris, els més utilitzats dels quals són els de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), els de l'Adult Treatment Panel III (ATPIII) del National Cholesterol Education Program (NCEP) i els de la Federació Internacional de la Diabetis (IDF). Els criteris de l'OMS requereixen que el pacient presenti alguna alteració

del metabolisme hidrocarbonat, bé sigui com a diabetis, tolerància anormal a la glucosa o RI. A tot això s'hi ha de sumar com a mínim, dos dels següents criteris: HTA ($>140/90$ mmHg), obesitat ($IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$), hipertrigliceridèmia ($\geq 150 \text{mg/dl}$) ó valors de lipoproteïnes d'alta densitat del colesterol (cHDL) (<35 mg/dl en homes i <40 mg/dl en dones) i microalbuminúria ($\geq 20 \text{ng/min}$). Aquesta definició dóna molta importància a les alteracions del metabolisme hidrocarbonat i a la RI com elements necessaris per al diagnòstic de la SM. Els criteris de l'ATP-III del NCEP es basen en la presència d'obesitat abdominal (>88 cm en les dones i > 102 cm en els homes), hipertrigliceridèmia ($\geq 150 \text{mg/dl}$), valors plasmàtics baixos de c-HDL ($<35 \text{mg/dl}$), HTA ($\geq 130/85$ mmHg) i glicèmia alterada en dejú ($\geq 110 \text{mg/dl}$). Com es pot observar, els criteris del NCEP ATP-III són més clínics i de més fàcil aplicació que els de l'OMS, però els resultats d'alguns estudis demostren que els criteris NCEP ATP-III sobreestimen la presència de la SM. D'altra banda els criteris de la NCEP ATP-III no es correlacionen amb els que s'utilitzen com element fonamental del diagnòstic de RI. Els criteris de l'IDF utilitzen com a criteri principal el perímetre abdominal (≥ 94 cm en el homes o ≥ 80 cm en les dones). Aquest criteri principal determina la RI i és imprescindible la seva presència a més de dos o més dels següents components, HTA ($\geq 130/85$ mmHg), glicèmia (≥ 100 mg/dl), c-HDL (<40 mg/dl homes i <50 mg/dl dones), i triglicèrids (>150 mg/dl). A causa de la importància que té la SM, i la discrepància entre els diversos models, es va pensar que podria ser de molta utilitat analitzar cadascun d'ells entre tots els subjectes, veure quin d'ells defineix millor la SM, quina concordança hi ha entre ells i la relació entre la SM i l'EHNA.

Fins a l'actualitat no s'ha portat a terme cap estudi d'aquestes característiques a l'Atenció Primària i en base poblacional en el nostre medi, per això, la seva realització podria tenir un impacte social, sanitari i econòmic molt important, ja que ens permetria estimar la presència real d'un problema de salut silent, amb conseqüències potencialment greus, però que en part, es poden evitar mitjançant una intervenció precoç. Aquestes característiques definitòries (alta prevalença i possibilitat d'intervenció precoç) fan de l'EHNA un problema de salut que hauria de ser abordat des de l'Atenció Primària però que sembla estar infravalorat i també infradiagnosticat. Aquest és el marc en el qual es va integrar el present projecte: estimar la prevalença i la quantificació de l'infradiagnòstic en la població general.

OBJECTIUS

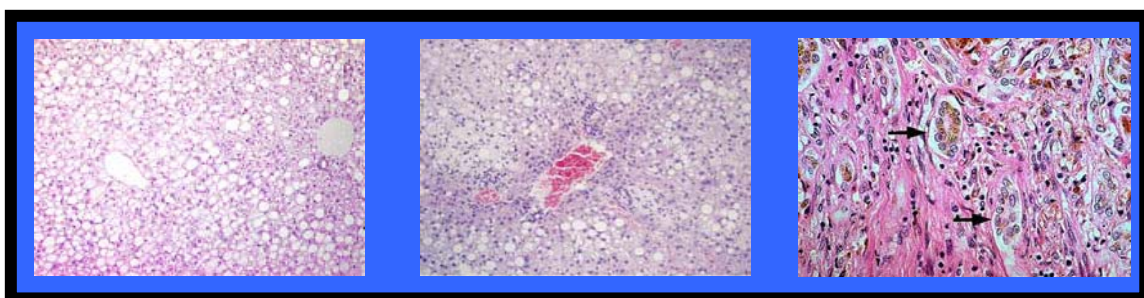
1. Conèixer la prevalença de l'esteatosi hepàtica no alcohòlica en subjectes adults de població general, mitjançant la realització d'una ecografia hepàtica.
2. Descriure les característiques associades d'aquests subjectes en base a : variables sociodemogràfiques, antecedents de malaltia hepàtica i factors de risc associats.
3. Influència del consum moderat d'alcohol sobre l'esteatosi hepàtica no alcohòlica.
4. Avaluar la influència de cada un dels components que formen la síndrome metabòlica i el risc de patir una esteatosi hepàtica no alcohòlica.
5. Identificar quins dels índexs existents que determinen la progressió de la malaltia diagnostiquen millor l'esteatosi hepàtica no alcohòlica i a la vegada, quins subjectes poden evolucionar a la cronicitat i els factors que afavoreixen la progressió.

PART TEÒRICA

1. ESTEATOSI HEPÀTICA NO ALCOHÒLICA

1.1. DEFINICIÓ

L'EHNA, també coneguda com fetge gras, és l'acumulació de vacuoles de greix en el citoplasma dels hepatòcits i es caracteritza per presentar unes lesions hepàtiques similars a les produïdes per l'alcohol en persones que no consumeixen quantitats tòxiques d'alcohol i que no presenten cap altre causa específica d'esteatosis (1-5). Aquesta terminologia fou introduïda per el Dr. Ludwig l'any 1980 (1) el qual la va definir com que “es tracta d'una síndrome clínica patològica que afecta bàsicament a persones obeses, dones diabètiques, que neguen el consum d'alcohol, però que presenten unes lesions hepàtiques similars a les produïdes per l'alcohol”. Aquestes engloben un ampli espectre de lesions que van des de l'esteatosis hepàtica simple a la esteatohepatitis amb canvis necroinflamatoris i/o un grau variable de fibrosi i finalment, a una cirrosi hepàtica i, inclús, a l'hepatocarcinoma (6). Figura 1.



1a

1b

1c

Figura 1. Evolució morfològica de les diferents lesions de l'EHNA.
1a. Esteatosis simple.
1b. Esteatohepatitis amb un grau variable de fibrosi.
1c. Cirrosi hepàtica.

1.2. PREVALENÇA

La prevalença de l'EHNA no és ben coneguda i probablement està infravalorada donat que una part dels pacients estan asimptomàtics, presenten alteracions biològiques discretes, a l'absència de marcadors serològics concrets i a la necessitat de la pràctica d'una biòpsia hepàtica per al diagnòstic definitiu. De manera que, entre els estudis publicats fins el moment, existeixen defectes metodològics rellevants que introdueixen biaixos significatius, per una banda, per enfocar-se a grups seleccionats de pacients, en general subpoblacions hospitalàries d'obesos, diabètics, etc, i per l'altra, per utilitzar tècniques diagnòstiques d'imatge, en especial l'ecografia, que poden resultar adequades per al cribatge d'esteatosi però no per determinar el grau de lesió hepatocel·lular ni la presència de fibrosi.

Malgrat tot, el diagnòstic d'aquesta malaltia és cada vegada més freqüent, degut al major interès que hi ha vers aquesta malaltia i a la prevalença cada vegada més gran d'obesitat entre la població occidental que ja es manifesta des de l'adolescència (7). D'aquesta manera, i tal i com es va descriure, es considerava que l'EHNA era una malaltia que afectava fonamentalment a dones de mitjana edat, obeses i moltes d'elles diabètiques, actualment s'ha comprovat que afecta per igual als dos ambdós sexes i que pot afectar a subjectes més joves inclús a partir de l'adolescència. Per tot això, avui en dia es pot considerar l'EHNA com la causa d'hepatopatia crònica més freqüent en tot el món (8). I a més, tal i com s'ha descrit, la prevalença està augmentant de forma exponencial a tots els països (9). La prevalença de l'EHNA varia en funció de la població estudiada i del criteri diagnòstic que s'ha utilitzat (10-12).

Els estudis poblacionals determinen millor la prevalença de l'EHNA en comparació als estudis basats en sèries de necròpsies, hospitalàries o en estudis basats exclusivament en pacients obesos (7,8,13-48). En la taula 1 es resumeixen els diversos estudis i el mètode diagnòstic per conèixer la prevalença d'EHNA i NASH.

Taula 1. Prevalença d'EHNA i esteatohepatitis (NASH) segons els diferents tipus d'estudis.

Autor (any)	Disseny	Mètode diagnòstic	País	Prev. EHNA (%)	Prev NASH (%)
Nomura (1988)	Poblacional	Ecografia	Japó	14,00	ND
El-Hassan (1992)	Ambulatori	Ecografia, TAC	Aràbia Saudi	10,00	ND
Tominaga (1995)	Examen salut	Ecografia	Japó	3 (nens)	ND
Franzese (1997)	Ambulatori	Ecografia	Itàlia	53 (nens obes)	ND
Lonardo (1997)	Ambulatori	Ecografia	Itàlia	20,00	ND
Araujo (1998)	Ambulatori	Ecografia	Brasil	33,50	ND
Bellentani (2000)	Poblacional	Ecografia	Itàlia	16 (sobrepès) 76 (Obesos)	ND
Omagari (2002)	Ambulatori	Ecografia	Japó	9,00	ND
Bedogni (2005)	Poblacional	Ecografia	Itàlia	23,00	ND
Fan (2005)	Poblacional	Ecografia	Xina	15,00	ND
Jimba (2005)	Examen salut	Ecografia	Japó	29,00	ND
Hamaguchi /2995)	Examen salut	Ecografia	Japó	18,00	ND
Park (2006)	Examen salut	Ecografia	Corea Sud	16,00	ND
Chen (2006)	Poblacional	Ecografia	Xina	11,50	ND
Zelber-Sagi (2006)	Poblacional	Ecografia	Israel	30,00	ND
Radu (2008)	Hospital	Ecografia	Romania	20,00	ND
Browning (2004)	Poblacional	Ressonància	USA	31,00	ND
Patt (2003)	Examen salut	Transaminases	USA	14 - 21	ND
Clark (2003)	Poblacional	Transaminases	USA	5,40	ND
Ruhl (2003)	Poblacional	Transaminases	USA	2,80	ND
De Lusong (2008)	Poblacional	Transas + eco	Filipines	12,20	ND
Hultcrantz (1986)	Hospital	Biòpsia	Suècia	39,00	ND
Lee (1989)	Hospital	Biòpsia	USA	ND	9,00
Nonomura (1992)	Hospital	Biòpsia	Japó	ND	1,00
Byron (1996)	Hospital	Biòpsia	USA	ND	11,00
Daniel (1999)	Hospital	Biòpsia	USA	51,00	32,00
Berasain (2000)	Hospital	Biòpsia	Espanya	ND	16,00
Lee (2007)	Hospital	Biòpsia	Corea	51,40	2,20
Hilden (1977)	Necròpsia	Histologia	Suècia	24,00	ND
Ground (1982)	Necròpsia	Histologia	USA	16,00	ND
Wanless (1990)	Necròpsia	Histologia	Canada	29,00	6,00
Schwimmer (2006)	Necròpsia	Histologia	USA	9,6 (nens) 38 (obesos)	3,00
Luyck (1998)	C. Bariàtrica	Biòpsia	Bèlgica	74,00	ND
Silverman (1990)	C. Bariàtrica	Biòpsia	USA	86,00	36,00
Dixon (2001)	C. Bariàtrica	Biòpsia	Austràlia	71,00	25,00
Beymer (2003)	C. Bariàtrica	Biòpsia	USA	85,00	33,00
Spaulding (2003)	C. Bariàtrica	Biòpsia	USA	88,00	56,00
Mathurin (2006)	C. Bariàtrica	Biòpsia	França	ND	14,40

ND: No determinat. Referències 2,8,13-48.

Així, i segons els diferents estudis epidemiològics poblacionals practicats, la prevalença a occident se situa entre el 20 i el 30% de la població i en dades basades en necròpsies de la població general s'estima que entre el 2 i el 3% compleixen criteris de NASH. Per contra, en els països orientals on la malaltia era poc freqüent, cada vegada hi ha més estudis que demostren un augment de la seva prevalença, el que demostra un canvi en les seves costums tornant-se aquestes societats cada vegada més occidentalitzades (canvi en els hàbits dietètics, menor activitat física i un increment de l'obesitat). La prevalença d'EHNA en l'edat infantil no és del tot coneguda si bé, es calcula que entre un 2,6 i 9,6% de la població infantil tenen EHNA i que aquest percentatge augmenta fins el 38-53% entre els nens obesos.

La dificultat de la determinació de la prevalença de l'EHNA depèn del mètode emprat per la seva determinació. La majoria d'aquests estudis s'han fet mitjançant la pràctica d'una ecografia abdominal (7,13-26), la qual és capaç de detectar l'esteatosis de grau moderat o sever amb una alta sensibilitat i especificitat sempre que el greix acumulat en el fetge superi el 33% del seu volum. Per salvar aquesta dificultat s'estan utilitzant altres tècniques més sensibles, com ara la tomografia axial computaritzada (TAC) (14) o la ressonància magnètica simple o amb espectroscòpia (28) però aquestes són difícils d'aplicar en estudis poblacionals i a més tenen un cost econòmic molt alt. La millor prova per fer el diagnòstic continua essent la biòpsia hepàtica, però en estudis de tipus poblacionals no són factibles per problemes ètics, donat que la majoria dels pacients estan asimptomàtics, i també per problema de despeses econòmiques. Per altra banda, en amplis estudis poblacionals on la prevalença d'esteatosis és alta, més de la meitat dels subjectes presenten

valors normals de les transaminases, el que suggereix que aquells estudis on analitzen la prevalença d'EHNA segons els valors de les transaminases poden subestimar-la (49).

Actualment, l'EHNA es considera la causa més freqüent d'hipertransaminasemia persistent (8,35,50-53) i de cirrosi criptogènica (50,51,54-57), al menys entre els adults nord-americans. El problema radica en com determinar la prevalença d'aquesta malaltia on habitualment es troba asimptomàtica i el mètode diagnòstic de referència és histològic. Els investigadors han tractat de solucionar aquest problema amb mètodes d'aproximació diferents, o bé basant-se en enquestes epidemiològiques de salut en població general, o bé, sobre dades conegudes de prevalença de certs processos clínics associats a l'EHNA.

Exemple del primer mètode és l'estudi de Ruhl i Everhart (30) sobre l'etiologia i prevalença de l'elevació persistent de transaminases (ALT > 43 U/l) basat en les dades de l'enquesta epidemiològica National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), portada a terme entre 1988 i 1994. Després de rebutjar els subjectes amb un consum elevat d'alcohol, amb serologia positiva pel virus de l'hepatitis B i C, augment de l'índex de saturació de la transferrina o una història de diabetis, varen tenir una prevalença del 2,8%. En el anàlisi multivariant varen observar una correlació positiva amb l'adipositat central i la insulinèmia. No obstant, autors italians han objectivat una prevalença superior en donants voluntaris de sang (58). Els motius poden ser diversos (59). L'anàlisi enzimàtic en l'estudi nord-americà es va realitzar en una mostra de sang congelada que pot subestimar la seva taxa sanguínia; el punt

de tall d'anormalitat de l'ALT és superior al recomanat, i considerar aquesta enzima com a únic marcador de malaltia hepàtica subjacent és insuficient. A més, excloent a subjectes diabètics, grup poblacional en el qual l'associació amb EHNA és alta. En qualsevol cas, si la prevalença d'EHNA amb elevació de les transaminases en la població nord-americana fóra del 2,8% ja, per exemple, duplicaria la d'hepatitis crònica pel virus C amb una prevalença en el 2002 de l'1,3% (60). Clark et al (8,52) amb dades de la mateixa enquesta però amb diferent punt de tall de les transaminases, ALT > 40 i/o aspartataminotransferasa (AST) > 37 u/l en homes i ALT i/o AST > 31 U/l en dones, varen observar un 8 % amb elevació asimptomàtica d'aminotransferases i solament un 31 % d'ells amb una causa identificable (alcohol, hepatitis vírica i hemocromatosis), principalment. Aquesta elevació és va associar de manera significativa amb un major IMC, perímetre de la cintura, augment dels triglicèrids i insulinèmia en dejú en els dos sexes. En les dones es va associar a més, amb l'existència de diabetis tipus 2 i HTA. Si aquesta aproximació és correcta, al voltant de 15 milions de nord-americans patirien EHNA amb elevació d'aminotransferases.

Angulo (61), aplica el segon mètode, això és, la seva estimació a partir de les prevalences conegudes d'obesitat i de diabetis tipus 2 en la població general. En els Estats Units l'obesitat afectava al 22,5 % dels subjectes adults al final del segle passat (62). S'observa esteatosi en dos terços de la població obesa, amb independència de l'estat glicèmic (41), i en més del 90% dels obesos mòrbids (44). La NASH afecta el voltant del 3 % de la població sense sobrepès, al 19 % de la població obesa i quasi la meitat dels obesos mòrbids (41,44). Per això, i en base a la població nord-americana en l'any 2000, aquest autor (61)

estima que uns 30,1 milions d'obesos adults tindran esteatosi i d'aquests 8,6 milions presentaran NASH amb independència de l'estat glicèmic. A més, la diabetis tipus 2 afectava al 7,8% de la població nord-americana adulta al final del segle (63) i cap del 50% dels diabètics (64), és a dir, 7,8 milions de subjectes (61) patirien una EHNA amb independència del seu IMC.

En base a aquestes dades, els experts han estimat que entre el 16-24% de la població adulta patiria EHNA i el 2-3 % NASH (5,51,65) en l'última dècada del segle passat i en els països occidentals. Actualment, i tal com s'ha dit, les xifres són més altes si tenim en compte el creixent augment tant de l'obesitat com de la diabetis tipus 2 en aquests països (66-68). En els Estats Units la prevalença de l'obesitat en els adults va augmentar des de el 15 al 25% en dones i des del 10 al 20% en homes en el període 1961-1991 (69), va augmentar al 22,5% a principis dels anys noranta (62), al 30,5% al final d'aquesta dècada (70), i s'estima que arribarà al 40% a l'any 2025 (67). Tanmateix, l'obesitat central ha passat del 13 al 38% en els homes i del 19 al 60% en les dones des de l'inici de la dècada dels seixanta fins al final del segle passat, respectivament, en el mateix país (71). La diabetis tipus 2 ha augmentat un 26% en els Estats Units en l'última dècada, passant d'una prevalença del 5 al 7% en la població general (72). Tot això indica que en l'actualitat l'EHNA és l'hepatopatia més freqüent en els països industrialitzats (5,35,51,73) i que en un futur no gaire llunyà serà el principal problema de salut que atendran els hepatòlegs d'aquests països (74). A més, el problema encara pot ser més gran si tenim en compte l'extraordinari increment de l'EHNA en la població infantil (75,76).

Demogràficament les sèries publicades fins el 1990 la majoria dels pacients eren dones, amb un 65-83% dels casos (1,32,76-79), però en les més recents, encara que en alguna sèrie persisteix aquesta majoria (80-82), la tendència és a igualar-se (4,83) o en algunes predominen els homes (2,84-86). La hipòtesi que les hormones femenines podrien resultar protectores en front el fetge gras es fonamenta que l'EHNA és dues vegades més freqüent en dones postmenopàusiques que en premenopàusiques i que, entre les primeres, aquelles que reben tractament hormonal substitutiu tenen un risc menor de patir la malaltia que aquelles que no el reben (51). L'EHNA s'ha documentat en tots els grups d'edat, encara que la major proporció en el moment del diagnòstic se situa en la quinta dècada de la vida. No obstant, és de particular interès la incidència creixent en població infantil (76), en coherència amb l'increment tant de l'obesitat com de la diabetis tipus 2 en aquest grup d'edat (87). Dos sèries de 12 (88) i 36 (89) casos, amb edat mitja de 12 a 14 anys, mostren un predomini pel sexe masculí (58-67%), un percentatge d'obesos del 83-100% i de diabètics del 0-11%. El 60 % dels adolescents amb elevació de les transaminases tenen sobrepès (90), i s'estima que un de cada quatre adolescents obesos i al voltant del 2% de tots els adolescents (5) pateixen EHNA. Aquesta evolució demogràfica ha motivat que el perfil epidemiològic típic descrit originalment per Ludwig et al (1), és a dir, dona en la quinta o sexta dècada de la vida, amb un important sobrepès i alteracions metabòliques associades, com la diabetis mellitus tipus 2 i la dislipèmia s'ha de ampliar (2,51).

Quant a les ètnies, s'ha indicat una major prevalença en caucàsics i hispans (28,56,91) i menor en afroamericans (28,92). No obstant aquestes xifres són

controvertides (51), ja que poden reflectir un biaix per l'ús de diferents patrons de referència. Així, en els estudis del grup de Clark (8,51,52) sobre les dades de la NHANES III, després d'ajustar per edat i IMC, tant els subjectes de raça negra no hispans com els descendents de mexicans tenien major probabilitat de desenvolupar EHNA (el 8,1% i el 14,9%, respectivament) que els subjectes de raça blanca no hispans (7,1%; $p < 0.001$).

És freqüent l'agrupament familiar tant de l'obesitat (93) com de la diabetis (94), per motius tant genètics com ambientals. Per això no ha de sorprendre cert agrupament familiar de l'EHNA, incloent casos de NASH i cirrosi (95,96). En una sèrie de 90 pacients amb NASH, el 18% tenia un familiar de primer grau afectat (96). Encara que en l'EHNA s'han definit certes alteracions genètiques (97), no s'ha trobat cap patró hereditari concret, sinó solament la coincidència de factors de risc (98).

1.3. ETIOLOGIA

Les causes que provoquen l'EHNA són múltiples i es classifiquen com a primàries i secundàries. Les primàries, que són les més importants, es relacionen amb els factors que provoquen augment de la RI, com ara, l'obesitat, diabetis, dislipèmia i HTA i les secundàries menys freqüents estan relacionades principalment amb el consum de certs fàrmacs, trastorns metabòlics, trastorns nutricionals, i l'exposició a certs tòxics (99). En la pràctica clínica la majoria dels pacients amb EHNA presenten obesitat, diabetis tipus 2 o dislipèmia com a factor etiològic, essent freqüent l'associació de diversos d'aquests factors (100).

A la taula 2 s'exposa un llistat de les diferents etiologies associades a l'EHNA.

Taula 2. Classificació de l'EHNA

Causas primàries:	Resistència a la insulina, obesitat, diabetis tipus 2, dislipèmia, i hipertensió arterial .
Causas Secundàries:	
Fàrmacs:	Amiodarona, aminosalicilats, corticoides, diltiazem, estrògens, L-asparginasa, maleat perhexilina, metrotexat, naproxè, nicardipino, nifedipino, nutrició parenteral total, oxacil·lina, sulfasalazina, tamoxifè, tetraciclina, valproat, vitamina A, zidovudina.
Trastorns metabòlics:	Abetalipoproteinèmia, lipodistròfia, hipopituitarisme, malaltia de Weber-Christian, síndrome de Reye.
Nutricionals:	Cirurgia de l'obesitat mòrbida, desnutrició, pèrdua ràpida de pes.
Tòxics:	Tòxics industrials (petroquímica, fosforats), toxines procedents de bolets.

1.4. PATOGÈNIA

Els mecanismes que condueixen al desenvolupament de l'EHNA i, posteriorment, a l'aparició dels fenòmens inflamatoris solament es coneixen de forma parcial, encara que semblen multifactorials. El seu origen i evolució són el resultat de diversos esdeveniments epigenètics, en especial dietètics i d'estil de vida, que incideixen en un context genètic adequat per produir múltiples alteracions metabòliques i immunològiques. La teoria patogenètica més acceptada és la del doble impacte proposada per Day i James el 1998 (101).

Inicialment, es produeix un increment dels àcids grassos en el sèrum a causa d'una alliberació d'aquests del teixit adipós i a un augment de la RI. Posteriorment, es produeix un excessiu aport d'àcids grassos al teixit hepàtic que excedeix les necessitats fisiològiques. Aquest seria el primer impacte en el

desenvolupament de la malaltia hepàtica per depòsit de greix. Més endavant, es produeixen fenòmens de peroxidació lipídica, generació de grans quantitats de radicals lliures d'oxigen, alliberació de citoquines i adipocines i, finalment, fibrosi hepàtica (101,102).

En la figura 2 es mostra de forma esquemàtica la teoria del doble impacte.

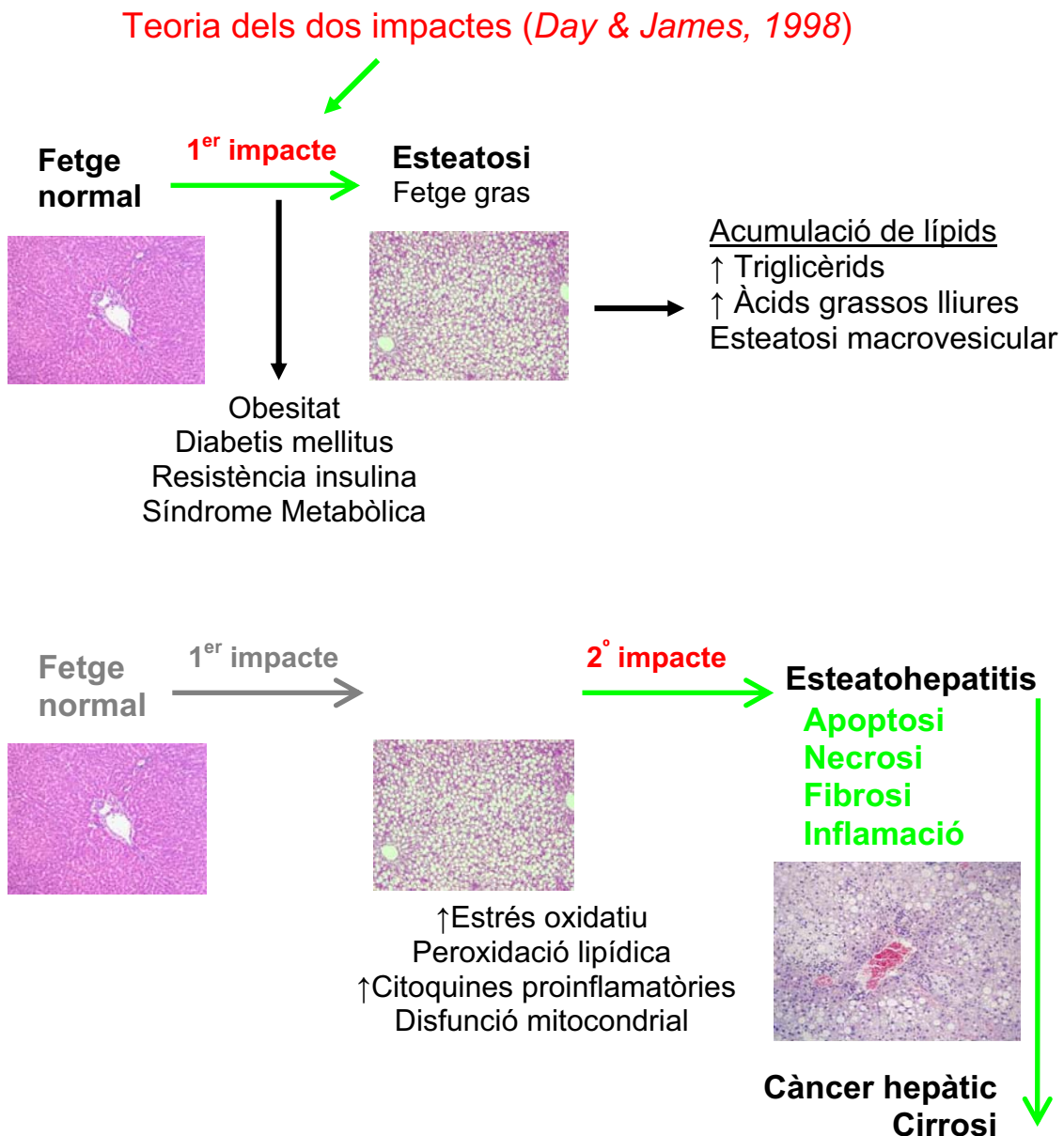


Figura 2: Teoria patogènica del doble impacte en l'EHNA

1.4.1. Resistència a la insulina

La insulina desenvolupa un paper clau en la regulació energètica tant en el hepatòcit com en el múscle esquelètic i els adipòcits. La RI és el factor patogenètic més constant en els pacients amb una malaltia hepàtica per depòsit de greix (103). Aquesta es produeix per una sèrie d'alteracions moleculars complexes que probablement estan influenciades tant per polimorfismes genètics com per factors ambientals i nutricionals com el sedentarisme i l'obesitat. En els subjectes amb obesitat visceral, es produeix un estat inflamatori de baix grau que facilita l'aparició d'una RI intervingut per un augment de l'expressió hepàtica de supressors de la senyalització de les citoquines. Un cop que es produeix la RI, es provoquen múltiples alteracions metabòliques que condueixen a un increment de l'esteatosi hepàtica, tancant un cercle viciós esteatosi-resistència a la insulina-esteatosi, en què la causa primària és difícil d'identificar. En qualsevol cas, la RI condueix en l'adipòcit a una alliberació de la inhibició de la lipoproteïna lipasa que augmenta el pool circulant d'àcids grassos lliures, en el múscle esquelètic disminueix la captació de glucosa, i en l'hepatòcit inhibeix la glicogenòlisis i la gluconeogènesi. A més disminueix la síntesi de l'apolipoproteïna B-100, component de les VLDL, amb el qual disminueix l'alliberació de triglicèrids fora de l'hepatòcit. Per altre banda, tant la hiperinsulinèmia com la hiperglicèmia, estimulen la lipogènesi de novo, ja que regulen a l'alça alguns factors de transcripció lipogènica. L'acumulació de triglicèrids també contribueix a l'increment de la RI. A més dels factors descrits, en el desenvolupament de l'esteatosi també s'han implicat: a) factors ambientals, entre els més constants es troba l'excessiva ingestió de greixos i carbohidrats; b) factors genètics; c) la hiperleptinèmia i la resistència a la

leptina; d) l'increment en la producció de factor de necròsi tumoral alfa (TNF- α) per part dels adipòcits i e) la disfunció de l'eix hipotàlam-hipofisari-adrenal caracteritzat per un increment en l'excreció urinària de cortisol i una reducció de la supressió del cortisol per la dexametasona (104).

1.4.2. Desenvolupament de l'EHNA

L'esteatosi es produeix com a conseqüència de l'acumulació de lípids en el citoplasma dels hepatòcits, fonamentalment triglicèrids encara que també es dipositen àcids grassos lliures, colesterol, esfingolípid i fosfolípids. La localització i el tipus de lípid dipositat és clau en la patogènia de la malaltia hepàtica per dipòsit de greix (105). Així, l'acumulació de triglicèrids té un efecte protector en disminuir la lipotoxicitat d'aquets en altres cèl·lules i és una forma de dipòsit menys agressiva per a l'organisme que altres lípids. Per altra banda, els àcids grassos lliures són potencialment tòxics en cèl·lules no adipocitàries perquè poden induir la regulació a l'alça de receptors implicats en l'apoptosi, són capaços d'incrementar la permeabilitat de la membrana mitocondrial i poden induir estrès del retícul endoplàsmic.

1.4.3. Desenvolupament i evolució de NASH

Donat que existeix un excés d'àcids grassos lliures i que tant l'esterificació a triglicèrids com la síntesi d'apolipoproteïnes és poc eficient en presència de RI, aquests àcids grassos són oxidats per la producció d'energia mitjançant les següents rutes metabòliques: a) betaoxidació mitocondrial, ruta convencional en la qual s'ha observat una disminució de l'activitat dels complexos I a IV de la cadena respiratòria mitocondrial (106,107). En qualsevol cas, aquesta via

metabòlica es veu saturada i s'incrementa l'oxidació per les dues vies metabòliques alternatives, l'oxidació microsomal i la peroxisomal. b) Oxidació microsomal. L'excés d'àcids grassos lliures produeix una sobreexpressió dels citocroms P450 2E1 i 3A4, incrementant-se la capacitat oxidativa d'aquesta via. c) Per últim, es produeix un increment de l'oxidació peroxisomal, que a més de induir substàncies reactives a l'oxigen, genera grans quantitats de derivats de l'àcid dicarboxílic per la regulació a l'alça de les peroxisomes gamma (PPAR- γ). La generació de substàncies reactives a l'oxigen satura els sistemes antioxidants fisiològics, activa les cinases redox sensibles i s'incrementa l'activitat del IKK, que indueix al NF- κ B. Posteriorment, es generen citocines proinflamatòries (TNF- α , IL-8) i se sintetitzen molècules d'adhesió que incrementen la quimiotaxis neutrofilica (108). Però, a més, existeixen altres mecanismes implicats en el desenvolupament de la malaltia hepàtica per dipòsit de greix entre els quals s'inclouen: l'estrès del retícul endoplàsmic, la potencial disfunció de les cèl·lules de Kupffer, el sobrecreixement bacterià (109), els nivells elevats de la proteïna d'unió a la lipoproteïna (110) i l'activació dels receptors CB1 és capaç d'induir lipogènesi de novo i incrementar la fibrogènesi. L'increment dels dipòsits hepàtics de ferro i la depleció d'antioxidants també s'han involucrat en la patogènia d'aquesta malaltia.

1.4.4. Paper de las adipocines

El teixit adipós és un òrgan amb funcions neuroendocrines i immunoreguladores que difereixen en funció del tipus de teixit adipós: visceral o perifèric. Algunes adipocines tenen un mecanisme autocrí o paraocrí i altres passen a la circulació sistèmica, actuant a distància. Entre elles destaquen

l'adiponectina, la leptina, la resistina, la IL-6, i el TNF- α (111), encara que també es produeixen quantitats significatives d'angiotensina, noradrenalina i inhibidor de l'activador del plasminogen (PAI-1). L'adiponectina exerceix un efecte antiinflamatori en inhibir la síntesi i l'alliberació del TNF- α a nivell macrofàgic i té efectes antiateroscleròtics directes. En obesos, s'ha demostrat una relació inversa entre la EHNA i els nivells sèrics d'adiponectina. La disminució en l'expressió del receptor de tipus II en teixit hepàtic s'associa al desenvolupament de NASH, en aquest cas, s'explicaria el fet que pacients amb nivells similars d'adiponectina en sèrum presenten un major grau de lesió hepàtica (112). El desequilibri TNF- α /adiponectina que s'observa en els subjectes obesos pot ser un dels elements patogènics clau (113). La leptina redueix els nivells intracel·lulars de lípids en el múscle esquelètic, fetge i cèl·lules β pancreàtiques, millorant la sensibilitat a la insulina. Els nivells de leptina guarden una relació directa amb el grau d'esteatosi, encara que és incapaç de compensar el problema, el que ha portat a proposar una teoria de la resistència a la leptina. Probablement la leptina té un paper permissiu en el desenvolupament de fibrosi hepàtica. En els pacients amb NASH i un grau avançat de fibrosi hepàtica, s'ha demostrat una sobreexpressió del receptor de la leptina en teixit hepàtic, al contrari que els subjectes amb esteatosi sense fibrosi (114). Aquest fet permetria explicar l'absència de correlació entre els nivells de leptina i el grau de fibrosi en pacients amb NASH. Altres molècules segregades per el teixit adipós com el TNF- α , la interleucina 6, l'angiotensina, la resistina, la visfatina, la noradrenalina i l'inhibidor de l'activador del plasminogen-1, poden estar implicats en la patogènia de la malaltia hepàtica per dipòsit de greix. Les concentracions de IL-6 es correlacionen amb el pes i

la RI en obesos. La resistina és un altre adipocina implicada en la RI en models murins d'obesitat, però el seu paper en l'èsser humà és més discutible. Malgrat això dades recents demostren que la hiperresistinèmia pot estar involucrada en el desenvolupament de l'EHNA (115). S'han descrit noves adipocines com la visfatina, l'adipsina o ladelina dels quals el seu significat patogènic està en avaluació.

1.4.5. Factors genètics en la malaltia hepàtica per dipòsit de greix

És probable que a més dels factors nutricionals i ambientals, alguns factors genètics intervinguin en la patogènia d'aquesta malaltia i/o contribueixin a la progressió de la mateixa. No es coneixen encara quins són els gens responsables d'aquesta suposada predisposició genètica, encara que s'han proposat a nombrosos candidats entre els quals s'inclouen alguns gens lligats al desenvolupament de diabetis mellitus, a l'acumulació de triglicèrids, a l'oxidació dels àcids grassos o a l'estrès oxidatiu. Entre ells destaquen el polimorfisme 493G/T en el promotor del gen de la MTTP (microsomal triglyceride transfer protein) i la inactivació del gen PEMT (phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase) (116).

1.4.6. Desenvolupament de fibrosi

A l'igual que en altres malalties hepàtiques cròniques, la patogènia exacta de la fibrosi es desconeix en els pacients amb NASH. La fibrosi és el resultat d'un dipòsit excessiu de proteïnes de la matriu extracel·lular en el teixit hepàtic en resposta a múltiples agressions. Probablement, l'activació de les cèl·lules estelades hepàtiques depèn d'una complexa interacció entre nombrosos

factors, entre els que s'inclouen les substàncies reactives a l'oxigen, les citocines i els productes derivats dels hepatòcits lesionats (117).

1.5. MANIFESTACIONS CLÍNiques I DIAGNÒSTIC

1.5.1. Manifestacions clíniques

La majoria dels pacients amb EHNA estan asimptomàtics i el diagnòstic se'ls realitza per presentar una elevació de les transaminases, especialment de l'ALT en el curs d'un examen de salut o bé durant l'estudi d'alguna altra manifestació de la SM. També es pot sospitar el diagnòstic per la troballa casual d'una hepatomegàlia o d'una prova d'imatge practicada per algun altre motiu amb canvis suggestius d'esteatosi (8), si bé, el diagnòstic definitiu hauria de confirmar-se mitjançant la pràctica d'una biòpsia hepàtica. La biòpsia hepàtica és una prova que pot presentar un cert risc i en aquests moments s'està investigant la introducció de mètodes no invasius que permetin efectuar el diagnòstic sense la necessitat de la biòpsia o bé delimitar els casos en què sigui necessària aquesta exploració (118).

La història clínica i les determinacions analítiques serveixen per descartar una malaltia hepàtica d'una altra etiologia i per corroborar el diagnòstic d'EHNA. S'ha de descartar de manera molt curosa el consum excessiu d'alcohol. Per això, és necessari l'interrogatori al pacient i als seus familiars, així com valorar algunes proves analítiques com ara el volum corpuscular mig dels hematies o el quocient AST/ALT. Encara que el límit del consum d'alcohol no estigui ben establert, es podria considerar com a no responsable de la malaltia una ingesta de fins a 20 g/dia en les dones i de 30 g/dia en els homes (61). També és

necessari determinar els marcadors virals, l'antigen de superfície del virus de l'hepatitis B i anticossos anti hepatitis C, els anticossos antitissulars, metabolisme del coure, metabolisme del ferro, alfa-1-antitripsina, anticossos antiendomisi, funció tiroïdal i descartar la ingesta de fàrmacs hepatotòxics. En aquest sentit, és important destacar que les estatines, molt emprades pel tractament de la hipercolesterolemia, produeixen amb freqüència alteracions de les proves de funció hepàtica (119), el que també pot succeir amb els antidiabètics de la família de les tiazolidindiones.

1.5.2. Determinacions analítiques

En relació amb les determinacions analítiques, els pacients presenten una moderada elevació de les transaminases (120,121), essent el quocient ALT/AST superior a 1. Aquesta pot ser l'única alteració biològica, encara que també solen presentar una moderada elevació de la GGT i de la fosfatasa alcalina (122). La resta de las proves de funció hepàtica són normals, excepte quan la malaltia és en fase de cirrosis, en què hi pot haver un augment de la bilirubina i un descens de l'albumina, protrombina i plaquetes. Aproximadament la meitat dels pacients amb EHNA presenten una ferritina sèrica elevada amb una saturació de la transferrina normal. També s'ha descrit una major prevalença de heterozigots per el gen de l'hemocromatosi (123). També és freqüent que els pacients amb EHNA presenten títols baixos d'anticossos antitissulars. Altres alteracions biològiques en els pacients amb EHNA estan relacionades amb el factor etiològic. Així és freqüent trobar una elevació dels lípids sèrics, especialment dels triglicèrids, una hiperglicèmia i un augment de

la RI. Per tant, s'han de determinar el perfil lipídic, la glicèmia basal i la hemoglobina glicosilada.

1.5.3. Proves d'imatge

Un cop establert el diagnòstic de sospita per la clínica i l'analítica, s'ha de completar l'estudi mitjançant una prova d'imatge com l'ecografia, i en algunes ocasions és necessari completar l'estudi amb la (TAC) o la ressonància nuclear magnètica (RNM), especialment en mitjans especialitzats. A l'ecografia s'observa un fetge amb un augment de l'ecogenicitat que tradueix el dipòsit de greix (124). És una tècnica molt sensible però poc específica. Comparant l'ecogenicitat del parènquima hepàtic amb la d'altres estructures veïnes, com la vesícula biliar o el ronyó, pot efectuar-se una estimació semiquantitativa del grau d'esteatosi. La utilitat de l'ecografia disminueix en els casos en els quals l'esteatosi és inferior al 30% (125) o quan existeix una obesitat mòrbida (126). Per altra banda, tampoc és útil per diferenciar la presència d'esteatosi simple amb la presència d'esteatohepatitis (127). La TAC mostra una atenuació del parènquima hepàtic, essent una tècnica sensible per a la seva detecció. No obstant, no permet distingir l'esteatosi simple de l'esteatohepatitis i la seva sensibilitat també disminueix en els casos d'esteatosi lleu. La TAC tampoc proporciona informació sobre el grau de fibrosi, excepte en la fase de cirrosi quan existeixen signes de hipertensió portal (128,129). La RNM és una tècnica una mica més sensible que la TAC per la detecció d'esteatosi, encara que té les mateixes limitacions (130). Tal vegada pot tenir utilitat en els casos d'esteatosi focal per al diagnòstic diferencial entre un àrea lliure d'esteatosi i un tumor hepàtic. En resum, totes les proves d'imatge són sensibles per al

diagnòstic d'esteatosis, encara que cap d'elles permet establir si existeix una esteatohepatitis i l'estat evolutiu de la malaltia. Tenint en compte el cost/benefici, l'ecografia seria la tècnica recomanada en l'estudi d'aquests pacients (124).

La tècnica no invasiva que permet efectuar una aproximació més fidel al grau de fibrosi és, en l'actualitat, l'elastografia transitòria (131). Els primers estudis efectuats en pacients amb hepatitis C han demostrat valors de l'àrea per sota la corba ROC (Receiver Operating Characteristic) (AUROC) per definir els estadis F1 a F4 propers a 1. Valors d'elasticitat de 10kPa o superiors mostraren una sensibilitat del 88% i una especificitat del 72% per al diagnòstic de fibrosi significativa. En aquest estudi es va observar una bona resolució de la tècnica en pacients amb IMC>40 (132). Més recentment, s'ha suggerit que l'elastografia mitjançant RM seria una bona tècnica per determinar la intensitat de la fibrosi hepàtica, mostren una bona correlació entre l'elasticitat hepàtica i el grau de fibrosi (133).

1.5.4. Estudi histològic

El diagnòstic de certesa de l'EHNA i la progressió de la mateixa és mitjançant la biòpsia hepàtica. La biòpsia serveix per establir la gravetat de les lesions. Així en l'EHNA es poden observar el mateix espectre de lesions que en l'hepatopatia alcohòlica, des de l'esteatosis simple a la cirrosi (134). L'esteatosis es fonamentalment macrovacuolar i la seva intensitat és molt variable, des de lleugera afectant únicament a la regió perivenular fins pràcticament massiva. En la fase de cirrosi l'esteatosis pot ser mínima. Els cossos hialins de Mallory no són un requisit per al diagnòstic però es presenten amb molta freqüència.

També pot observar-se degeneració glucogènica dels nuclis. En els infiltrats inflamatoris predominen els neutròfils, encara que també poden existir limfòcits i macròfags. Una tinció positiva per al ferro s'observa amb una freqüència variable segons les sèries. La fibrosi pericel·lular, perisinusoidal o periportal s'observa en un 40-80% de pacients amb esteatohepatitis. La fibrosi és més marcada en la regió pericentral i oscil·la entre septes fins al voltant de la vena centrolobulillar o als voltants de grups d'hepatòcits a septes gruixuts i ponts de fibrosi que distorsionen l'arquitectura hepàtica. En algunes sèries entre el 7 i el 16% dels pacients amb EHNA tenen una cirrosi en la biòpsia inicial. En la fase de cirrosi tant l'esteatosi com els canvis inflamatoris poden haver desaparegut, de manera que és difícil establir el diagnòstic etiològic.

En aquest sentit, s'ha proposat una classificació de l'EHNA (taula 3) d'acord amb les lesions histològiques i que és acceptada per la majoria dels autors. L'esteatosi es classifica en tres graus segons afecti a un 33%, entre el 33 i el 66% o més del 66% dels hepatòcits, respectivament. Quan a l'esteatohepatitis, el sistema de puntuació estableix l'activitat segons la intensitat del dany hepàtic i de la inflamació i l'estadi segons la intensitat de la fibrosi (135,136). L'esteatohepatitis grau I o lleu presenta esteatosi, i degeneració hidròpica ocasional dels hepatòcits i lleugera inflamació lobulillar o portal. El grau II o moderat es caracteritza per esteatosi més marcada, degeneració hidròpica evident i infiltrats inflamatoris més intensos que el grau I. L'esteatohepatitis grau III o intensa presenta esteatosi important, degeneració hidròpica i inflamació tant lobulillar com portal. En relació amb la fibrosi l'estadi I inclouria la fibrosi perisinusoidal especialment centrolobulillar, l'estadi II fibrosi

perisinusoidal i portal, l'estadi III igual que l'anterior mes ponts de fibrosi i l'estadi IV cirrosi.

Taula 3. Classificació histològica de l'EHNA

Esteatosi	
Grau I (lleu)	Afectació de < 33% dels hepatòcits
Grau II (moderada)	Afectació del 33 - 66% dels hepatòcits
Grau III (intensa)	Afectació de > 66% dels hepatòcits

Esteatohepatitis	
Activitat necroinflamatòria	
Grau I (lleu)	Esteatosi < 66% dels hepatòcits, apilotonament d'alguns hepatòcits de la zona 3, algun focus inflamatori i infiltrat polinuclear en el lobulec i sense inflamació portal o lleu
Grau II (moderada)	Esteatosi de qualsevol grau, marcat apilotonament dels hepatòcits, inflamació portal i lobulillar lleu o moderada
Grau III (intensa)	Esteatosi, apilotonament difús dels hepatòcits, inflamació i infiltrat polinuclear en la zona 3 i inflamació portal
Fibrosi	
Estadi I	Fibrosi pericel·lular/perisinusoidal de la zona 3
Estadi II	Fibrosi pericel·lular/perisinusoidal de la zona 3 amb fibrosi periportal focal o extensa
Estadi III	Fibrosi pericel·lular/perisinusoidal de la zona 3 amb fibrosi portal i ponts de fibrosi
Estadi IV	Cirrosi

Brunt EM, et al. Am J Gastroenterol 1999; Kleiner DE, et al. Hepatology 2005.

Malgrat tot, la necessitat de la biòpsia en el maneig dels pacients amb EHNA és encara motiu de controvèrsia. Això, tal i com s'ha ressenyat anteriorment, és degut que els pacients estan, en general, asimptomàtics, que el pronòstic en la majoria dels casos és bo, que no existeix un tractament ben establert per aquests pacients i que la biòpsia és una tècnica amb un cos i un risc que s'han de tenir en compte. Un altra limitació addicional de la biòpsia hepàtica és el

possible error de la mostra. Un estudi recent ha demostrat que un 35% dels pacients tenien una fibrosi en pont en una mostra, i en un altra mostra obtinguda simultàniament solament tenien una fibrosi lleu (137). Per tot això, molts autors consideren que, des del punt de vista pràctic, és suficient establir el diagnòstic de sospita i controlar periòdicament el pacient. No obstant, s'està investigant l'aplicabilitat de diversos mètodes no invasius per establir la fase en que es troba la malaltia, especialment el grau de fibrosi.

1.5.5. Marcadors de progressió

El mètode no invasiu ideal ha de ser capaç de diferenciar l'esteatosi simple de l'esteatohepatitis i determinar la intensitat de la fibrosi, per la qual cosa seria capaç de substituir la biòpsia. En aquest moment, aquest marcador ideal no existeix, encara que des de fa uns anys s'està investigant la utilitat de diversos mètodes tant sèrics com radiològics. Entre els marcadors sèrics s'han investigat les proves de funció hepàtica com ara l'ALT, AST GGT, fosfatasa alcalina, proteïnes totals, albúmina, haptoglobina, recompte de plaquetes, taxa de protrombina, ferritina, així com, dades clíniques i biològiques relacionades amb la SM com l'edat, sexe, IMC, glucosa, insulina, indicadors de la RI, colesterol, triglicèrids, lipoproteïnes i apolipoproteïna A1. Aquests paràmetres analitzats individualment són poc útils per saber el grau d'alteració hepàtica i, en aquest sentit, s'ha vist que subjectes amb transaminases normals poden tenir lesions hepàtiques avançades (138,139). No obstant, en la majoria dels estudis existeixen unes dades que són suggestives d'esteatohepatitis i, encara que no permeten substituir a la biòpsia sí que poden ajudar a indicar en quins pacients està indicada. Entre aquests paràmetres destaca l'edat superior a 45

anys, el sexe femení, un IMC superior a 30, la diabetis i un quocient AST/ALT superior a 1 (140,141).

Amb la finalitat de millorar el valor diagnòstic individual d'aquestes proves de laboratori s'han desenvolupat índexs que combinen varies d'aquestes proves. Un d'aquests índexs és el FibroTest que inclou l'alfa-2 macroglobulina, l'haptoglobina, apolipoproteïna A1, la bilirubina, i la GGT. Aquest índex s'ha mostrat útil per prevenir la fibrosi avançada en diferents hepatopaties (hepatitis crònica per virus B i C, i en la hepatopatia alcohòlica) i recentment també ha mostrat el seu valor per al diagnòstic de fibrosi avançada en l'esteatohepatitis (142). A més, el valor diagnòstic del FibroTest es útil tant per les formes moderades com greus de fibrosi (143).

El NashTest és un altre índex que s'ha desenvolupat per al diagnòstic de l'esteatohepatitis i combina els paràmetres del FibroTest amb l'ALT, AST, l'IMC, el colesterol, els triglicèrids i la glucosa. L'aplicació d'aquest índex sembla prevenir la presència d'esteatohepatitis en els pacients amb EHNA (144).

Recentment s'han publicat els resultats d'un nou índex per detectar els pacients amb fibrosi avançada. Les variables predictives per identificar fibrosi són l'edat, la hiperglicèmia, l'IMC, el recompte de plaquetes, l'albumina i el quocient AST/ALT (145). A partir d'aquestes variables s'ha construït un índex que permet identificar els pacients amb fibrosi avançada amb una elevada sensibilitat i especificitat.

També s'han publicat els resultats d'uns índexs que detecten el grau de fibrosi en pacients amb obesitat (146,147).

En relació amb la fibrosi s'ha investigat la utilitat clínica de diversos marcadors tant de síntesi com de degradació del col·lagen. Entre els quals cal destacar l'àcid hialurònic, el col·lagen tipus IV, i tipus V, la metal·loproteïnasa 3 i la 9, el pèptid aminoterminal del procolàgen tipus III, la laminina, la tenascina i els inhibidors tissulars de les metaloproteïnases (140). Entre ells, el més estudiat ha estat l'àcid hialurònic de manera que amb un valor superior a 43-50 ng/ml és capaç de predir la fibrosi avançada (estadi 3-4) amb una sensibilitat del 69-91% i una especificitat del 79-83% (148). Altres autors han combinat l'àcid hialurònic amb altres marcadors clínics i biològics per augmentar el seu valor diagnòstic (149). Altres marcadors investigats són la regió 7S del col·lagen tipus IV i el inhibidor tissular de la metaloproteïnasa (140).

L'índex de l'European Liver Fibrosis Group valora la combinació dels nivells de àcid hialurònic, PIIIP, TIMP-1 i l'edat. La sensibilitat per la detecció de fibrosi significativa (>F2-F4) es del 90 % (150).

1.6. EVOLUCIÓ I PRONÒSTIC

La història natural de l'EHNA és poc coneguda i contradictòria (52,59,84,151-163) a causa de la poca expressivitat clínica de la mateixa i que existeixen pocs estudis prospectius i amb control histològic. Aquests estudis a més, també tenen altres limitacions com una falta de consens al definir les lesions, el poc interval de temps entre les biòpsies quan es tracta d'una malaltia de progressió molt lenta, la tendència que hi ha de fer biòpsies als pacients més greus, el possible error de mostra de les biòpsies, i no proposar-se com a objectiu finals els estandarditzats en les investigacions sobre la història natural de les malalties hepàtiques, com són, la taxa de mortalitat global, la de mortalitat per

causa hepàtica, la de necessitat de transplantament i la de desenvolupament de hepatocarcinoma.

L'EHNA progressa molt lentament cap a formes més greus com ara l'esteatohepatitis, cirrosi i en alguns casos fins i tot hepatocarcinoma i aquesta progressió es desenvolupa al cap de molts anys o dècades i per això la història natural és difícil d'analitzar amb un interval relativament curt en el temps. Els pacients amb una esteatosi simple tenen, en general, un bon pronòstic. Així, l'estudi danès portat a terme per Dam-Larsen i col·laboradors (164) a través de 109 pacients amb obesitat mòrbida controlats durant uns 17 anys, varen trobar una incidència de cirrosi inferior al 1%, i durant el seguiment la mortalitat deguda a l'EHNA no va ser diferent de la mortalitat de la població general. En canvi, pacients amb cirrosi hepàtica criptogenètica degut al NASH tenen un pitjor pronòstic, com s'ha demostrat en estudis recents on entre un 9-26% del pacients varen morir entre 4-10 anys del seguiment, essent la causa de mort més freqüent la cirrosi hepàtica (165-169). Adams et al (165,166) mitjançant un estudi poblacional varen demostrar una supervivència inferior entre les persones que tenien una EHNA en comparació a la població general. En un altre estudi, Ekstedt et al (167) van demostrar que persones amb EHNA, en particular aquelles que tenien algun subtipus d'esteatohepatitis, tenien també una menor supervivència comparada amb la població general. No obstant, ambdós estudis poden no ser representatius de la població general. En l'estudi italià Dionysos Study varen seguir una cohort de malalts durant 8,5 anys i varen trobar que les persones amb un consum d'alcohol entre moderat i elevat continuava essent el principal factor de risc per la progressió de l'EHNA a formes més greus de l'hepatopatia (7,168). L'últim estudi disponible, publicat

per Ong et al (169), utilitzant les dades del NHANES III, han demostrat que persones amb EHNA tenen una major probabilitat de morir per una complicació relacionada amb l'hepatopatia comparat amb aquelles persones sense EHNA o malaltia hepàtica. Aquest risc va ser independent de la presència d'obesitat i de diabetis mellitus. No obstant, la gran limitació d'aquest estudi és la utilització de la hipertransaminasemia como a marcador d'EHNA, ja que d'aquesta manera se subestima la verdadera prevalença de la malaltia que és molt més elevada. Així, i tal i com s'ha dit a través dels diferents estudis, la prevalença de la malaltia cada vegada és mes alta i tan sols un percentatge d'aquests malalts tenen les transaminases elevades.

En relació amb la mortalitat, moltes circumstàncies poden contribuir en l'EHNA. En el cas de coexistència d'obesitat i/o diabetis i les seves respectives complicacions i comorbiditats; de les dependents de la pròpia hepatopatia, és a dir, el desenvolupament d'insuficiència hepatocel·lular, les complicacions de la cirrosi (insuficiència renal o l'hemorràgia per ruptura de varius esofàgiques), i el carcinoma hepatocel·lular. Malgrat tot, es desconeixen la incidència exacta d'aquests possibles esdeveniments i la seva contribució a la mortalitat.

En les series retrospectives publicades abans del 1999 (1,32,77-81,170,171) es varen notificar un total de 11 morts entre 299 pacients (3,1%), el que vindria a indicar una baixa mortalitat d'aquesta hepatopatia. No obstant, altres series han posat en dubte aquesta apreciació. Així en el 1995, en un estudi d'una cohort de 30 pacients amb esteatohepatitis seguits durant més de 10 anys i publicat en forma resumida (151), la supervivència als 5 i 10 anys va ser tan sols del 67 i el 59%, respectivament; encara que la mortalitat global no va ser diferent de la

d'una població aparellada per edat i sexe, i si ho va ser la mortalitat relacionada amb el fetge. No obstant, va ser el grup de Matteoni, en la sèrie de referència publicada el 1999 (4), el primer en senyalar que la història natural de la cirrosi grassa podria ser similar a la d'altres causes de cirrosi. La mortalitat relacionada amb l'hepatopatia en pacients amb esteatosi i fibrosi en el moment del diagnòstic va ser del 13% després d'un seguiment de 10 anys, xifra que no és millor que la d'altres causes de cirrosi en situació compensada, com l'alcohòlica (172). En un estudi japonès (173), la relació entre les morts observades en front a les esperades fou superior per cirrosi que per malaltia cardiovascular entre diabètics tipus 2. Ratziu et al (174), han demostrat que el fetge gras és un factor de risc independent, donat que la mortalitat acumulada als 30 mesos fou 5 o 6 vegades més alta en pacients obesos amb cirrosi criptogenètica que d'altres causes identificades de cirrosi, com ara pel virus de l'hepatitis C.

Així, encara que la majoria dels pacients amb EHNA sense fibrosi en ponts o cirrosi tenen un risc molt baix de morir en un seguiment de 5 a 10 anys, aquells en formes més avançades tenen una mortalitat per causa hepàtica similar a la d'altres causes de cirrosi (51,73). No obstant, totes les series citades són retrospectives, i per això són necessari estudis prospectius sobre aquest aspecte. Aquest és el cas del de Hui et al (175) sobre 23 pacients amb cirrosi grassa, que es van comparar amb una cohort de 46 pacients amb cirrosi pel virus C (no tractada o resistent al tractament antiviral), aparellada per edat i sexe, i amb un seguiment mig de 84 mesos. La probabilitat de supervivència lliure de morbiditat en pacients amb cirrosi grassa fou del 83, el 77 i el 48% a l'any, 3 i 10 anys, respectivament, mentre que la probabilitat de supervivència

fou del 95, el 90 i el 84%, respectivament. Aquests valors no difereixen dels obtinguts amb pacients amb cirrosi pel virus C.

Més recentment, entre les causes de mortalitat dels pacients amb EHNA es troben les malalties cardiovasculars com demostren els estudis portats per diversos autors, destacant l'estudi de Ong et al (169). Per aquest motiu, avui en dia es considera l'EHNA com el component hepàtic de la SM i és un factor independent de morbiditat i mortalitat cardiovascular.

Globalment, el diagnòstic de EHNA està associat amb una supervivència més curta que l'esperada per la població general de la mateixa edat i sexe i l'augment de mortalitat és principalment deguda a malalties cardiovasculars. L'estreta relació entre l'elevació dels enzims hepàtics i l'increment del risc de malalties cardiovasculars ha estat reportat per diversos estudis poblacionals com els de Hoorn Study, Framingham Heart Study i el Valpolicella Heart Diabetes Study (176-178), on un discret augment dels nivells dels enzims hepàtics estava independentment associats amb un increment de la mortalitat per malalties cardiovasculars en els dos sexes independentment dels tradicionals factors de risc i components de la SM.

Dades que mostrin d'una forma clara que l'EHNA pot progressar cap a formes més greus de la malaltia hepàtica no es coneixen, si bé, s'ha mostrat que la presència d'EHNA en pacients amb cirrosi criptogenètica (179,180), el 50-73% són obesos o bé pateixen diabetis. A més, la presència d'EHNA incrementa la gravetat i progressió de la malaltia en altres malalties hepàtiques, incloent la infecció crònica per virus C, malaltia hepàtica alcohòlica i hemocromatosis.

1.7. TRACTAMENT DE L'EHNA

En l'actualitat no existeix un tractament específic per l'EHNA i aquest consisteix a tractar els factors etiològics casuals, tals com, l'obesitat, la diabetis i la dislipèmia. No obstant, d'entrada s'han d'aplicar una sèrie de mesures generals consistents a evitar el consum d'alcohol, fàrmacs i l'exposició a tòxics ambientals potencialment causants d'EHNA.

Per tant, el tractament recomanat es basa en la modificació de l'estil de vida i el tractament de la RI. Dos aspectes claus en l'adequat maneig d'aquests pacients: el tractament adequat de les condicions associades per disminuir el risc cardiovascular d'aquests pacients i d'identificació d'aquells en els quals el risc de progressió de la lesió sigui major. Malgrat que els últims anys s'han perfilat alguns factors de risc de progressió de la fibrosi, segueix essent extraordinàriament difícil escollir el moment adequat d'inici del tractament.

1.7.1. Tractament de les malalties associades

A causa de l'estreta relació patogènica entre l'EHNA, la SM i la RI, molts pacients presenten sobrepès o obesitat, diabetis mellitus, dislipèmia, HTA i/o hiperuricèmia. En primer lloc, s'ha de fer un adequat tractament d'aquestes malalties associades.

1.7.1.1. Tractament del sobrepès i l'obesitat

1.7.1.1.1. Canvis en l'estil de vida

El primer esglaió en la teràpia d'aquesta malaltia ha de ser un adequat tractament del sobrepès i l'obesitat. Aquest pot ser dietètic, farmacològic o

quirúrgic. El tractament de l'obesitat ha mostrat ser eficaç en l'EHNA tant en adolescents com en adults. És important aconseguir una pèrdua de pes, ja que s'ha comprovat que aquesta mesura millora la RI i la xifra de transaminases (181,182). La pèrdua de pes ha de ser progressiva, mitjançant exercici físic i una dieta equilibrada amb l'objectiu d'aconseguir un descens del 10% en els primers sis mesos i a un ritme màxim de 0,5-1 kg per setmana (183,184). Una pèrdua ràpida de pes mitjançant una dieta molt estricta és contraproductiu, ja que en aquesta situació es produeix una mobilització dels àcids grassos del teixit adipós al fetge, el qual també es veu privat de proteïnes i d'altres nutrients essencials, i tot això produeix esteatosi i per tant empitjorament de les lesions. A més, hem de recomanar als pacients un règim moderat d'activitat física d'intensitat mitjana (caminar 30-45 min/dia a un ritme mig, a més de les activitats físiques realitzades habitualment) (185). Encara que la RI sembla ser més comú en les persones genèticament susceptibles, és indubtable que en el seu desenvolupament juga un paper clar l'obesitat i la inactivitat física, i probablement determinats tipus de dieta, com ara la rica en grasses saturades. Tant la pèrdua de pes (que redueix la lipotoxicitat i millora la producció de adipocines), com l'augment de l'activitat física (que augmenta la calcè intracel·lular i l'activitat de la AMPK muscular) redueixen la RI i són bàsiques en el tractament d'aquesta entitat. L'exclusiva manipulació dietètica pot millorar les manifestacions clíniques i histològiques dels pacients amb EHNA, tal i com s'ha comprovat en 9 de 15 pacients que es van sotmetre a un exigent programa dietètic (186). La pèrdua de pes en els subjectes amb EHNA i notable sobrepès s'associa amb una clara i sostinguda disminució de les xifres de transaminases. A més, la milloria o la resolució de l'obesitat i la SM associada es relacionen

amb una clara milloria de la histologia hepàtica, i inclús amb una major percepció de la seva qualitat de vida. De fet, inclús una modesta pèrdua de pes millora notablement l'esteatosi hepàtica, restableix la sensibilitat a la insulina, normalitza les xifres de glicèmia, el que suggereix que la pèrdua de pes ha de ser l'eix central del tractament d'aquesta malaltia (187).

La presència de la SM és més probable en pacients amb sobrepès que consumeixen una dieta amb alt contingut en carbohidrats i baix en grasses, troballes que es correlacionen amb l'eficàcia de les dietes baixes en carbohidrats (188). Un altre intent de manipulació dietètica específica és l'increment en l'aport de triglicèrids de cadena mitja. Des de fa anys se sap que les dietes amb alt contingut en triglicèrids de cadena mitja són capaces de disminuir el dany hepàtic en els pacients amb una hepatitis alcohòlica. No obstant, les dietes amb alt contingut en triglicèrids de cadena mitja indueixen un empitjorament de l'esteatosi hepàtica. Recentment, s'ha publicat una revisió detallada sobre les diferents manipulacions dietètiques (188).

És indubtable que el tractament conductual en els pacients amb EHNA és extraordinàriament atractiu, tant per la seva relativa facilitat com per l'absència d'efectes secundaris. No obstant, aquest tipus de tractament no està exempt de problemes alguns d'ells greus: a) Consideren els pacients la intervenció dietètica amb la mateixa serietat que la prescripció farmacològica?; b) els metges creuen en la bondat d'aquest tipus de tractament?; c) les unitats especialitzades no estan adaptades per a un tractament d'aquest tipus i, probablement, necessitarien un canvi profund, adaptant-se a una visió multidisciplinar del problema (189).

1.7.1.1.2. Tractament farmacològic de l'obesitat

En aquests moments, els fàrmacs més experimentats són l'orlistat, la sibutramina i el rimonabant (190). L'orlistat actua a nivell de la llum intestinal bloquejant la lipasa gàstrica i pancreàtica i provoca una certa malabsorció de les grasses i potencia l'acció de la dieta. En assajos pilot que inclouen escassos pacients, tractats durant 6 mesos o més, s'ha observat una normalització de les transaminases i una clara disminució de l'esteatosi i de l'activitat inflamatòria en el teixit hepàtic, resultats confirmats en un assaig controlat més ampli. Un altre assaig, que tan sols incloïa 14 pacients i a qui se'ls hi va administrar 120 mg / 12 hores de orlistat va reduir l'esteatosi hepàtica, l'activitat inflamatòria i la fibrosi en la majoria dels casos (191). L'orlistat produeix amb freqüència molèsties abdominals i esteatorrea.

La sibutramina, un antagonista de l'adrenalina i la serotonina disminueix la sensació de gana i és particularment útil en els pacients que tenen una gana incontrolada. Aquest fàrmac administrat durant 6 mesos s'associa a una pèrdua de pes, millora les transaminases i disminueix l'esteatosi (192). La sibutramina s'ha d'administrar en compte en pacients hipertensos o amb problemes cardíacs ja que pot empitjorar la hipertensió.

El rimonabant, un antagonista selectiu del receptor cannabinoide de tipus 1, aconsegueix uns efectes similars, amb una modesta pèrdua de pes, de aproximadament del 5 % en el primer any de tractament (193). El problema d'aquest fàrmac és la presència d'efectes secundaris que presenta i per aquest motiu ha estat retirat del mercat.

1.7.1.1.3. Tractament quirúrgic de l'obesitat

La cirurgia bariàtrica s'ha associat amb una disminució del risc de progressió de l'EHNA i, en alguns casos, amb la regressió completa de les lesions histològiques, tant amb series curtes com llargues de pacients amb bypass gàstric. En els pacients amb obesitat extrema, el tractament més eficaç és la cirurgia bariàtrica, capaç d'induir la pèrdua de fins el 60% del pes corporal. Aquesta profunda pèrdua de pes dóna lloc a una clara milloria de la sensibilitat a la insulina i de la SM i, probablement, de les seves conseqüències. Els últims assajos publicats en què es produeix una pèrdua de pes controlada, fonamentalment perquè s'eviten estats de desnutrició greus, han demostrat que la pèrdua de pes associada a la cirurgia bariàtrica és capaç de disminuir l'esteatosi hepàtica, els fenòmens necroinflamatoris i, inclús, la fibrosi (194). En un dels últims assajos publicats, amb una correcta recollida de las variables d'estudi, es va avaluar l'eficàcia del by-pass gàstric en Y de Roux en la histologia hepàtica de 64 pacients amb obesitat mòrbida, mitjançant la practica de dues biòpsies hepàtiques parellades (durant i després del procediment), i es va observar una regressió completa de l'EHNA en 15 dels 16 pacients que la patien (195). Finalment, dos estudis molt recents han demostrat que la cirurgia bariàtrica és capaç de disminuir la mortalitat global en els pacients amb obesitat mòrbida, de manera que es pot considerar com una de les primeres mesures terapèutiques en aquest subgrup de pacients (196,197). Malgrat els excel·lents resultats apuntats en les últimes publicacions, el nombre de pacients amb EHNA en els quals s'ha documentat una regressió de la lesió hepàtica és relativament petita, el període de seguiment és curt i els efectes a llarg termini

de la cirurgia bariàtrica sobre les lesions hepàtiques no es coneixen del tot, essent necessari confirmar aquests resultats en futurs estudis (198).

1.7.2. Tractament d'altres factors associats a l'EHNA

Com s'ha comentat l'adequat control metabòlic dels pacients diabètics amb malaltia hepàtica per dipòsit de greix és imprescindible per evitar la progressió de la malaltia. Com és lògic en els pacients amb una EHNA secundària a toxicitat farmacològica s'ha de suspendre de forma immediata el fàrmac implicat. En el cas de pacients amb dislipèmies, aquestes s'han de corregir. La utilització d'estatines en pacients amb alteracions hepàtiques s'han de fer amb precaució per la seva possible hepatotoxicitat (119). No obstant, s'acaben de publicar els resultats d'un estudi que valora els canvis histològics abans i després del tractament amb estatines a 17 pacients amb una mitjana de seguiment entre 10 i 16 anys. Aquest estudi ha mostrat una milloria dels canvis histològics i conclouen que les estatines poden ser utilitzades en pacients amb EHNA (199). De totes maneres, són necessaris estudis més amplis per demostrar l'eficàcia i seguretat d'aquestes substàncies. L'administració de clofibrat no ha demostrat cap efecte, mentre que el gemfibrozilo a dosis de 600 mg/dia va mostrar una disminució de les transaminases. El probucol és un hipolipemiant amb un potent efecte antioxidant que s'ha assajat amb dosis de 500 mg/dia durant 6 mesos en un estudi controlat en el qual es van incloure 30 pacients amb esteatohepatitis, i es va observar una normalització de l'AST i ALT en el 50% dels pacients tractats i una milloria de la resta, sense canvis en els pacients del grup control (200).

1.7.3. Tractament de la resistència a la insulina

La reducció de pes és la primera mesura efectiva per prevenir i/o millorar la diabetis mellitus tipus 2. quant al tractament farmacològic, els fàrmacs més beneficiosos són aquells que milloren la RI. Entre aquests es troben els antidiabètics orals com ara, les biguanides (en particular la metformina) i les tiazolidindiones.

1.7.3.1. Metformina

La metformina actua bàsicament en el fetge, reduint la producció de glucosa, augmenta l'activitat de l'AMPK, disminueix la hiperinsulinèmia i millora la resistència hepàtica a l'acció de la insulina. El seu principal mecanisme d'acció es localitza en la mitocòndria, on estimula la piruvato-cinasa i la betaoxidació mitocondrial i millora la respiració anaeròbica. A més, suprimeix l'expressió d'enzimes lipogèniques. En rates ob/ob, la metformina millora l'esteatosi, disminueix la esteatohepatitis, la hepatomegàlia i els valors de ALT (201). En un model murí d'esteatohepatitis, l'efecte hepatoprotector es va associar amb una inhibició de la regulació a l'alça del PAI-1, el que suggereix que aquest és un altre mecanisme pel qual la metformina podria exercir els seus efectes beneficiosos en els pacients amb EHNA (202). S'han realitzat varius assajos. El primer es varen tractar 20 pacients amb dosis de 500 mg, tres cops al dia durant 4 mesos, i es va observar una reducció del nivell de les transaminases en tots els casos i la seva normalització en el 50% (203). Posteriorment, en un altre estudi, varen tractar a 36 pacients amb 850 mg de metformina dos cops al dia durant 6 mesos, acompanyat de mesures dietètiques, i varen observar una disminució del valor de les transaminases, la insulina, el pèptid C i l'índex de RI

(204). Malgrat que en el grup tractat amb metformina i va haver-hi una major disminució de l'activitat necroinflamatòria que en el grup d'intervenció dietètica exclusivament, les diferències no varen ser significatives. En un altre sèrie, 15 pacients varen ser tractats durant un any amb 20 mg/kg de metformina, i es varen observar una disminució inicial de les xifres de transaminases i l'índex de RI. El problema va ser que després de tres mesos es va produir un nou increment del valor de les transaminases en la majoria dels pacients i la remissió a valors basals de la RI en una part d'ells (205). Últimament, s'ha realitzat un estudi comparant la metformina, vitamina E i dieta, observant-se una normalització de l'ALT en un percentatge significativament major de pacients tractats amb metformina que dels altres grups. A més, es va repetir la biòpsia al final del tractament a 17 dels 55 pacients tractats amb metformina, i es va observar una millora de l'esteatosi, inflamació i fibrosi en relació a la biòpsia inicial (206).

1.7.3.2 Tiazolidindiones

Les tiazolidindiones activen el receptor nuclear PPAR- γ , que produeix un efecte potenciador de la insulina. Aquest receptor es troba preferentment en el teixit adipós, on augmenta la lipogènesi i segresta els àcids grassos. La major part dels efectes en els teixits no grassos es deu a la modificació beneficiosa que produeix en els àcids grassos lliures circulants i en les adipocines (augmenta la secreció d'adiponectina i redueix la resistina). El resultat final és una millora de la glicèmia i dels paràmetres metabòlics alterats, però s'acostuma a acompanyar d'un lleuger augment de pes, que es pot evitar associant metformina (207). El resultat final és una millora de la glicèmia i dels paràmetres

metabòlics alterats, però se sol acompanyar d'una lleugera elevació del pes, que pot evitar-se associant metformina.

L'increment en els valors d'adiponectines es va observar en un grup de 18 pacients amb esteatohepatitis tractats amb pioglitazona, sense constatar-se canvis en els valors de factor de necrosi tumoral alfa, interleucina 1, 6 i leptina. Aquest canvi en els valors d'adiponectina es va associà amb una disminució de l'activitat histològica, el que suggereix que l'efecte beneficiós del tractament amb tiazolidindiones és modulad per un increment de la sensibilitat a la insulina intervinguda per l'adiponectina (208). En sèries curtes s'ha demostrat que la rosiglitazona és capaç de disminuir les transaminases i l'activitat inflamatòria en pacients amb EHNA (209). Així, en 25 pacients que varen rebre rosiglitazona en dosi de 4 mg 2 cops al dia, es va observar una clara disminució de les xifres d'ALT, una recuperació de la sensibilitat a la insulina i una disminució dels fenòmens de degeneració hidròpica hepatocitària i de fibrosi hepàtica. No obstant, la potencial toxicitat de la rosiglitazona en pacients amb elevacions de les transaminases ha limitat de forma extraordinària el seu ús, encara que un estudi multicèntric publicat efectuat en dues cohorts de pacients (una amb ALT normal i un altra amb ALT elevada) ha demostrat la seguretat del fàrmac en les dues (210). La pioglitazona s'ha assajat en subjectes amb EHNA no diabètics. En un primer estudi es van tractar a 18 pacients durant 48 setmanes amb 30 mg/dia (211), normalitzant-se les proves de funció hepàtica, millorant els índexs de RI i disminuint l'esteatosi i la inflamació hepàtica en 7 dels 9 pacients que varen completar el tractament. L'efecte secundari més notable va ser l'increment de pes. Amb posterioritat, la pioglitazona s'ha assajat a dosis de 45 mg/dia durant 6 mesos, disminuint els valors d'adiponectina, d'ALT, del

contingut hepàtic de greix i de la inflamació hepàtica (212). Per desgràcia, la suspensió del tractament es va associar a una recidiva de la malaltia, cosa que suggereix la necessitat d'un tractament més perllongat. A més, recentment s'ha demostrat que l'augment del pes es deu a un increment de greix corporal total, el que qüestiona de forma clara la potencial utilitat d'aquests fàrmacs (213).

1.7.4. Tractament de l'estrès oxidatiu

1.7.4.1. Àcid ursodeoxicòlic

L'àcid ursodeoxicòlic (AUDC) estabilitza la membrana hepatocitària, disminueix l'expressió de molècules HLA de tipus II i té efecte antiapoptòtic. Aquest fàrmac s'ha avaluat en pacients amb una EHNA, aconseguint una discreta disminució de l'activitat necroinflamatòria. No obstant, l'assaig clínic més gran portat a terme, entre 168 pacients, va posar de manifest que el tractament amb AUDC a dosis convencionals, durant un període de 2 anys no és eficaç respecte a la disminució de les xifres de transaminases i la milloria histològica. Aquest resultat negatiu suggereix que aquest fàrmac no és útil en els pacients amb EHNA (214).

1.7.4.2. Vitamines E i C

Els antioxidants naturals, com les vitamines E i C, poden disminuir el dany hepàtic intervingut per radicals lliures. Des del punt de vista experimental, s'ha demostrat que la vitamina E inhibeix l'expressió intrahepàtica del factor de creixement tumoral beta (TGF- β) i l'activació de les cèl·lules estelades hepàtiques, principals mediadors de la fibrogènesi hepàtica. A més, l'alfatocoferol és capaç d'inhibir, al menys parcialment, la producció leucocitària

de citocines i la formació d'anion superòxid. Donat que els dos mecanismes estan implicats en la patogènia de l'EHNA i que el tractament amb vitamina E té escassos efectes secundaris, s'han portat a terme diversos assajos clínics amb l'objectiu de demostrar l'eficàcia d'aquest fàrmac en l'EHNA. Inicialment, 11 nens amb sobrepès van rebre vitamina E a dosis de 400-1200 U/dia durant 6 mesos. Es va observar un notable descens de l'ALT durant i després del tractament incrementant-se els nivells sèrics d'alfatocoferol. No es va disposar de material histològic. En un altre assaig realitzat a 12 pacients adults, es va administrar alfatocoferol en dosi de 300 mg/dia durant un any, a la vegada que rebien instruccions dietètiques. L'estudi va incloure subjectes obesos, amb i sense EHNA. El tractament va disminuir les xifres de transaminases en els pacients amb EHNA però no les va modificar en els obesos sense aquesta afectació. A més, es va posar de manifest un descens del TGF- β plasmàtic i una disminució de l'esteatosi i l'inflamació lobulillar. Un altre estudi prospectiu i aleatoritzat ha demostrat una disminució de la fibrosi hepàtica en els pacients tractats amb vitamina E. Es va administrar 1000 U/dia de vitamina E més 1 g de vitamina C, de manera aleatòria i controlada amb placebo i es va demostrar un petit però significatiu descens de l'estadi fibròtic en el grup de pacients tractats amb la combinació de vitamines (215). Malgrat els excel·lents resultats demostrats per la vitamina E, aquesta no s'ha de recomanar fora d'un rigorós assaig clínic en els pacients amb EHNA, ja que un metanàlisi ha demostrat que un excés d'aquesta vitamina s'associa a un increment de la mortalitat global (216).

1.7.4.3. Betaïna

La betaïna, un metabòlit natural de la colina, és capaç d'eleva els nivells de la S-adenosilmetionina (S-AdoMet) i protegir en front de l'esteatosi en models experimentals d'esteatosi alcohòlica. Deu pacients adults tractats per via oral durant un any van mostrar un notable descens de l'ALT, així com una clara milloria histològica (disminució de l'esteatosi, l'activitat inflamatòria i el grau de fibrosi) (217). L'estudi més ampli publicat va objectivar una disminució de les xifres d'AST i ALT i un menor grau d'esteatosi, si bé encara no es disposa de dades histològiques.

1.7.4.4. S-adenosilmetionina

La S-AdoMet ha demostrat tenir un efecte beneficiós des de el punt de vista clínic, bioquímic, histològic i ecogràfic sobre l'esteatosi hepàtica associada a l'abús d'alcohol, utilitzant dosis baixes (600 mg/dia v.o., o 50-100 mg/dia i.m.) durant un període curt de tractament. El problema és que no es disposa en el nostre país de la forma oral del fàrmac, amb el qual la seva indicació terapèutica comporta la seva administració per via parenteral, amb la consegüent molèstia per al pacient en tractaments perllongats. En un model murí d'EHNA induït per una dieta deficient amb metionina i colina, el tractament per via oral amb agents que estimulen la biosíntesi de glutatió, com la S-AdoMet i el 2(RS)-n-propylthiazolidine-4-carboxylic acid (PTCA), un profàrmac de la L-cisteïna, va aconseguir disminuir els valors de les transaminases i millorar la histologia hepàtica, observant-se una significativa sobreexpressió d'alguns gens implicats en la remodelació de la matriu extracel·lular, com algunes metaloproteïnases i la supressió de citocines de senyalització i inflamatòries. Aquest és el primer

treball que demostra l'eficàcia d'aquests agents per via oral i obre un futur esperançador per la seva utilització en la pràctica clínica (dades no publicades).

1.7.4.5. N-acetilcisteïna

En rates amb esteatohepatitis, la N-acetilcisteïna pot millorar la lesió hepàtica. També s'ha avaluat l'eficàcia en els humans a raó de 1,2 g/dia observant una disminució dels valors de ALT al començament del tractament, però la seva eficàcia no va ser duradora. A més no va demostrar cap eficàcia en la lesió histològica, de manera que no sembla un tractament útil per aquesta entitat.

1.7.5. Altres aproximacions terapèutiques amb potencial utilitat

Paral·lelament al millor coneixement de la patogènia de l'EHNA s'han proposat nous tractaments per a aquesta malaltia, amb un efecte antioxidant i hepatoprotector amb un èxit parcial en fàrmacs de molt diferent perfil. La majoria d'aquests estudis han estat estudis pilot, amb pocs pacients i alguns d'ells sense control histològic, per la qual cosa els resultats encara no són conclouents. Entre aquestes substàncies hi ha la pentoxifilina, losartan, acarbosa, probiòtics, melatonina i àcid fòlic.

1.7.5.1. Pentoxifilina

La pentoxifilina redueix els valors del TNF- α , disminueix la producció d'aquest factor per part de les cèl·lules mononuclears de sang perifèrica i millora la sensibilitat a la insulina. Dosis de 1600 mg/dia provoquen una clara milloria histològica, especialment en les dones. Una dosi de 800 mg/dia va produir una disminució de l'esteatosi i de la fibrosi en un grup reduït de pacients (218).

1.7.5.2 Losartan

En models experimentals, s'ha demostrat que els antagonistes dels receptors tipus II i els inhibidors de l'enzima conversiva de l'angiotensina exerceixen una funció antifibròtica en el fetge a causa de la seva capacitat per inhibir la proliferació de les cèl·lules estelades hepàtiques. A més, és capaç de revertir la fibrosi inicial en un model experimental d'EHNA (219). Així, el tractament amb losartan va disminuir els marcadors serològics de fibrosi, els valors de les transaminases i va millorar la histologia hepàtica.

1.7.5.3. Acarbosa

L'acarbosa, inhibidor de l'alfaglicosilada, millora la hiperglicèmia postprandial i redueix el risc de diabetis mellitus tipus 2 i el desenvolupament d'HTA en pacients amb diagnòstic d'intolerància a la glucosa i a més és capaç de reduir l'IMC. Probablement els efectes beneficiosos d'aquest medicament siguin per l'increment de la sensibilitat a la insulina (220).

1.7.5.4. Probiòtics

Els probiòtics podrien tenir algun paper en el tractament de l'EHNA ja que poden inhibir competitivament o erradicar un potencial sobrecreixement bacterià intestinal, disminuir els efectes proinflamatoris d'aquest sobrecreixement i, per tant, reduir la producció d'algunes citocines, sobre tot el TNF- α i, finalment, millorar la funció de la barrera epitelial del budell prim. De totes maneres, cap assaig ha demostrat l'utilitat d'aquesta aproximació terapèutica.

1.7.5.5. Melatonina

Recentment s'ha investigat la potencial utilitat de la melatonina per via parenteral en un model experimental d'EHNA. El tractament amb aquesta hormona va ser capaç de disminuir tant l'estrès oxidatiu com la peroxidació lipídica (dos mecanismes bàsics en la patogènia de la malaltia) per un increment en la producció de superòxid dismutasa i glutatió peroxidasa, dos potents antioxidants naturals. En aquest sentit, els autors conclouen que la melatonina podria exercir un efecte beneficiós en l'EHNA en incrementar els valors d'antioxidants naturals i, per tant, disminuir els fenòmens d'estrès oxidatiu i lipoperoxidació (219).

1.7.5.6. Àcid fòlic

Donat que en alguns models experimentals d'esteatohepatitis les alteracions del metabolisme de la metionina faciliten l'aparició d'aquest quadre clínic, un petit grup de pacients ha estat tractat amb dosi d'1 mg/dia d'àcid fòlic, encara que no s'ha demostrat cap efecte beneficiós amb aquest tractament.

1.7.6. Transplantament hepàtic

Finalment, quan la malaltia hepàtica per dipòsit de grassa ha evolucionat cap a una cirrosi hepàtica, amb o sense carcinoma hepatocel·lular afegit, les indicacions del transplantament són les mateixes que en la resta de les hepatopaties cròniques. La prevalença de cirrosi secundària en una EHNA i el percentatge de transplantaments hepàtics realitzats per una cirrosi relacionada amb l'EHNA són desconegudes (221), encara que probablement és als voltants del 7-8% del global. A més l'esteatosi hepàtica pot accelerar la

progressió d'altres hepatopaties, com ara la relacionada amb el virus de l'hepatitis C o l'alcohol. Donat el clar augment de l'obesitat en la població occidental, és probable que les indicacions del trasplantament hepàtic per EHNA s'incrementin durant els pròxims anys. No existeixen dades que comparin de forma directa la mortalitat i la morbiditat dels pacients sotmesos a un trasplantament en funció de l'existència d'una SM, encara que sabem que la diabetis és un factor associat a un mal pronòstic. La malaltia hepàtica per dipòsit de greix pot recidivar després de trasplantament.

2. LA SÍNDROME METABÒLICA

2.1. DEFINICIÓ

S'anomena SM al conjunt d'alteracions metabòliques constituït per l'obesitat de distribució central, la disminució de les concentracions del cHDL, l'elevació de les concentracions de triglicèrids, a l'augment de la pressió arterial i la hiperglicèmia (222). La SM s'està convertint en un dels principals problemes de salut pública del segle XXI, ja que s'ha associat a un increment 5 vegades més alt en la prevalença de diabetis tipus 2 i de 2-3 vegades a la de malaltia cardiovascular (222-224), i es considera que la SM és un element important en l'epidèmia actual de diabetis i de malaltia cardiovascular, de manera que s'ha convertit en un problema de salut pública important a tot el món (222). La morbiditat i la mortalitat prematures degudes a la malaltia cardiovascular i la diabetis podrien desequilibrar completament els pressupostos sanitaris de molts països desenvolupats o en vies de desenvolupament.

2.2. EVOLUCIÓ

La SM no és una malaltia nova, ja que la seva definició va tenir lloc fa almenys 80 anys (a la dècada dels anys vint) per part de Kylin, un metge suec que va definir l'associació entre hipertensió, hiperglicèmia i gota (225). Marañón, el fundador de l'endocrinologia moderna a Espanya, va assenyalar de manera explícita que "la hipertensió arterial és un estat prediabètic ... aquest concepte també s'aplica a l'obesitat ... i hi deu haver alguna forma de predisposició de caràcter general per a l'associació de la diabetis de l'adult amb l'HTA, l'obesitat i potser també amb la gota ... de manera que la dieta és essencial per a la

prevenció i el tractament de totes aquestes alteracions" (226). El 1947, Vague va publicar un article ja clàssic en què cridava l'atenció sobre el fet que el fenotip d'obesitat amb acumulació excessiva de teixit adipós a la part superior del cos (obesitat de tipus androide o masculí) s'associava amb les alteracions metabòliques que s'observaven en la diabetis tipus 2 i les malalties cardiovasculars (227). Vint anys després, Avogaro i col·laboradors varen documentar l'aparició simultània d'obesitat, hiperinsulinèmia, hipertrigliceridèmia i HTA (228). L'importància clínica de la SM va ser destacada de nou vint anys després per Reaven (229), que va descriure la presència d'un conjunt d'alteracions metabòliques on el tret fisiològic central era la RI. Reaven, va denominar a aquest quadre "síndrome X" però, de manera sorprenent no va incloure l'obesitat, però, l'obesitat s'ha recollit en el concepte de SM en totes les definicions posteriors (230-233).

2.3. DIFERENTS DEFINICIONS DE LA SM

Des de la primera definició oficial de la SM realitzada pel Grup de Treball de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) (230) el 1999, s'han proposat diverses definicions alternatives. Les més acceptades han estat les elaborades per L'Adult Treatment Panel III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program (NCEP) (232) i el de la International Diabetes Federation (IDF) (233).

2.3.1. Criteri diagnòstic de l'Organització Mundial de la Salut

Un aspecte central en la definició de la SM proposada per l'OMS (230) era la descripció biològica i fisiològica de la RI i hiperglicèmia amb associació amb 2 o més dels següents factors: HTA, dislipèmia i obesitat.

2.3.2. Criteri diagnòstic del National Cholesterol Education Program

Posteriorment, el 2001, el tercer informe del NCEP-ATP-III (232) va proposar una definició eminentment clínica basada en la presència de diversos components, com ara, l'obesitat abdominal, dislipèmia, HTA i hiperglicèmia sense la necessitat de recórrer a determinacions analítiques complexes. Perquè una persona tingui la SM mitjançant aquesta definició ha de tenir 3 o més dels components esmentats. Aquesta definició és molt popular ja que s'acosta a la pràctica clínica habitual i prescindeix de la determinació dels valors d'insulina i del càlcul de resistència d'aquesta hormona.

2.3.3. Criteri diagnòstic de l'International Diabetes Federation

Durant el 2005 la IDF (233) coneixedora de la poca aplicabilitat que a la pràctica clínica pot tenir la sobrecàrrega oral de glucosa o la determinació de la RI, però conscient al mateix temps de la importància de la RI, va llançar una proposta basada fonamentalment en l'obesitat abdominal, que s'ha demostrat un excel·lent indicador clínic de RI. Aquesta definició, per tant, requereix com a condició indispensable la presència del perímetre abdominal com a criteri principal i dos o més dels següents criteris: dislipèmia, hiperglicèmia i HTA.

2.4. LA SM I L'EHNA

Tot i que el concepte de SM està en continu debat, i fins i tot, qüestionat per alguns autors (234), és un terme molt utilitzat en la clínica habitual i àmpliament referenciat a la bibliografia. Des de l'inici de les primeres publicacions sobre la SM s'ha intentat buscar una definició que ens ajudi a detectar un grup de

població que tindrà, a mig i llarg termini, un major nombre d'esdeveniments cardiovasculars.

Cada vegada hi ha més evidències de l'estreta relació existent entre l'EHNA i els diferents components de la SM el que suggereix la teoria descrita per diversos autors que l'EHNA seria el component hepàtic de la SM (235). El desenvolupament de l'EHNA està estretament associada amb la SM tal i com es desprèn del fet que aproximadament el 90% dels pacients amb EHNA tenen com a mínim algun component de la SM i aproximadament un 33% tenen tres o més d'aquests components (236). A més, l'EHNA està estretament associada amb l'obesitat (60-95%), diabetis tipus 2 (28-55%) i dislipèmia (27-92%) (237). Últimament va adquirint cada vegada més protagonisme, la idea que l'esteatosi hepàtica pugui ser millor predictor del risc cardiovascular a causa de l'estreta relació que manté amb la RI (238).

A la vista dels diferents estudis portats a terme hi ha una falta d'acord entre les diferents definicions de la SM i és per això que es va voler estudiar quina definició diagnosticava millor la SM en la nostra sèrie, quina concordança hi havia entre elles i la probable relació entre l'EHNA i la SM.

3. ÍNDEXS NO INVASIUS DE FIBROSIS HEPÀTICA EN EL DIAGNÒSTIC DE L'EHNA.

3.1. DEFINICIÓ

Existeixen diferents mètodes diagnòstics no invasius de fibrosi hepàtica que es basen en diferents determinacions bioquímiques o una combinació d'elles, a més, de diferents proves d'imatge, així com, determinacions més recents com ara l'elastografia transitòria. La finalitat última de tots aquests mètodes consisteix a poder determinar quins pacients amb malaltia hepàtica crònica poden progressar, poder saber quins pacients després de rebre tractament milloren i a més poder estalviar fer biòpsies de repetició.

No disposem en l'actualitat de cap model matemàtic validat, que mitjançant dades clíniques i/o analítiques, quantifiqui la probabilitat de malaltia histològica avançada o de l'evolució d'una fase histològica a una altra. En especial, no tenim investigacions que examinin possibles factors predictius de progressivitat lesional. Els estudis s'han centrat, de moment, a assenyalar certes circumstàncies que fan més probable l'existència d'una malaltia hepàtica avançada en el moment de la biòpsia inicial, si bé és admissible que aquests factors indiquen també una certa probabilitat pronostica evolutiva (5).

Una de les patologies on s'han assajat i es continuen descrivint nous marcadors és en l'hepatopatia crònica per virus de l'hepatitis C (VHC). Com és conegut la infecció pel VHC és la causa més freqüent d'hepatitis crònica en el nostre medi. La magnitud del problema sanitari i social d'aquesta infecció és enorme, ja que comporta una disminució de l'esperança de vida d'aquests

pacients i comporta un elevat cost social i econòmic quan progressa cap als estadis més avançats de la malaltia.

Com s'ha comentat la biòpsia hepàtica segueix constituint la millor prova en l'estadiatge de la fibrosi hepàtica. Per tal de disminuir la variabilitat intra i interobservador, s'han desenvolupat nombrosos sistemes de quantificació del dany hepàtic (incloent la fibrosi) entre els quals destaquen l'índex de Knodell (239), una modificació del mateix establerta per Ishak i col·laboradors (240), i l'índex METAVIR (241). Tot i les notables virtuts de la biòpsia hepàtica en el camp de l'hepatologia i de la seva indubtable capacitat diagnòstica, aquesta tècnica presenta diverses limitacions entre les quals destaquen: a) una probabilitat relativament elevada d'error de mostra (pot impedir el diagnòstic de cirrosi fins a un 15-20% dels casos, b) una mida relativament petita de la mostra que disminueix la sensibilitat de la tècnica per al diagnòstic de fibrosi avançada, de fet en les mostres de mida petita es tendeix a subestimar la fibrosi; c) una morbimortalitat no menyspreable i una escassa acceptació per part del pacient, especialment si es requereix repetir-la, d) elevat cost econòmic, en precisar unes hores d'ingrés hospitalari; i e) obtenció d'una foto fixa, quan la fibrosi és un procés clarament dinàmic .

El mètode diagnòstic ideal per quantificar la fibrosi hepàtica hauria de ser de fàcil execució, barat, segur, exempt d'efectes secundaris, específic, sensible, reproduïble, independent de les alteracions metabòliques, fàcil de realitzar, no influenciable per l'eliminació biliar o urinària i capaç de reflectir la fibrosi independentment de la causa que l'origini. Amb aquest objectiu, durant els darrers anys, s'han desenvolupat diversos models de fibrosi basats en

determinacions serològiques relativament senzilles, que han demostrat la seva utilitat per valorar el grau de fibrosi hepàtica de pacients amb VHC, encara que evidentment compleixen totes les característiques descrites amb anterioritat. Aquests models predictius de fibrosi es poden agrupar en 3 tipus: a) models que utilitzen marcadors indirectes de fibrosi hepàtica, b) models que utilitzen marcadors directes de fibrosi hepàtica, i c) models que combinen marcadors indirectes amb anàlisi de RI.

3.2. Diferents Índexs de fibrosi en la malaltia hepàtica

3.2.1. Índex AST/ALT

Potser, el primer test per detectar la presència d'una fibrosi significativa va ser una relació $AST / ALT > 1$, que presenta un valor predictiu positiu de cirrosi del 89%, en absència de consum d'alcohol, encara que no és útil per predir els graus lleus de la fibrosi hepàtica (242).

3.2.2. Índex Fibrotest

Un dels primers models matemàtics desenvolupats per predir el grau de fibrosi hepàtica basant-se en marcadors bioquímics indirectes de fibrosi hepàtica (α 2-macroglobulina, α 2-globulina, haptoglobina, apolipoproteïna-A1, GGT i bilirubina total) a més, de l'edat i el sexe, va ser el desenvolupat per Imbert-Bismut, denominat Fibrotest (243). El AUROC del FibroTest per la fibrosi septal ($\geq F2$) i fibrosi en pont (F3-4) van ser 0,86 (95% CI 0,77-0,91) i 0,92 (95% CI 0,83-0,96) respectivament. Aquests resultats són similars als reportats en altres malalties hepàtiques, inclosa l'hepatopatia crònica per VHC. Si bé, és un bon

índex, la utilització de marcadors que generalment no s'utilitzen en la pràctica diària, disminueixen de manera evident la seva utilitat pràctica.

3.2.3. Índexs APRI i Forns

Posteriorment, l'any 2003 es publica l'índex APRI (AST i plaquetes) (244) i, una mica més tard, l'índex de Forns (edat, GGT, colesterol, plaquetes i protrombina) (245) que comparteixen la utilització de variables comunament utilitzades en la pràctica diària per elaborar els seus models predictius. Tots dos test s'han validat en nombrosos grups de pacients i s'han comparat amb el Fibrotest de manera satisfactòria, encara que aquest últim presenti una AUROC lleugerament millor amb valor predictiu negatiu més elevat (246). Els altres dos exàmens, tot i tenir una AUROC i una exactitud lleugerament menor, tenen l'avantatge de la seva senzilla realització, especialment el test APRI. A més de la seva utilitat en la predicció de la fibrosi, alguns models, com el de Forns en combinació amb la virèmia detectada per PCR, permeten estimar la probabilitat de resposta al tractament antiviral (247).

3.2.4. Índex de Sydney

En els pacients amb una hepatitis crònica per VHC s'ha demostrat de forma reiterada l'existència d'una clara RI, probablement per l'efecte directe del virus sobre la senyalització intracel·lular de la insulina (248). Per aquest motiu Sud i col·laboradors, van desenvolupar un model predictiu de fibrosi (índex de Sydney) que incloïa a més de marcadors indirectes de fibrosi (edat, AST, colesterol i consum d'alcohol) la RI valorada mitjançant l'homeostàtic model assesment (HOMA) (249).

3.2.5. Índexs directes de fibrosi hepàtica

Altres mètodes de predicció de la fibrosi es basen en l'estimació de paràmetres directament relacionats amb la fibrosi hepàtica, sols o en combinació. Probablement, el test individual de major valor predictiu és l'àcid hialurònic (250). A més d'aquest, s'han utilitzat marcadors que reflecteixen la disposició de matriu extracel·lular (com el pèptid carboxiterminal del procolàgen tipus I, el pèptid aminoterminal del procolàgen tipus II, l'inhibidor tissular de les metaloproteinases o el TGF- β), la degradació de la matriu extracel·lular (pèptid C del procolàgen IV, pèptids N del procolàgen IV, col·lagen IV, metaloproteinases) o una combinació de diversos marcadors directes de fibrosi com el de l'European Liver Fibrosi (251) (propeptit III del col·lagen, TIMP-1, i àcid hialurònic), el Fibrospect (252) (α 2-macroglobulina, TIMP-1 i àcid hialurònic) o el Shasta (253) (AST, albúmina i àcid hialurònic). No obstant això, cap d'aquests marcadors directes de fibrosi hepàtica i, menys encara, la combinació de diversos marcadors, s'utilitza en la pràctica clínica diària, cosa que dificulta l'estandardització, la validació en àmplies cohorts i el seu ús rutinari a la capçalera del pacient.

3.3. Índexs de fibrosi en l'EHNA

En relació a l'EHNA existeix suficient consens en què l'edat, l'obesitat i la diabetis tipus 2 són els predictors més importants de fibrosi (5,61,73,254). Hi ha diversos estudis que analitzen els factors predictius de lesió hepàtica avançada en el moment del diagnòstic en l'EHNA. El fet que l'edat igual o superior a 40-50 anys, amb diferents punts de tall en aquest interval (81-83,255-257), sigui un factor relacionat amb la possibilitat de fibrosi avançada i/o cirrosi sembla

reflectir que, com més temps duri la infiltració grassa, més temps està sotmès l'hepatòcit al risc de "segons impactes" (254). A més, té un notable interès a la llum de la creixent incidència d'obesitat infantil, ja que l'aparició d'esteatosi hepàtica en fases primerenques de la vida podria afavorir l'evolució a cirrosi en edats més joves. També són factors predictius de fibrosi contrastats el major grau d'obesitat i/o d'esteatosi hepàtica (41,81,82,85,96,255,257-259) i l'existència de diabetis tipus 2 manifesta i/o resistència perifèrica a la insulina (41, 45,81,85,86,255,256,259,260), el que potser tradueixi una major intensitat de certs mecanismes fisiopatològics.

S'han proposat altres índexs sobre els quals no existeix el mateix consens. Entre ells figuren altres processos associats a la SM, com l'HTA (45,96), i la hipertrigliceridèmia (257), a més de les xifres de les transaminases, en especial una ALT superior a dues vegades el límit superior de referència (45,159,257), un quocient AST/ALT superior a la unitat (81,83,85) i la seva traducció histològica en un major grau d'activitat necroinflamatòria hepàtica (41,82,86,257). Hi ha controvèrsia sobre determinats aspectes, com ara el sexe, així el sexe femení, és considerat per alguns com a predictor de malaltia avançada (86,259), i protector per a altres (8). Però potser els factors més controvertits siguin els del metabolisme fèrric. Un 20-60% dels pacients tenen elevat el valor de ferritina sèrica (2,81,86,261) i un 5-20% l'índex de saturació de la transferrina (2,81,86,257,261), encara que l'índex de ferro hepàtic i la concentració hepàtica de ferro solen situar-se en límits normals (2,81,100,257,261). Així, s'ha plantejat que l'EHNA és la causa més freqüent de hiperferritinèmia i/o sobresaturació de la transferrina (262), que la situació heterozigòtica pel gen de l'hemocromatosis pot ser més prevalent en pacients

amb EHNA que en la població general (263-265) i que la sobrecàrrega fèrrica del fetge s'associa a una hepatopatia més greu (264,265). No obstant això, les dades clíniques extretes de sèries àmplies no han demostrat que existeixi una relació inequívoca (81,86,257,261) i l'evidència avui disponible apunta més aviat que l'hiperferritinemia a l'EHNA, almenys en la seva fase d'esteatohepatitis, és una conseqüència inespecífica de la necroinflamació hepàtica (266), reflectint la seva funció com a reactant de fase aguda.

3.3.1. European Liver Fibrosis Panel

També s'han estudiat certs índexs validats en diverses hepatopaties cròniques, tal com s'han referit anteriorment, com els marcadors del metabolisme del col·lagen i de la matriu extracel·lular. El grup de Laine (267) han mostrat que, entre 173 pacients, cap amb àcid hialurònic sèric inferior a 35 µg/l patia fibrosi significativa; a més, cap d'aquells amb xifres superiors però amb un quocient transferrina deficient en hidrats de carboni/transferrina total menor de 0,9 presentava fibrosi en estadis 3 o 4 de l'escala METAVIR. Rosenberg (251) després d'un anàlisi discriminant, varen proposar un algorisme, anomenat European Liver Fibrosis Panel (ELF) per obtenir el grau de fibrosi que inclou l'edat, l'àcid hialurònic, propeptit aminoterminal del col·lagen tipus III i l'inhibidor tissular de la metaloproteinasa. Els autors assenyalen que l'aplicació d'aquest algorisme té una bona sensibilitat i especificitat per a la detecció de fibrosi estadis 3 i 4 a l'EHNA.

3.3.2. Índex K

El grup de Klein (268), després d'un anàlisi multivariant, van proposar l'índex K per l'estimació d'esteatosi simple o canvis necroinflamatoris i/o fibròtics a l'hepatopatia de l'obès, incloent les següents variables (edat, sexe, sobrepès, ALT i triglicèrids). En un pacient concret la possibilitat de classificar adequadament és del 73%.

3.3.3. Índex Angulo

Angulo i col·laboradors (81) van trobar com a factors pronòstics l'edat, el quocient AST/ALT, l'obesitat i la diabetis tipus 2.

3.3.4. Índex Hair

Dixon (45) van avaluar a pacients amb obesitat mòrbida sotmesos a cirurgia bariàtrica i van trobar tres factors pronòstics (HTA, xifra de ALT i índex de RI), que componen l'índex HAIR amb una sensibilitat del 80% i una especificitat del 85% per al diagnòstic d'esteatohepatitis.

3.3.5. Índex BAAT

Ratziu (257) va trobar quatre factors (IMC, edat, xifra d'ALT i triglicèrids) per constituir l'índex BAAT. L'existència d'un sol factor o cap té una sensibilitat del 100% per al diagnòstic de fibrosi avançada, però una especificitat del 47 i l'11%, respectivament, en canvi, la presència dels 4 factors té una sensibilitat nul·la i una especificitat del 100%.

3.3.6. Índex BARD

Més recentment s'ha descrit un altre índex semblant al de BAAT que s'anomena índex BARD i va ser descrit per Harrison (139) sobre un total de 827 pacients amb EHNA. Inclou l'IMC, quocient AST/ALT, i la presència de diabetis mellitus. Aquest índex, té uns marges que van del 0 al 4 amb una AUROC de 0,81 per la fibrosi en pont o cirrosi. Amb un índex BARD de 0 o 1, l'esteatosi simple o amb moderada fibrosi (F0-2) van ser ben diagnosticats en el 96% dels casos no essent necessari realitzar biòpsia hepàtica en aquests casos. Per contra, un índex BARD de 3 i 4 va estar associat a una probabilitat del 43% de presentar una esteatohepatitis amb ponts de fibrosi o cirrosi (F3-4). En aquests casos caldria la pràctica d'una biòpsia hepàtica per confirmar o no la presència d'una malaltia hepàtica avançada a causa del baix valor predictiu de la prova. Tot i que són necessaris estudis per validar aquest índex, els resultats preliminars són prometedors ja que inclouen dades clíniques de fàcil aplicació i perquè té la capacitat d'excloure malaltia hepàtica avançada amb una gran precisió.

3.3.7. Índex NAFLD Fibrosi Score

En un altre estudi, on també inclouen paràmetres clínics habituals en la pràctica diària, Angulo i col·laboradors van validar un índex anomenat NAFLD Fibrosi Score que inclou l'edat, hiperglicèmia, IMC, plaquetes, albúmina, i el quocient AST/ALT mitjançant una fórmula de regressió logística (145). Per al diagnòstic de fibrosi en pont o cirrosi (F3-4), la corba AUROC del NAFLD Fibrosi Score va ser 0,88 (95% CI 0,85-0,92) i del 0,82 (95% CI 0,76-0,88) respectivament. La presència d'un valor baix, present en el 61% dels casos, va excloure la

presència de fibrosi significativa en un 93%, amb una sensibilitat del 82% i una especificitat del 77%. Per contra, un valor elevat, present en el 15% dels pacients, va determinar una fibrosi en pont o una cirrosi en un 90% dels casos, amb una sensibilitat del 51% i una especificitat del 98%. Aquests resultats han estat posteriorment validats per Guha i col·laboradors que van reportar un AUROC de 0,89 (95% CI 0,81-0,97) per a aquests resultats (150). Darrerament, s'ha proposat que la combinació dels índexs NAFLD fibrosi score i l'

EFL, són més precises amb un AUROC de 0,93 (95% CI 0,88-0,99) per la fibrosi septal i de 0,98 (95% CI 0,96-1,00) per la fibrosi en pont i la cirrosi (150). No obstant això, falten més estudis per poder validar aquestes troballes i confirmar el cost-benefici d'aplicar aquests algorismes.

3.3.8. Índex NAFLD Fibrometer

Més recentment, s'ha descrit un altre índex per al diagnòstic de la fibrosi en l'EHNA anomenat NAFLD Fibrometer descrit per Cales i col·laboradors a França en un estudi sobre 235 pacients amb EHNA (269). Aquest índex inclou, l'edat, glucosa, AST, ALT, ferritina, plaquetes, i IMC. Aquest índex va tenir un AUROC de 0,94 i 0,90 per la fibrosi septal (\geq F2) i cirrosi (F4), respectivament. El seu rendiment va ser significativament millor que els índexs NAFLD fibrosi score i l'índex APRI. Quan aquest índex sigui validat pot ser de gran utilitat clínica.

3.3.9. Índex FIB-4

El FIB-4 és un altre índex que s'ha proposat per a diagnosticar el grau de fibrosi en els pacients amb VHC. Aquest índex ha estat proposat pel grup francès de

Vallet-Pichard (270), i està format per les plaquetes, ALT, AST i l'edat. Aquests autors van comparar aquest test amb el resultat de la biòpsia i el Fibrotest. El FIB-4 va diagnosticar correctament els pacients amb fibrosi severa i cirrosi amb un valor AUROC de 0,85 (95% CI 0,82-0,89) i 0,91 (95% CI 0,86-0,93) respectivament. Un índex FIB-4 <1.45 va tenir un valor predictiu negatiu de 94,7% per excloure fibrosi severa amb una sensibilitat del 74,3%. Un valor de l'índex FIB-4 > 3.25, tenia un valor predictiu positiu per confirmar l'existència d'un grau important de fibrosi (F3-F4) del 82,1% amb una especificitat del 98.2%. El FIB-4 es va correlacionar estretament amb el FibroTest amb un valor de l'índex <1.45 o > 3.25 ($k = 0.561$, $p < 0.01$). Un FIB-4 <1.45 o > 3.25 (64.4% dels casos) va ser concordant amb el FibroTest al 92.1% i el 76% respectivament. Aquest índex és de fàcil aplicabilitat i fins aquest moment no s'ha estudiat en l'EHNA.

3.3.10. Fatty Liver Index

Bedogni i col·laboradors van elaborar el Fatty Liver Index (FLI) (168) sobre un total de 224 subjectes procedents del Dionysos estudi amb sospita de patir una malaltia hepàtica (excloent els pacients amb hepatitis B i C) i van ser comparats amb 287 subjectes sense la sospita de malaltia hepàtica . Aquest índex està constituït per triglicèrids, IMC, GGT i el perímetre abdominal. La presència d'un FLI <30 exclouria i un FLI > 60 demostraria la presència d'esteatosi hepàtica. Una limitació important d'aquest estudi és que el diagnòstic d'esteatosi es va realitzar a través de la ecografia hepàtica.

3.3.11. Lipid Accumulation Product

Recentment, el grup de Bedogni han estudiat en la mateixa sèrie de malalts on van descriure el FLI, un altre marcador anomenat lípid accumulation product (LAP). Aquest marcador, inicialment es va aplicar en un estudi poblacional als Estats Units per identificar trastorns cardiometabòlics (271). El LAP està constituït per el perímetre abdominal i els triglicèrids. Com es pot veure, comparteix dos dels components del FLI. Aquest marcador va ser útil per detectar l'esteatosi i conclouent que pot ser d'utilitat per als metges generalistes per tal de seleccionar els pacients que s'haurien de fer l'ecografia hepàtica i també per seleccionar els pacients per fer recerca en estudis epidemiològics (272).

Tots aquests estudis suggereixen que la simple determinació d'algun d'aquests índexs o bé una combinació d'ells pot ser d'utilitat per diagnosticar els pacients amb EHNA i poder determinar el grau de fibrosi que presenten. No obstant això, cap d'aquests marcadors han estat prospectivament validats en estudis més amplis on incloguin diferents poblacions. Fins a l'actualitat el millor mètode diagnòstic de les malalties hepàtiques, tal i com s'ha comentat, continua sent la biòpsia hepàtica. No obstant això, de tots són conegut els inconvenients i les limitacions que té. És per això, que han sorgit d'altres mètodes diagnòstics com les proves d'imatge i una combinació de marcadors entre clínics i dades de laboratori. En el cas concret de l'EHNA una de les formes de diagnòstic és a través de l'ecografia hepàtica que en molts casos es confirma amb altres proves de diagnòstic més sofisticades. Per això es busquen marcadors simples que ajudin a l'ecografia a fer el diagnòstic de l'EHNA.

Especial interès tenen els marcadors indirectes que si bé en general serveixen per valorar quins pacients poden progressar cap a formes més greus de l'EHNA, també hi són els que ajuden a fer el diagnòstic de la malaltia, especialment el HAIR, el FLI i el LAP.

En el present estudi es va voler analitzar la relació entre els diferents marcadors i l'EHNA, quins són d'utilitat per al diagnòstic de l'EHNA, i la concordança entre ells.

PART PRÀCTICA

MATERIAL I MÈTODES

1. PREVALENCIA I FACTORS ASSOCIATS A LA PRESENCIA D'EHNA

1.1. DISSENY DE L'ESTUDI

Estudi transversal, descriptiu, multicèntric i de base poblacional d'aquells subjectes adults (edat superior ó igual a 15 anys) aparentment sans a qui se'ls va practicar una ecografia hepàtica.

1.2. SUBJECTES D'ESTUDI

Estudi multicèntric amb la participació de 25 dels 27 Equips d'Atenció Primària de l'àrea del Barcelonès Nord i Maresme que donen cobertura a una població de 560.000 habitants d'un entorn urbà i semirural (figura 3)

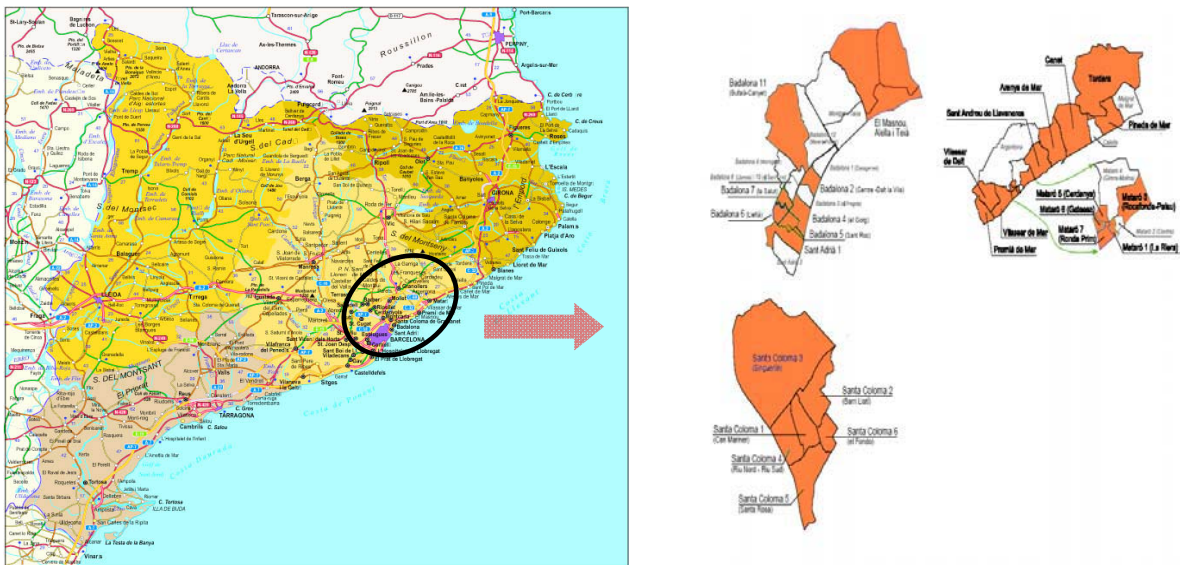


Figura 3: Comarques del Barcelonès Nord i Maresme

Els pacients varen ser seleccionats de forma aleatòria de la població assignada a través del SIAP (sistema d'informació d'atenció primària), sistema utilitzat en els nostres centres de salut, estratificat de manera proporcional a la població assignada a cada un dels equips participants en l'estudi per assegurar que

cada centre estava apropiadament representada i que equival al padró municipal. Tots els subjectes varen ser convidats a participar a l'estudi mitjançant trucades telefòniques. Aquestes varen ser realitzades per la mateixa persona i en aquell moment se'ls explicava en què consistiria l'estudi.

1.3. CRITERIS D'INCLUSIÓ

Població adulta d'ambdós sexes procedents d'aquests centres amb edats compreses entre els 15 i 80 anys que volguessin participar en l'estudi i que donessin el seu consentiment informat per escrit.

1.4. CRITERIS D'EXCLUSIÓ

Consum d'alcohol >30 g/dia en homes i >20g/dia en dones. Presència d'una malaltia hepàtica crònica coneguda. Presència de l'antigen de superfície del virus de l'hepatitis B ó la presència d'anticossos en front el virus de l'hepatitis C. Subjectes que presentaven condicions o patologies que podien dificultar la recollida de dades i el seguiment de l'estudi, com ara malalties incapacitans, deteriorament cognitiu, pacients institucionalitzats o subjectes sense residència fixa en qualsevol dels equips participants en l'estudi. Subjectes que no donessin el consentiment informat per escrit.

1.5. VARIABLES

A tots els participants se'ls va revisar la historia clínica, varen ser sotmesos a una anamnesis exhaustiva i exploració física completa, se'ls va practicar una analítica i una ecografia abdominal. L'analítica i l'ecografia es varen realitzar amb un termini màxim de tres mesos després de la visita.

En els subjectes estudiats es varen mesurar les següents variables

1.5.1. Variables sociodemogràfiques : Edat, gènere, ocupació laboral, nivell d'estudis i municipi de residència.

1.5.2. Dades de l'Historia Clínica incloent:

1.5.2.1. Antecedents personals de malaltia hepàtica, litiasi biliar, intervencions quirúrgiques.

1.5.2.2. Presència de comorbiditat: Obesitat i sobrepès, diabetis tipus 2, dislipèmia i HTA.

1.5.2.3. Consum d'alcohol. Detallant els anys d'ingesta, tipus de beguda i quantitats ingerides en unitats de beguda estàndard, diferenciant el consum durant la setmana o durant els caps de setmana. Es va considerar abstemi aquell subjecte que no consumia alcohol. La unitat de beguda estàndard (UBE) equival a 10 g d'alcohol.

1.5.2.4. Consum de tabac. Tipus de tabac. Consum de cigarretes per dia. En cas d'abstinència temps de la mateixa.

1.5.2.5. Consum habitual de fàrmacs durant els últims 6 mesos.

1.5.3. Exploració Física:

1.5.3.1. Dades antropomètriques: Pes, talla, obesitat abdominal i l'IMC. La mesura de l'obesitat abdominal es va fer mitjançant la determinació de les circumferències de cintura i malucs utilitzant una cinta mètrica (es considera circumferència de la cintura el perímetre de la zona abdominal intermèdia

entre l'últim arc costal i la cresta ilíaca mesurada en un pla horitzontal, i circumferència del maluc l'obtinguda en el pla de màxim relleu dels múscles glutis). L'IMC es va calcular segons la fórmula clàssica de pes (kg) / alçada (m²).

1.5.3.2. Mesura de la tensió arterial. Es va determinar amb el subjecte en sedestació, amb un tensiòmetre automàtic validat OMRON. Es van realitzar tres determinacions, separades entre sí per dos minuts i es va adoptar com a pressió arterial final la mitjana de les dues últimes mesures, excloent la primera.

1.5.4. Determinacions analítiques:

1.5.4.1. Es va realitzar una determinació analítica en sang després de 12 hores en dejú, que va incloure: Hemograma, recompte i fórmula leucocitària, plaquetes, glicèmia, hemoglobina glicosilada, urea, creatinina, àcid úric, colesterol, triglicèrids, HDL, lipoproteïnes de baixa densitat (LDL), ASAT, ALAT, GGT, fosfatases alcalines, l'antigen de superfície del virus de l'hepatitis B i anticossos contra el virus de l'hepatitis C. Els valors de tall de les diferents variables estudiades es van considerar segons els paràmetres habituals del laboratori de referència, que és únic per tots els centres participants.

1.5.4.2. Nivells d'insulina basal mitjançant el mètode de immunoquimioluminiscència.

1.5.4.3. Determinació de la RI mitjançant el mètode HOMA.

HOMA=(glicèmia (mmol/L) x insulina(mU/L))/22.5).

Es considera RI si el valor del HOMA és superior o igual a 3.8.

1.5.4.4. Es va recollir una mostra de la primera orina del matí per a la determinació de la microalbuminúria.

1.5.5. Determinació de la SM segons els criteris diagnòstics del Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program (ATPIII-NCEP) (232). Aquest inclou el perímetre abdominal \geq a 102 cm en els homes i \geq a 88 cm en les dones; HTA \geq 135/85 mmHg o tractament previ de l'hipertensió; glicèmia basal \geq 110 mg/dl o tractament de la diabetis mellitus; cHDL $<$ 40 mg/dl en homes o $<$ 50 mg/dl en dones o tractament previ; triglicèrids \geq 150 mg/dl o tractament previ.

Per fer el diagnòstic segons aquest criteri es necessiten tres o més d'aquests components.

1.5.6. Ecografia abdominal.

La variable resultant és el diagnòstic ecogràfic d'esteatosi hepàtica. Així, el diagnòstic d'esteatosi fou realitzat mitjançant la pràctica d'una ecografia hepàtica segons els criteris estàndards acceptats per l'American Gastroenterology Association (124). En el present estudi i a causa de l'extensió de la nostra àrea d'influència les ecografies es varen realitzar en cadascun dels quatre centres de radiologia de referència que disposem. En total varen ser quatre els radiòlegs participants i entre ells varen consensuar els criteris per al diagnòstic d'esteatosi. Cap d'ells tenia coneixement dels resultats tant clínics com analítics dels subjectes. L'aparell utilitzat fou idèntic en cadascun dels centres de referència. Els criteris adoptats varen

ser un augment de l'ecogenicitat hepàtica prenen com a referència l'ecogenicitat renal, presència d'atenuació i falta de diferenciació del reforç periportal i de la paret vesicular a causa de la gran hiperecogenicitat del parènquima.

2. SÍNDROME METABÒLICA I ESTEATOSI HEPÀTICA NO ALCOHÒLICA

En l'estudi de prevalença vàrem estudiar la SM segons els criteris americans de la NCEP-ATPIII. Donada la importància que es pensa que té aquesta síndrome en la patogènia de l'EHNA es va voler estudiar com es comportaven els diferents criteris existents per definir la SM i avaluar la relació entre la SM i l'EHNA.

2.1. CRITERIS EMPRATS PER EL DIAGNÒSTIC DE LA SM:

2.1.1. Criteri diagnòstic de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) (230):

Component principal:

Alteració del metabolisme de la glucosa (diabetis mellitus, intolerància a la glucosa, o RI amb un valor de HOMA ≥ 3.8).

Altres components:

1. Obesitat (IMC ≥ 30 kg/m²) o visceral (índex cintura abdominal/maluc > 0.9 en homes o > 0.85 en dones).
2. HTA $\geq 140/90$ mmHg o tractament previ.
3. cHDL ≤ 35 mg/dl en homes o ≤ 39 mg/dl en dones o tractament previ.
4. Triglicèrids ≥ 150 mg/dl o tractament previ.
5. Microalbuminúria: Excreció urinària d'albúmina > 20 mg/l o albúmina / creatinina > 30 mg/g.

Per fer el diagnòstic segons aquest criteri es necessita el component principal més dos o més dels altres components.

2.1.2. Criteri diagnòstic del Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program (ATPIII-NCEP) (232):

Components:

1. Perímetre abdominal \geq a 102 cm en els homes i \geq a 88 cm en les dones.
2. HTA \geq 135/85 mmHg o tractament previ de la hipertensió.
2. Glicèmia basal \geq 110 mg/dl o tractament de la diabetis mellitus.
3. cHDL $<$ 40 mg/dl en homes o $<$ 50 mg/dl en dones o tractament previ.
4. Triglicèrids \geq 150 mg/dl o tractament previ.

Per fer el diagnòstic segons aquest criteri es necessiten tres o més d'aquests components.

2.1.3. Criteri diagnòstic de l'International Diabetes Federation (IDF) (233):

Component principal:

Obesitat central definida com a perímetre abdominal \geq 94 cm per homes i \geq 80 cm per dones.

Altres components:

1. HTA \geq 130 mmHg de sistòlica o \geq 85 mmHg de diastòlica o tractament de la hipertensió.
2. Glicèmia \geq 100 mg/dl o tractament de la diabetis mellitus.
3. cHDL $<$ 40 mg/dl en homes e $<$ 50 mg/dl en dones, o tractament previ.
4. Triglicèrids \geq 150 mg/dl o tractament previ.

Per fer el diagnòstic segons aquest criteri es necessita el component principal més dos o més dels altres components.

3. ÍNDEXS NO INVASIUS DE FIBROSIS HEPÀTICA I EHNA

Tal i com s'ha comentat en la introducció s'han analitzat els diferents marcadors indirectes que hi ha per al diagnòstic de la fibrosi en les malalties hepàtiques i veure si poden ser d'utilitat per diagnosticar els pacients amb EHNA. De tots els marcadors varem escollir aquells en els quals les variables tant clíniques com analítiques estaven a l'abast de la majoria dels professionals i també aquells dels quals en disposàvem totes les variables.

3.1. ÍNDEXS EMPRATS PER EL DIAGNÒSTIC DE L'EHNA:

3.1.1. Índex HAIR

Inclou les següents variables: HTA, RI i ALT > 40 UI/L.

Un valor entre 0-1 indica la no presència d'EHNA i un valor de 3-4 indica EHNA.

3.1.2. Fatty Liver Index

Aquest índex inclou: Triglicèrids, IMC, GGT i el perímetre abdominal, i es calcula segons la següent fórmula:

$$FLI = \left(\frac{e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglicèrids}) + 0.139 \cdot \text{IMC} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{perímetre abdominal} - 15.745}}{1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglicèrids}) + 0.139 \cdot \text{IMC} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{perímetre abdominal} - 15.745}} \right) * 100$$

FLI < 30 no EHNA; FLI ≥ 60 EHNA; FLI entre 30-60 indeterminat.

3.1.3. Lipid accumulation product

Aquest índex inclou:

LAP homes = (circumferència de cintura-65) x triglicèrids

LAP dones = (circumferència de cintura-58) x triglicèrids

$\ln(\text{LAP homes}) < 4$ i $\ln(\text{LAP dones}) < 4.4$ no EHNA

$\ln(\text{LAP homes}) \geq 4$ i $\ln(\text{LAP dones}) \geq 4.4$ EHNA

3.2. ÍNDEXS EMPRATS PER L'EVOLUCIÓ DE FIBROSI HEPÀTICA:

3.2.1 Cocient AST/ALT

AST/ALT ràtio < 1 característic d'EHNA si > 1 pot indicar fibrosi o progressió de la malaltia.

3.2.2 Índex APRI

Aquest índex format per el quocient AST/plaquetes, es calcula segons la següent formula:

$$\text{APRI} = \left[\frac{\text{AST/LSN}}{\text{plaquetes (10}^9\text{/L)}} \right] \times 100$$

LSN: Límit superior de la normalitat (35 UI/L)

Un valor < 0.5 no fibrosi i un valor > 1.5 fibrosi. Entre 0,5-1,5 indeterminat.

3.2.3. Índex FORNS

Aquest índex esta format per l'edat, GGT, colesterol i plaquetes i es calcula segons la següent formula:

$$7.811 - 3.131 \times \ln [\text{plaquetes (10}^9\text{/L)}] + 0.781 \times \ln [\text{GGT (IU/L)}] + 3.467 \times \ln [\text{edat (anys)}] - 0.014 \times [\text{colesterol (mg/dl)}].$$

Un valor < 4.21 no fibrosi i > 6.90 fibrosi. Entre 4,21-6.90 indeterminat.

3.2.4. Índex BARD

Aquest índex inclou les següents variables: l'IMC, quocient AST/ALT i la diabetis mellitus.

BARD= IMC > 28 kg/m² (1 punt), AST/ALT >0.8 (2 punts) i diabetis (1 punt).

Puntuació entre 0-1 no fibrosi i entre 2-4 fibrosi.

3.2.5. Índex BAAT

Inclou les següents variables: l'IMC, edat, ALT i triglicèrids.

BAAT= IMC > 28 kg/m² (1 punt), edat > 50 anys (1 punt), ALT ≥ dos cops el valor normal (1 punt) i triglicèrids > 150 mg/dl (1 punt).

Puntuació entre 0-1 no fibrosi, 2-3 indeterminat i 4 fibrosi.

3.2.6. Índex FIB-4

Aquest índex inclou: edat, AST. Plaquetes i l'ALT, i es calcula segons la següent fórmula:

$$\text{FIB-4} = [\text{edat (anys)} \times \text{AST (IU/L)} / \text{plaquetes (10}^9\text{/L} \times \text{ALT (IU/L)}^{1/2}]$$

FIB-4 < 1.45 no fibrosi i FIB-4 > 3.25 fibrosi. Entre 1.45-3.25 indeterminat.

4. PLA D'ANÀLISI

4.1. MIDA DE LA MOSTRA

Acceptant un risc alfa de 0.05 per una precisió de +/- 0.03 unitats percentuals en un contrast bilateral per estimar una proporció de 0.20 es necessita una mostra aleatòria de 683 subjectes. Es va considerar que un 15% de la població presentaria consum de risc d'alcohol o malaltia hepàtica prèvia, i per això es va incrementar en aquest percentatge el nombre de subjectes a estudiar, per tant la mida final prevista de la mostra fou de 786 pacients.

4.2. CONTROL DE QUALITAT

Per a la recollida de dades es va dissenyar un llibret on s'anaven anotant totes les variables, tant de l'anamnesi, dels antecedents, de l'exploració física i dels resultats analítics. En l'annex es mostra un exemplar del mateix. Aquestes dades es van introduir en una base de dades tipus ACCES i es va procedir a la seva depuració.

4.3. ANÀLISI ESTADÍSTICA

La descripció de les dades es va realitzar mitjançant taules de freqüències i els seus respectius percentatges (variables categòriques), mitjana i desviació estàndard (variables contínues simètriques), mediana i rang interquartílic (variables contínues no simètriques), així com mitjançant diagrames de barres i de sectors. Totes les comparacions es van efectuar a nivell bilateral amb una significació del 5 %. Es va usar el paquet estadístic Stata v11 per a l'anàlisi de les dades.

A continuació es detalla l'anàlisi específic realitzada per a contestar cada objectiu del treball:

4.3.1. Objectiu 1:

En general es presenta la prevalença crua d'EHNA en el nostre estudi, calculada com el nombre de persones amb EHNA entre el total de persones incloses a l'estudi. Els intervals de confiança són els corresponents a una proporció. Per permetre la comparació amb altres estudis també es va calcular aquesta prevalença estandarditzada per a la distribució d'edat i sexe de la població espanyola (273) i europea (274).

4.3.2. Objectius 2 a 5:

Anàlisi bivariant: Per veure la relació entre EHNA i altres variables (característiques dels participants, consum d'alcohol, síndrome metabòlica i marcadors de fibrosi/EHNA) es van comparar les prevalences d'EHNA en cada categoria de les variables categòriques utilitzant el test de la khi quadrat, i les mitjanes de les variables contínues entre els subjectes amb i sense EHNA mitjançant el test de la t de Student. Si en usar variables categòriques la freqüència esperada d'alguna cel·la era inferior a 5 es calculava el test exacte de Fisher. Si les variables contínues en què es testava la diferència de mitjanes entre subjectes amb i sense EHNA no eren raonablement simètriques o gaussianes s'emprava el test no paramètric de Mann-Whitney. Quan els tests exacte de Fisher i de khi quadrat o el test de la t de Student i el de Mann-Whitney donen valors de p relativament similars es mostren únicament els

valors de p corresponents a khi quadrat i t de Student per facilitar la lectura dels resultats.

Anàlisi multivariant: Es va utilitzar la regressió logística, amb EHNA com a variable dependent i ajustant per els potencials confusors, per determinar els factors associats de forma independent a la presència d'EHNA. Es presenten els odds ràtios (OR) i els seus intervals de confiança al 95%. S'inclogueren inicialment en el model totes les variables amb $p < 0,1$ en un anàlisi de regressió logística bivariant, així com totes aquelles amb rellevància clínica o científica a criteri de l'investigador. En els models multivariants finals es van mantenir les variables amb $p < 0,05$ i les que l'investigador va considerar d'interès. Es va utilitzar el test de raó de versemblances (LRT) per comprovar si els termes d'interacció inclosos en els models multivariants eren estadísticament significatius. La presència de variables explicatives altament correlacionades en un mateix model pot provocar resultats espuris. Es pot saber quina de les 2 (o més) variables correlacionades ajusta millor les dades (excloent-hi totes les altres variables correlacionades) mitjançant l'índex d'Akaike. El model amb menor índex serà el que determini quina de les variables correlacionades entri finalment en el model multivariant, descartant-ne la resta. En els casos en què una de les variables correlacionades era més fàcilment interpretable o més habitualment emprada a la literatura s'escollia aquesta sense tenir en compte el criteri d'Akaike.

Concordança: La concordança entre els diferents mètodes de càlcul de la SM es va mesurar amb l'índex kappa. Es va mesurar l'associació entre EHNA i la SM mitjançant 3 models de regressió logística bivariant, un per a cada mètode de càlcul de la SM. Aquests models es van repetir posteriorment ajustant per

edat. Per al càlcul de la sensibilitat, especificitat i valors predictius positiu i negatiu dels diferents mètodes de càlcul de la SM respecte a l'EHNA es va usar aquesta última com a prova de referència. Es va seguir el mateix patró d'anàlisi pels marcadors de fibrosi/EHNA que per a la SM.

Altres: 7 pacients que no consumien alcohol en l'actualitat però que reportaven un consum d'alcohol en el passat foren exclosos dels anàlisis en els quals intervenia l'alcohol. Per determinar el millor punt de tall de l'ALAT per discriminar pacients amb i sense EHNA es varen utilitzar corbes ROC.

5. LLIBRET DE RECOLLIDA DE LES DADES

CAP Número Cc
Espai reservat per l'IP

Espai per etiqueta identificativa

NOM: _____

SEXE: Home Dona

DATA DE NAIXEMENT: _____

CIP: _____

TELÈFON: _____
(anotar el telèfon de casa i mòbil si és possible)

EAP: _____

METGE: _____

REFERENT: _____

DATA REVISIÓ e-CAP: _____

DATA ECOGRAFIA: _____

DATA ENTREVISTA: _____

DATA ANALÍTICA: _____

OBSERVACIONS: _____

INFORMACIÓ DE L'e-CAP:

- Consum d'alcohol >40gr/dia o 4 UBE homes o 23gr/dia o 2,5 UBE dones.....
- Malaltia hepàtica crònica.....
- HBsAg.....
- Anti C.....
- Litiasi biliar.....
- Cirurgia bariàtrica o de la via biliar.....
- Pacients amb alguna incapacitació física o mental.....

CRITERIS D'EXCLUSIÓ BASATS EN L'ENTREVISTA I/O TRUCADA:

- No presentat.....
- No donen el consentiment.....
- Altres.....

ENTREVISTA AL PACIENT

VARIABLES SOCIODEMOGRÀFIQUES:

Ocupació laboral actual (o darrera si no treballa): _____

Nivell d'estudis màxim que ha assolit:

- Universitari
- Batxillerat/mòduls
- ESO/BUP/FP
- Primària
- Sense estudis

Ètnia:

- Caucàsic
- Àrab
- Subsaharià
- Xinès
- Altres Especificar _____

Comunitat autònoma d'origen (o país si és estranger): _____

Adreça: _____

Codi postal: _____

Població: _____

ANTECEDENTS CLÍNICS (a través de l'entrevista):

ANTECEDENTS PERSONALS DE:

Malaltia hepàtica: Marcar amb una creu aquelles que declari.

- Alcohol
- Virus hepatitis B
- Virus hepatitis C
- Autoimmune
- Altres _____

Litiasi biliar: Sí NO

Ha patit alguna de les següents **intervencions quirúrgiques?**

- Cirurgia bariàtrica Sí NO
- Cirurgia de la via biliar Sí NO

CONSUM D'ALCOHOL:

Durant quants anys ha consumit alcohol?: _____ (posar 0 si sempre ha estat abstemi)

CONSUM ACTUAL

Escrigui el consum total* de begudes alcohòliques

ENTRE SETMANA (de dilluns a divendres migdia)	CAP DE SETMANA (de divendres nit a diumenge)
---	--

Vi / cava:

- | | | |
|----------------------|-------|-------|
| • Got o copa (100cc) | _____ | _____ |
| • Ampolla 3/4 | _____ | _____ |
| • Un litre | _____ | _____ |

Cervesa / sidra:

- | | | |
|------------------------|-------|-------|
| ▪ Quinto/canya (200cc) | _____ | _____ |
| ▪ Un litre | _____ | _____ |

Copes:

- | | | |
|----------------------------|-------|-------|
| • Copa (50cc) | _____ | _____ |
| • Cigaló (25cc) | _____ | _____ |
| • Combinat (Cubata) (50cc) | _____ | _____ |
| • Un litre | _____ | _____ |

Generosos /xeres, vermut...):

- | | | |
|------------------|-------|-------|
| • Copa | _____ | _____ |
| • Vermut (100cc) | _____ | _____ |
| • Un litre | _____ | _____ |

Resultat UBE/setmana _____

* Exemple: una persona que pren un got de vi cada dia per dinar i un cigaló els dissabtes i diumenges tindrà un consum de 5 gots de vi (entre setmana) i 2 cigalons (cap de setmana).

OBSERVACIONS (respecte al consum d'alcohol): _____

CONSUM DE TABAC:

Actualment, fuma cigarretes? (≥ 1 al dia) Sí NO

En cas afirmatiu:

A quina edat va començar a fumar? _____

Aproximadament quantes cigarretes fuma al dia ? _____

En cas negatiu:

Ha fumat mai cigarretes ? _____

Si ha fumat, a quina edat va començar a fumar? _____

Si ha fumat, a quina edat va deixar de fumar? _____

Si ha fumat, aproximadament quantes cigarretes fumava al dia? _____

Actualment, fuma en pipa o cigars? Sí NO

En cas negatiu:

Ha fumat mai en pipa o cigars? Sí NO

HA PRES MAI ALGUN D'AQUESTS FÀRMACS?:

Marcar amb una creu els fàrmacs que hagi consumit.

Amiodarona Edat inici _____ Edat fi* _____

Tamoxifè Edat inici _____ Edat fi* _____

Estrògens Edat inici _____ Edat fi* _____

Corticosteroides Edat inici _____ Edat fi* _____

* Si actualment està prenent el fàrmac, posar com a edat fi l'edat actual.

Confirmació segons e-CAP
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
Marqui amb una x si el medicament figura a la HC del pacient

EXPLORACIÓ FÍSICA:

DADES ANTROPOMÈTRIQUES EN EL MOMENT DE L'ENTREVISTA

Pes _____ kg (Sense sabates ni roba d'abric ni cap tipus de complement)

Talla _____ cm (Sense sabates)

Obesitat abdominal: Cintura _____ cm Malucs _____ cm (Sense roba)

DETERMINACIÓ DE LA PRESSIÓ ARTERIAL EN DECÚBIT

Primera determinació _____ mmHg

Segona determinació _____ mmHg

Tercera determinació _____ mmHg

DETERMINACIONS ANALÍTIQUES (en dejú)

Hb _____ g/dL. Leucòcits _____ x mil/ μ L. Plaquetes _____ x mil/ μ L.

Glicèmia _____ mg/dl. Hemoglobina glicosilada _____ %

Urea _____ mg/dl. Creatinina _____ mg/dl. Àcid úric _____ mg/dl.

Colesterol total _____ mg/dl HDL _____ mg/dl LDL _____ mg/dl Triglicèrids _____ mg/dl

ASAT _____ U/L ALAT _____ U/L GGT _____ U/L FA _____ U/L Bil _____ mg/dl

TSH _____ μ U/mL T4 _____ μ U/mL

HBsAg _____ Anti C _____

Nivells d'insulina _____

HOMA _____

Microalbuminúria _____

RESULTATS

1. PREVALENÇA I FACTORS ASSOCIATS A LA PRESENCIA D'EHNA

1.1. PARTICIPACIÓ

Dels 27 Equips d'Atenció Primària que pertanyen a l'Institut Català de la Salut a les comarques del Barcelonès Nord i Maresme, finalment 25 van participar en l'estudi. Aquests varen ser: Comarca del Barcelonès Nord: Badalona 2 (Centre), Badalona 4 (Gorg), Badalona 5 (Sant Roc), Badalona 6 (Llefià), Badalona 7 (La Salut), Badalona 11 (Bufala-Canyet), Sant Adrià del Besos, Santa Coloma de Gramanet 1 (Cal Mariner), Santa Coloma de Gramanet 2 (Barri Llatí), Santa Coloma de Gramanet 3 (Singuerlín), Santa Coloma de Gramanet 4 (Riu Nord-Riu Sud), Santa Coloma de Gramanet 5 (Santa Rosa), Santa Coloma de Gramanet 6 (Fondo), i El Masnou-Alella-Teià. Comarca del Maresme: Premià de Mar, Vilassar de Mar, Vilassar de Dalt, Mataró 1 (La Riera), Mataró 3 (Rocafonda), Mataró 5 (Cerdanya), Mataró 6 (Gatassa), Mataró 7 (Ronda Prim), Arenys de Mar, Llavanes i Canet de Mar.

El treball de camp de l'estudi es va iniciar el dia 8 de febrer de 2007 i es va acabar el 6 de juny de 2008.

El percentatge de participació en l'estudi va ser del 40%. Els subjectes menys predisposats a participar varen ser la gent jove i els subjectes del sexe masculí. Es varen reclutar 806 subjectes dels quals 33 es varen excloure d'entrada per presentar un consum d'alcohol per sobre dels límits establerts en els criteris d'inclusió. Inicialment es varen incloure 773 subjectes i d'aquests se'n van excloure 7 per els motius següents: un subjecte era alcohòlic segons l'història

clínica; 5 subjectes tenien marcadors contra el virus de l'hepatitis C en l'analítica i 1 tenia marcadors positius contra el virus de l'hepatitis B.

1.2. PREVALENÇA

Finalment es varen incloure 766 subjectes dels quals 323 eren homes (42,2%) i 443 dones (57,8%). La mitjana d'edat fou de 53 ± 14 anys amb un interval comprès entre 17 i 83 anys. Del total de subjectes, 198 varen presentar una EHNA per criteris ecogràfics el que representa una prevalença del 25,8% (Figura 4).

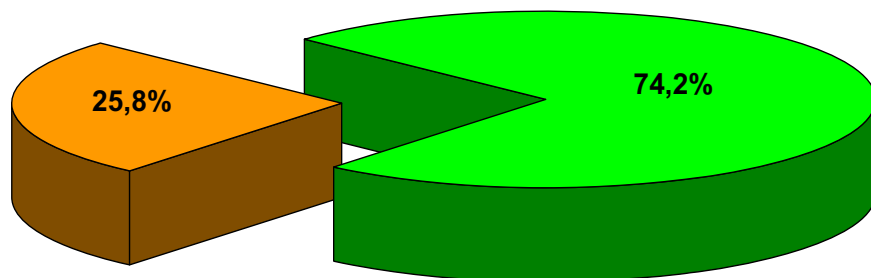


Figura 4: Percentatge de la prevalença d'EHNA.

Del total de subjectes amb EHNA, 108 eren homes (33,4%) i 90 eren dones (20,3%) ($p < 0,001$) (figura 5).

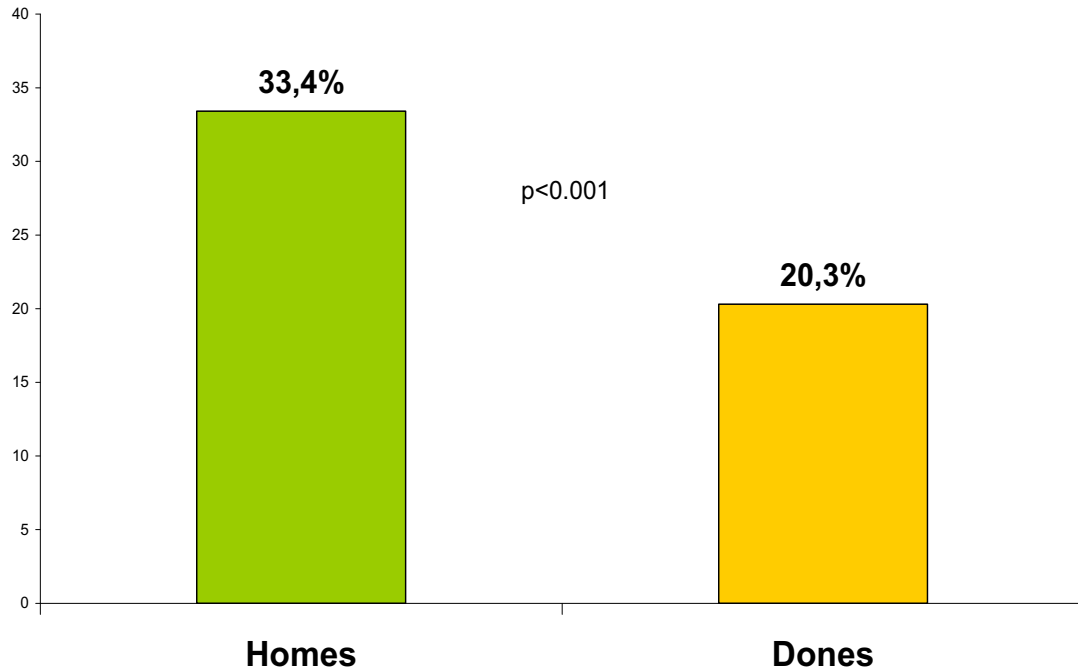


Figura 5: Percentatge de prevalença de l'EHNA segons el sexe.

La prevalença de l'EHNA va augmentar de forma significativa a mesura que augmentava l'edat. Així va ser del 12,7% en edats inferiors als 40 anys, del 24,5% en les edats compreses entre 40 i 60 anys i del 35,8% per sobre dels 60 anys ($p < 0,001$) (Figura 6).

Resultats

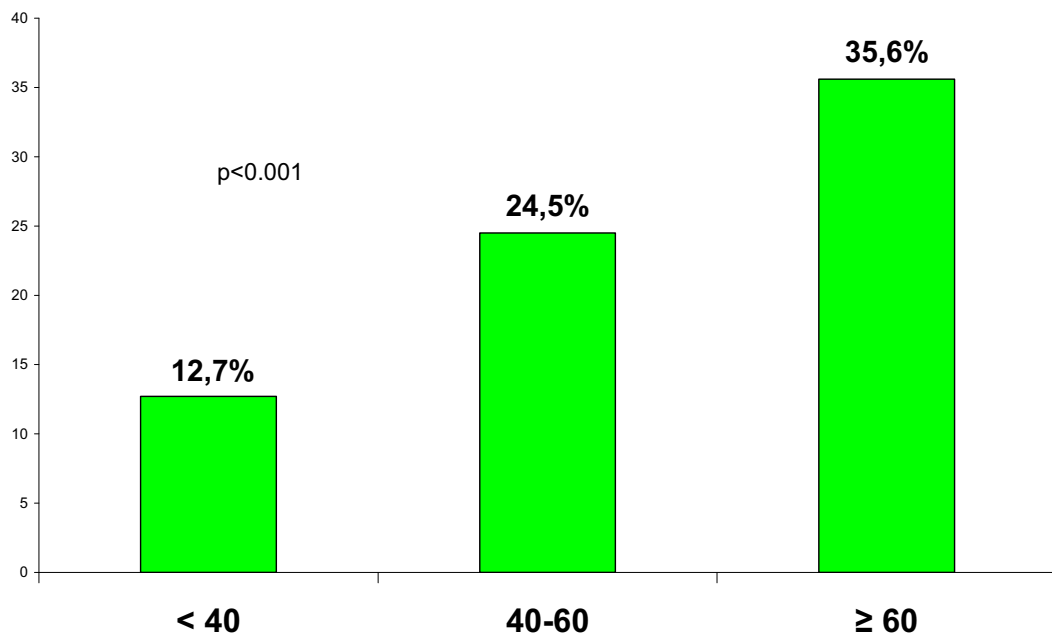


Figura 6: Prevalença d'EHNA segons l'edat.

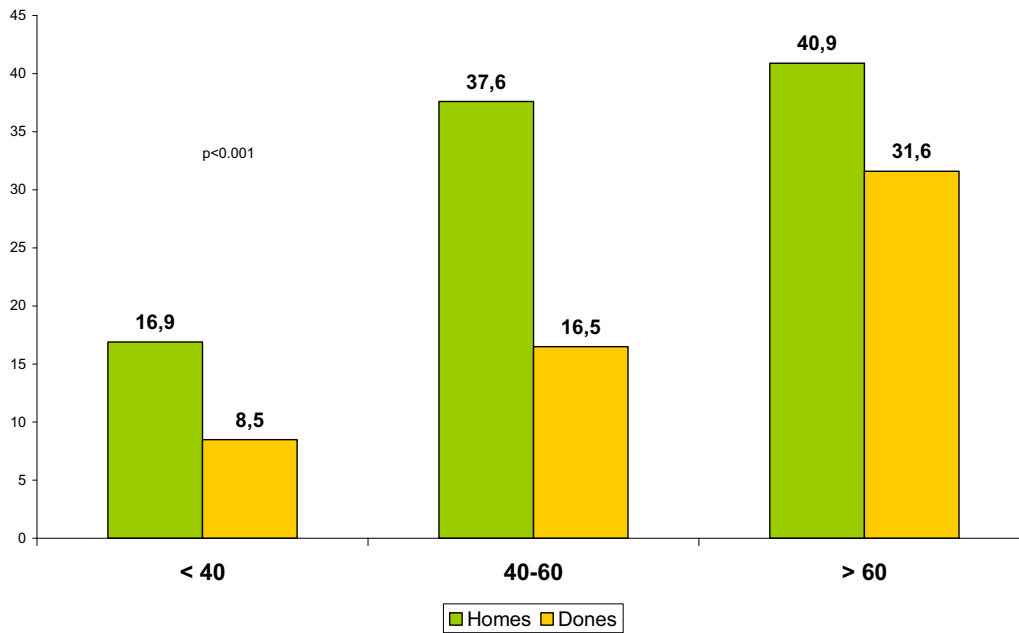


Figura 7: Prevalença d'EHNA segons edat i sexe

En relació a la prevalença es va fer una aproximació de l'observada en l'estudi en relació a la població espanyola i europea ajustada per edat i sexe i veure si diferien molt. Com es pot observar en la taula 4 la prevalença era del 23 % en la població espanyola, mentre que en la població europea era del 22,3 %. Malgrat que en la sèrie del nostre estudi va ser una mica més alta les diferències no van ser significatives.

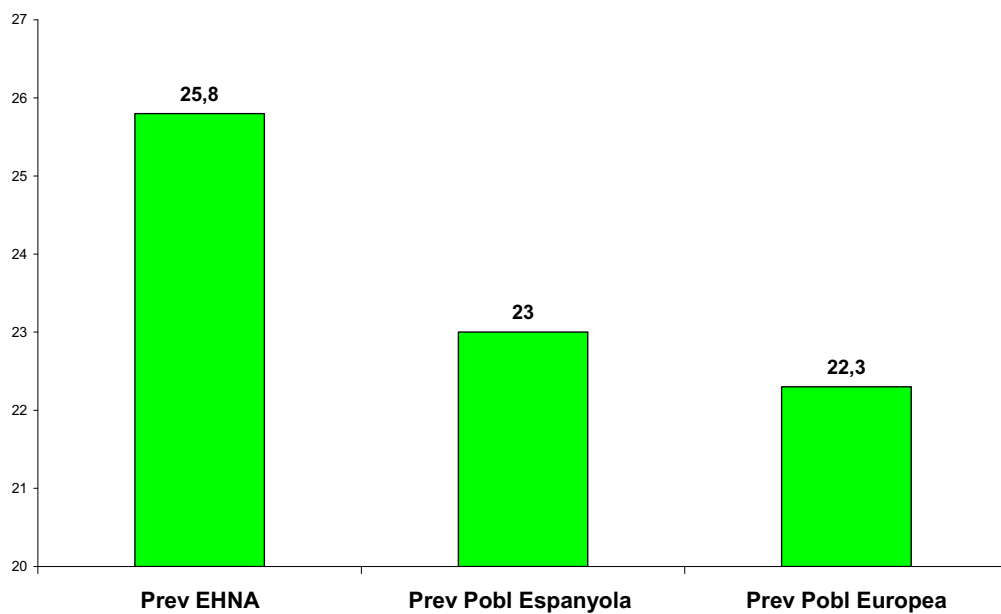


Figura 8: Prevalença d'EHNA en relació a la prevalença estimada a la població espanyola i europea

1.3. CARACTERÍSTIQUES DE LA MOSTRA

En la taula 4 i 5 es descriuen les característiques de la mostra segons que els subjectes presentessin o no EHNA, i també les medianes amb la desviació estàndard dels diferents paràmetres clínics i analítics.

1.3.1. Procedència

Un 92,6% dels subjectes eren de procedència caucàsica, dels quals un 27,3% (192 subjectes) tenien EHNA ($p < 0.003$). D'aquests 5 subjectes 3 eren de procedència subsahariana i 2 de procedència asiàtica.

1.3.2. Nivell educatiu

Segons el nivell educatiu el 13,7% dels subjectes no tenien estudis, un 48,9% estudis primaris, el 11,3% estudis secundaris, el 26,2% estudis superiors, ($p < 0.001$). Els percentatges de subjectes amb EHNA en cada grup varen ser 19,3% sense estudis, 54,3% estudis primaris, 4,1% estudis secundaris i el 22,3% estudis superiors.

1.3.3. Consum d'alcohol

225 subjectes (29,6%) consumien ($p < 0.006$) alcohol dins dels valors establerts en els criteris d'inclusió a l'estudi. D'aquests un 37,4% tenien EHNA. 7 subjectes varen reportar un consum d'alcohol en el passat. La mitjana de consum actual entre els 232 subjectes que alguna vegada havien begut alcohol va ser de $9,17 \pm 6,75$ UBE per setmana. El percentatge de pacients amb un consum d'alcohol va ser superior entre els homes amb un 48% respecte a les dones que va ser tan sols d'un 16% ($p < 0.001$). La mitja dels anys de consum

d'alcohol va ser de $24,26 \pm 14,45$ anys, essent significativament superior en els subjectes amb EHNA en relació als subjectes sense EHNA ($p < 0.0005$).

1.3.4. Tabac

El 55,4% mai no havien consumit tabac, el 20% eren ex-fumadors i el 24,7% fumava de manera habitual. Entre els no fumadors el percentatge d'EHNA va ser del 53,5%, entre els ex-fumadors del 25,8% i en els fumadors del 19,7%, mentre que els subjectes sense EHNA els percentatges varen ser del 56% entre els no fumadors, 17,6% en els ex-fumadors i del 26,4% en els fumadors ($p = 0.011$).

1.3.5. Pes

530 subjectes (69,2%) presentaven un IMC per sobre de 25 kg/m^2 . D'aquests un 44% tenien sobrepès (IMC entre $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$) i un 25,2% obesitat (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). El percentatge d'EHNA va ser del 43,9% en els subjectes amb sobrepès, el 44,9% en els obesos i d'un 11,1% en pes normal en relació als subjectes sense EHNA ($p < 0.0005$).

1.3.6. Obesitat central

El 37,6% tenien obesitat central segons el perímetre abdominal ($\geq 102 \text{ cm}$ en els homes i $\geq 88 \text{ cm}$ en les dones). D'aquests un 52,3% tenien EHNA i el 32,5% no tenien EHNA ($p < 0.0005$).

1.3.7. Hipertensió arterial

El 42,2% dels subjectes eren hipertensos amb unes xifres de pressió arterial ≥ 130 mmHg i/o ≥ 85 mmHg. D'aquests el 58,9% tenien EHNA i el 36,4% no tenien EHNA ($p < 0,0005$).

1.3.8. Diabetis

Un 19,8% eren diabètics (glicèmia ≥ 110 mg/dl). D'aquests un 39,3% presentaven EHNA i el 12,7% no tenien EHNA ($p < 0,0005$).

1.3.9. Colesterol total

El 60,8% presentaven un valor de colesterol total per sobre de 200 mg/dl, no existint diferències significatives entre els subjectes amb EHNA (59,2%) i els subjectes sense EHNA (61,4%) ($p = 0,579$).

1.3.10. Lipoproteïnes d'alta densitat

El 22,1% tenien uns valors de cHDL < 40 mg/dL en els homes i < 50 mg/dl en dones, existint diferències entre els subjectes amb EHNA (29,9%) i sense EHNA (19,3) ($p < 0,003$).

1.3.11. Triglicèrids

La hipertrigliceridèmia va ser definida com un valor per sobre de 150 mg/dl i un 21,2% presentaven xifres altes. Un 36,7% tenien EHNA i un 15,6 no tenien EHNA essent aquestes diferències significatives ($p < 0,0005$).

1.3.12. Aspartat aminotransferasa

Un 4,5% presentaven un augment de les xifres d'AST definides per uns valors per sobre de 35 U/L en homes i 31 U/L en les dones, no existint diferències significatives entre els subjectes amb EHNA (7,2%) i sense EHNA (3,6%).

1.3.13. Alanin aminotransferasa

El 8% tenien uns valors de ALT alts definida per uns valors per sobre de 45 U/L en homes i 34 U/L en dones. Existeixen diferències significatives entre els subjectes amb EHNA (17,3%) i sense EHNA (4,6%) ($p < 0.0005$).

1.3.14. Gamma glutamil transferasa

El 12% dels subjectes tenien uns valors per sobre de 56 U/L en homes i superior a 39 U/L en dones. D'aquests el 20,6% tenien EHNA i el 8,9% no tenien EHNA ($p < 0.0005$).

1.3.15. Resistència a la insulina

La RI es va calcular segons el HOMA i un subjecte tenia RI si estava igual o per sobre de 3,8. Un 12,4 % tenien un valor superior. Van haver-hi diferències significatives entre els subjectes amb EHNA (31,6%) i sense EHNA (5,4%) ($p < 0.0005$).

1.3.16. Síndrome metabòlica

Els criteris utilitzats per calcular la SM van ser els americans de la NCEP ATPIII. Per l'estudi de la prevalença es va voler estudiar la SM segons aquests criteris per la seva fàcil aplicació donat que els seus components tant clínics

com analítics formen part de la clínica habitual. Un 13,5% dels subjectes tenien la SM, segons aquests criteris. D'aquests el 27,7% tenien EHNA i el 8,5% no tenien EHNA ($p < 0.0005$).

1.3.17. Consum de fàrmacs

No hi va haver diferències quant al consum de fàrmacs descrits que provoquen EHNA entre els dos grups, principalment perquè hi va haver molts pocs subjectes que en prenguessin algun d'ells (corticoides, estrògens, amiodarona, tamoxifè). Entre aquets, 3 prenién corticoides i 2 estrògens .

A la taula 5 es descriuen les mitjanes amb la seva desviació estàndard de les variables tant clíniques com analítiques, trobant diferències significatives entre els subjectes amb i sense EHNA. Les variables que van presentar significació estadística varen ser l'IMC ($< 0,0005$), el perímetre abdominal ($p < 0,0005$), la hipertensió arterial ($p < 0,0005$), un valors elevats de la glicèmia ($p < 0.0005$), la hemoglobina glicosilada ($p < 0,0005$), l'àcid úric ($p < 0,0005$), els triglicèrids ($< 0,0005$), l'AST ($p < 0,001$), l'ALT ($p < 0,0005$), la GGT ($p < 0,0005$), insulinèmia ($p < 0,0005$), la microalbuminúria ($p < 0,003$) i la RI mitjançant el mètode HOMA ($p < 0,0005$).

Resultats

Taula 4. Característiques basals segons presència d'EHNA

	EHNA						p*
	SI		NO		TOTAL		
	n	%	n	%	n	%	
TOTAL (prevalença)	198	25,80%	568	74,20%	766	100,00%	-
Sexe							<0.0005
Dones	90	45,50%	353	62,10%	443	57,80%	
Homes	108	54,50%	215	37,90%	323	42,20%	
Edat (anys)	Mitja	DE	Mitja	DE	Mitja	DE	
Tots	57,97	12,61	51,21	14,39	52,96	14,26	<0.0005
Nivells d'edat							<0.0005
<40	21	10,60%	144	25,40%	165	21,50%	
40-60	81	40,90%	250	44,00%	331	43,20%	
>=60	96	48,50%	174	30,60%	270	35,20%	
Raça							0,003
Caucàsica	192	97,00%	512	90,10%	704	92,60%	
Altres	5	2,50%	51	9,00%	56	7,40%	
Nivell educatiu							<0.0005
Sense estudis	38	19,30%	66	11,70%	104	13,70%	
Primària	107	54,30%	265	47,00%	372	48,90%	
Secundària	8	4,10%	78	13,80%	86	11,30%	
Batxillerat	27	13,70%	93	16,50%	120	15,80%	
Universitaris	17	8,60%	62	11,00%	79	10,40%	
Consum d'alcohol[†]							0,006
Abstinentes	122	62,60%	412	73,00%	534	70,40%	
Bebedors	73	37,40%	152	27,00%	225	29,60%	
Anys consum alcohol[†]	Mitja	DE	Mitja	DE	Mitja	DE	
Bebedors	30,03	12,92	21,45	14,37	24,26	14,45	<0.0005
UBEs consumides a la setmana[†]	Mitja	DE	Mitja	DE	Mitja	DE	
Bebedors	8,78	5,97	9,36	7,10	9,17	6,75	0,551
Consum de tabac							0,011
Mai fumadors	106	53,50%	318	56,00%	424	55,40%	
Ex-fumadors	53	26,80%	100	17,60%	153	20,00%	
Fumadors	39	19,70%	150	26,40%	189	24,70%	
Obesitat							<0.0005
Infra-normopès (IMC < 25 Kg/m ²)	22	11,10%	214	37,70%	236	30,80%	
Sobrepès (25 ≤ IMC < 30 Kg/m ²)	87	43,90%	250	44,00%	337	44,00%	
Obesitat (IMC ≥ 30 Kg/m ²)	89	44,90%	104	18,30%	193	25,20%	
Obesitat central							<0.0005
No	94	47,70%	383	67,50%	477	62,40%	
Si (perímetre abdom ≥ 102 cm (homes), ≥ 88 cm (dones))	103	52,30%	184	32,50%	287	37,60%	
Hipertensió arterial							<0.0005
No (sistòlica < 130 mmHg i/o diastòlica < 85 mmHg)	81	41,10%	361	63,60%	442	57,80%	
Si	116	58,90%	207	36,40%	323	42,20%	
Diabetes							<0.0005
No	119	60,70%	473	87,30%	592	80,20%	
Si (glicèmia ≥ 110 mg/dL)	77	39,30%	69	12,70%	146	19,80%	
Colesterol total							0,579
Baix	80	40,80%	209	38,60%	289	39,20%	
Alt (>200 mg/dL)	116	59,20%	333	61,40%	449	60,80%	
HDL							0,003
Alt	129	70,10%	414	80,70%	543	77,90%	
Baix (< 40 mg/dL homes, < 50 mg/dL dones)	55	29,90%	99	19,30%	154	22,10%	
Triglicèrids							<0.0005
Baix	119	63,30%	443	84,40%	562	78,80%	
Alt (≥150 mg/dL)	69	36,70%	82	15,60%	151	21,20%	
ASAT							0,036
Normal	180	92,80%	514	96,40%	694	95,50%	
Alt (≥35 U/L homes, ≥31 U/L dones)	14	7,20%	19	3,60%	33	4,50%	
ALAT							<0.0005
Normal	162	82,70%	515	95,40%	677	92,00%	
Alt (≥45 U/L homes, ≥34 U/L dones)	34	17,30%	25	4,60%	59	8,00%	
GGT							<0.0005
Normal	154	79,40%	489	91,10%	643	88,00%	
Alt (≥56 U/L homes, ≥39 U/L dones)	40	20,60%	48	8,90%	88	12,00%	
Resistència insulina							<0.0005
No	132	68,40%	505	94,60%	637	87,60%	
Si (HOMA ≥ 3.8)	61	31,60%	29	5,40%	90	12,40%	
Síndrome metabòlica (criteri NCEP)							<0.0005
No	136	72,30%	486	91,50%	622	86,50%	
Si	52	27,70%	45	8,50%	97	13,50%	

* Valor de la p per el test del chi quadrat (variables categòriques) i la t-student (variables contínues). Test exacte de Fisher i el test de la suma de rangs ha estat també calculat tant en les variables categòriques com en les contínues presentant un valor de la p similar.

† 7 individus que havien consumit alcohol varen ser exclosos.

DE: Desviació estàndard. UBE: Unitat de beguda estàndard.

Resultats

Taula 5. Mitjanes i la desviació estàndard de les diferents variables clíniques i analítiques

Variables	EHNA						p
	Si		No		TOTAL		
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Índex de massa corporal (kg/m ²)	30,17	4,94	26,54	4,07	27,48	4,59	<0,0005
Perímetre abdominal (cm)	98,59	15,00	88,60	12,52	91,18	13,90	<0,0005
Perímetre de la cintura	0,99	0,05	0,98	0,06	0,98	0,06	0,079
Pressió arterial (mm Hg)							
Sistòlica	132,28	14,08	124,14	13,66	126,23	14,21	<0,0005
Diastòlica	81,95	8,75	78,23	9,25	79,19	9,26	<0,0005
Determinacions analítiques							
Hemoglobina (g/dL)	14,43	1,43	14,01	1,46	14,12	1,46	0,001
Leucocits (x10 ⁶ /microL)	7,10	1,68	6,63	1,85	6,75	1,82	0,002
Plaquetes (x10 ⁸ /microL)	2,32	0,51	2,37	0,55	2,36	0,54	0,233
Glicèmia (mg/dL)	116,78	33,29	99,28	21,43	103,93	26,27	<0,0005
Hemoglobina glicosilada (%)	5,66	1,34	5,01	0,78	5,18	1,00	<0,0005
Urea (mg/dL)	36,53	9,07	36,53	11,82	36,53	11,21	0,997
Creatinina (mg/dL)	1,34	1,24	1,04	0,70	1,12	0,88	<0,0005
Àcid úric (mg/dL)	5,12	1,98	4,61	1,57	4,75	1,70	<0,0005
Colesterol total (mg/dL)	212,67	42,83	213,37	39,27	213,19	40,22	0,835
cHDL (mg/dL)	50,36	12,12	56,64	13,93	54,98	13,75	<0,0005
cLDL (mg/dL)	130,43	33,81	134,26	34,46	133,26	34,30	0,195
Triglicèrids (mg/dL)	153,06	116,97	106,13	56,64	118,50	79,89	<0,0005
ASAT (U/L)	22,87	8,11	20,63	7,57	21,23	7,78	0,001
ALAT (U/L)	28,29	15,34	20,72	12,86	22,74	13,96	<0,0005
GGT (U/L)	40,31	30,21	27,24	22,02	30,71	25,11	<0,0005
FA (U/L)	141,33	82,99	137,61	109,05	138,85	101,02	0,754
Bilirubina (mg/dL)	0,72	0,36	0,71	0,42	0,71	0,41	0,838
TSH (microU/mL)	1,74	1,36	2,21	2,80	2,07	2,46	0,344
T4 (microU/mL)	1,13	0,26	1,06	0,14	1,08	0,19	0,129
Insulinèmia (mU/L)	11,08	7,10	7,23	8,97	8,25	8,68	<0,0005
Microalbuminúria	13,64	35,74	6,89	19,98	8,69	25,31	0,002
HOMA	3,26	2,61	1,85	2,78	2,22	2,81	<0,0005

DE: Desviació estàndard

1.4. FACTORS DE RISC PER LA PRESENCIA D'EHNA SEGONS L'ANÀLISI UNIVARIANT

En la taula 6 es mostren els resultats de l'anàlisi individual dels factors de risc associats a la presència d'EHNA segons el model de regressió logística univariant ajustat per l'edat i el sexe i estratificat segons el consum d'alcohol.

Les variables significatives varen ser el sexe masculí (OR:2,13 IC95% 1,52-2,99), l'edat entre 40-60 anys (OR:2,49 IC95% 1,47-4,23) i ≥ 60 anys (OR: 4,15 IC95% 2,44-7,04), el sobrepès (OR:2,43 IC95% 1,45-4,10) i l'obesitat (OR:6,80 IC95% 3,96-11,7), obesitat central (OR:2,72 IC95% 1,87-3,95) l'HTA (OR:1,82 IC95% 1,28-2,58), la diabetis (OR:3,42 IC95% 2,29-5,12), la cHDL (OR:1,88 IC95% 1,26-2,81), els triglicèrids (OR:3,23 IC95% 2,18-4,79), ALAT (OR:5,34 IC95% 3,01-9,47), ASAT (OR:2,08 IC95% 1,01-4,38), GGT (OR:2,85 IC95% 1,77-4,58), la RI (OR:7,47 IC95% 4,55-12,29) i la SM (OR:3,78 IC95% 2,38-6,01). No arribaren a tenir significació estadística ni el colesterol total (OR:0,87 IC95% 0,62-1,24) ni la cLDL (OR: 0,99 IC95% 0,99-1,00). Tampoc varen ser significatius ni el nivell educatiu ni el consum de tabac.

Donat que l'AST i la GGT estan molt correlacionades amb l'ALT i aquesta és la variable amb un major efecte, al final, fou la variable que vàrem introduir en l'anàlisi. De la mateixa manera va passar amb l'obesitat, ja que com es pot observar l'obesitat general es va associar més fortament amb l'EHNA que la central, i finalment es va incloure aquesta ja que forma part de la definició de la SM. No es varen incloure ambdues a la vegada donada l'alta correlació entre elles.

L'estratificació d'aquest anàlisi segons el consum d'alcohol, les variables associades significativament a la presència d'EHNA varen ser l'edat (OR:1,05 IC95% 1,02-1,08) i el sexe masculí (OR:3,34 IC85% 1,60-6,98) entre els subjectes amb un consum moderat d'alcohol. Entre els abstemis, les variables associades significativament amb l'EHNA varen ser, sobrepès (OR:3,56 IC95% 1,72-7,38), obesitat (OR:9,96 IC95% 4,78-20,8), HTA (OR:1,87 IC95% 1,21-2,90), diabetis (OR:4,94 IC95% 3,02-8,07), cHDL (OR:2,34 IC95% 1,47-3,73), triglicèrids (OR:4,30 IC95% 2,65-6,98), ASAT (OR:2,85 IC95% 1,18-6,89), ALAT (OR:7,03 IC95% 3,45-14,3), GGT (OR:2,90 IC95% 1,64-5,14), SM (OR:5,29 IC95% 3,03-9,21).

Resultats

Taula 6 Associació entre EHNA i possibles factors de risc.

Models de regressió logística ajustats per edat i sexe i estratificats per mai/actual consum d'alcohol

	Total (n=766) *				Abstemis (n=534)				Bevedors (n=225)						
	n	OR	IC 95%	p	n	OR	IC 95%	p	n	OR	IC 95%	p			
Sexe															
Dona	443	1			369	1			72	1					
Home	323	2,13	1,52	2,99	<0.0005	165	1,56	1,01	2,42	0,048	153	3,34	1,60	6,98	0,001
Edat (anys)															
Tots	766	1,04	1,03	1,05	<0.0005	534	1,03	1,02	1,05	<0.0005	225	1,05	1,02	1,08	<0.0005
Categories															
<40	165	1			122	1			40	1					
40-60	331	2,49	1,47	4,23	0,001	221	1,78	0,96	3,30	0,067	109	6,03	1,71	21,22	0,005
≥ 60	270	4,15	2,44	7,04	<0.0005	191	3,01	1,64	5,52	<0.0005	76	9,38	2,62	33,54	0,001
Nivell educatiu															
Sense estudis	104	1			88	1			16	1					
Primària	372	0,85	0,53	1,38	0,522	262	0,67	0,39	1,15	0,144	105	1,71	0,52	5,60	0,375
Secundària/batxillerat	206	0,54	0,30	0,99	0,045	140	0,38	0,18	0,78	0,009	64	1,21	0,33	4,50	0,773
Universitaris	79	0,65	0,32	1,35	0,252	39	0,59	0,23	1,52	0,276	40	1,15	0,28	4,73	0,848
Consum d'alcohol[†]															
Abstemi	534	1													
Bevedor	225	1,24	0,85	1,82	0,27										
Anys consum d'alcohol[†]															
Bevedor									223	1,011	0,98	1,04	0,437		
UBEs consumides / setmana[†]															
Bevedors									225	0,93	0,88	0,98	0,006		
Consum de tabac															
No fumadors	424	1			351	1			71	1					
Exfumadors	153	1,36	0,88	2,10	0,168	70	1,28	0,70	2,35	0,429	80	1,17	0,56	2,46	0,673
Fumadors	189	0,87	0,55	1,36	0,529	113	0,88	0,50	1,57	0,667	74	0,67	0,30	1,50	0,33
Obesitat															
Infra/Normopès (BMI < 25 Kg/m ²)	236	1			164	1			71	1					
Sobrepès (25 ≤ BMI < 30 Kg/m ²)	337	2,43	1,45	4,10	0,001	222	3,56	1,72	7,38	0,001	113	1,35	0,61	3,00	0,465
Obesitat (BMI ≥ 30 Kg/m ²)	193	6,8	3,96	11,70	<0.0005	148	9,96	4,78	20,80	<0.0005	41	3,79	1,48	9,72	0,005
Obesitat central															
No	477	1			315	1			159	1					
Si (Perímetre ≥102 cm (H), 88 cm (D))	287	2,72	1,87	3,95	<0.0005	217	3,21	2,02	5,09	<0.0005	66	2,17	1,10	4,27	0,025
Hipertensió arterial															
No (sistòlica<130 mmHg i/o diastòlica<85)	442	1			337	1			101	1					
Si	323	1,82	1,28	2,58	0,001	196	1,87	1,21	2,90	0,005	124	1,9	1,01	3,57	0,047
Diabetis															
No	592	1			411	1			174	1					
Si (glicèmia≥110 mg/dL)	146	3,42	2,29	5,12	<0.0005	103	4,94	3,02	8,07	<0.0005	43	1,72	0,82	3,61	0,151
Colesterol total															
Baix	289	1			211	1			76	1					
Alt (>200 mg/dL)	449	0,875	0,62	1,24	0,455	303	1,012	0,65	1,56	0,958	141	0,66	0,35	1,23	0,192
cHDL															
Alt	543	1			365	1			174	1					
Baix (<40 mg/dL homes, <50 mg/dL dones)	154	1,88	1,26	2,81	0,002	121	2,34	1,47	3,73	<0.0005	31	1,05	0,45	2,47	0,906
Triglicèrids															
Baix	562	1			400	1			158	1					
Alt (≥150 mg/dL)	151	3,23	2,18	4,79	<0.0005	99	4,3	2,65	6,98	<0.0005	50	1,83	0,91	3,66	0,089
ASAT															
Normal	694	1			484	1			204	1					
Alt (≥35 U/L homes, ≥31 U/L dones)	33	2,08	1,01	4,31	0,048	22	2,85	1,18	6,89	0,02	11	1,28	0,34	4,83	0,717
ALAT															
Normal	677	1			474	1			197	1					
Alt (≥45 U/L homes, ≥34 U/L dones)	59	5,34	3,01	9,47	<0.0005	38	7,03	3,45	14,35	<0.0005	20	2,99	1,09	8,21	0,033
GGT															
Normal	643	1			450	1			187	1					
alt (≥ 56 U/L homes, ≥ 39 U/L dones)	88	2,85	1,77	4,58	<0.0005	59	2,9	1,64	5,14	<0.0005	28	3,62	1,48	8,89	0,005
Resistència insulina															
No	637	1			443	1			188	1					
Si (HOMA ≥ 3,8)	90	7,47	4,55	12,30	<0.0005	62	10,82	5,91	19,80	<0.0005	27	2,91	1,20	7,05	0,018
Síndrome metabòlica (NCEP ATPIII)															
No	622	1			430	1			188	1					
Si	97	3,78	2,38	6,01	<0.0005	70	5,29	3,03	9,21	<0.0005	24	2	0,81	4,91	0,13

* 7 exbevedors varen ser inclosos.

† 7 exbevedors varen ser exclosos.

1.5. FACTORS DE RISC PER LA PRESENCIA D'EHNA SEGONS L'ANÀLISI MULTIVARIANT DE REGRESSIÓ LOGÍSTICA

1.5.1. Variables associades a la presència d'EHNA.

A la taula 7 es mostren les variables associades significativament a l'EHNA en l'anàlisi multivariant. Aquestes varen ser el sexe masculí (OR: 2,17 IC95%:1,48-3,17), l'edat (OR:1,03 per any, IC95%:1,02-1,05), la SM (OR:2,30 IC95%:1,37-3,86), la RI (OR:5,45 IC95%:3,19-9,31) i l'augment de l'ALAT (OR:4,64 IC95%:2,51-8,58).

Taula 7. Associació entre EHNA i variables relacionades a l'EHNA
Model multivariant de regressió logística.

	OR*	IC 95%		p
Sexe masculí	2,17	1,48	3,17	<0.0005
Edat (per any)	1,03	1,02	1,05	<0.0005
Síndrome metabòlica (NCEP-ATPIII)	2,30	1,37	3,86	0,002
Resistència insulina (HOMA\geq3.8)	5,45	3,19	9,31	<0.0005
ALAT alta (\geq45 U/L homes, \geq34 U/L dones)	4,64	2,51	8,58	<0.0005

* Basat en 186 EHNA i 522 no EHNA subjectes

1.5.2. Variables associades a la presència d'EHNA segons els diferents components de la SM.

Quan en aquest model varen substituir la SM per els seus components tots varen ser de risc excepte la cHDL, donant la impressió que cap dels restants factors predomini alhora de determinar el risc d'EHNA. Els resultats varen ser el sexe masculí (OR:2,05 IC95%:1,34-3,15), edat (OR:1,02 IC95%:1,01-1,04), obesitat (OR:1,77 IC95%:1,15-2,72), HTA (OR:1,80 IC95%:1,19-2,70),

Resultats

triglicèrids (OR:1,67 IC95%:1,05-2,65), RI (OR:3,99 IC95%:2,26-7,03) i ALAT (OR:4,19 IC95%:2,20-7,97). La cHDL malgrat no ser un factor de risc estadísticament significatiu l'OR va ser superior a 1 (OR:1,15 IC95%:0,72-1,85) (taula 8).

Taula 8. Associació entre EHNA i variables relacionades a l'EHNA segons els diferents criteris de la síndrome metabòlica. Model multivariant de regressió logística.

	OR*	IC95%		p
Sexe masculí	2,05	1,34	3,15	0,001
Edat (per any)	1,02	1,01	1,04	0,003
Obesitat central (perímetre ≥ 102 cm (homes), 88 cm (dones))	1,77	1,15	2,72	0,009
HTA (sistòlica ≥ 130 mmHg i/o diastòlica ≥ 85 mmHg)	1,80	1,19	2,70	0,005
Diabetis (glicèmia ≥ 110 mg/dL)	1,98	1,24	3,18	0,005
cHDL (<40 mg/dL homes, <50 mg/dL dones)	1,15	0,72	1,85	0,558
Triglicèrids (≥ 150 mg/dL)	1,67	1,05	2,65	0,03
RI (HOMA ≥ 3.8)	3,99	2,26	7,03	<0.0005
ALAT (≥ 45 U/L homes, ≥ 34 U/L dones)	4,19	2,20	7,97	<0.0005

* Basat en 182 subjectes amb EHNA i 504 sense EHNA

1.5.3. Variables associades a la presència d'EHNA en els models anteriors segons el consum d'alcohol.

Quan en ambdós models afegim la variable si han begut alguna vegada o sempre han estat abstinentes no canvia res presentant uns resultats molt similars (OR:1,34 IC95%:0,87-2,05) (taula 9).

En canvi, si estratifiquem per aquesta variable tornem a trobar majors efectes per l'edat i el sexe entre els consumidors moderats d'alcohol i majors efectes per la SM (o els seus components), RI i l'ALAT entre els abstemis.

En la taula 9 es mostren els resultats de les variables que han estat significatives en l'anàlisi multivariant segons si els subjectes estan abstinentes o bé consumeixen alcohol dintre dels límits establerts en els criteris d'inclusió. Així, en els abstemis els resultats varen ser l'edat (OR:1,03), SM (OR:2,92), RI (OR:7,51) i ALAT (OR:6,13). Com es pot observar totes les OR pugen a excepció del sexe masculí malgrat apreciar-se un cert efecte en els homes (OR:1,57). En el cas dels bevedors moderats les variables significatives varen ser el sexe masculí (OR:3,13), l'edat (OR:1,04) i la RI (OR:2,44). Com es pot observar la SM i l'ALAT no varen ser significatives malgrat tenir una OR > 1 (1,56 y 2,70 respectivament).

En substituir en aquests últims models la SM per els seus components, en els abstemis l'efecte d'aquests és mes alt, a l'igual que la RI i l'ALAT. Per contra, no varen ser significatius ni el sexe ni l'edat. Les variables amb resultats estadísticament significatius varen ser per l'obesitat central (OR:2,06), HTA (OR:1,69), diabetis (OR:2,96), triglicèrids (OR:1,88), RI (OR:4,43) i ALAT

Resultats

(OR:2,78). En el cas dels bevedors els diferents components de la SM no varen ser significatius, i solament varen obtenir significació estadística el sexe masculí (OR:2,70) i l'edat (OR:1,04).

Taula 9. Associació entre EHNA i probables factors de risc.

Models multivariants de regressió logística segons el consum d'alcohol i les diferències entre abstinentes i bevedors.

Model	Variable	EHNA	No EHNA	OR	CI 95%	p
1	n	183	518			
	Homes			1,97	1,31 2,97	0,001
	Edat (per any)			1,03	1,02 1,05	<0.0005
	Síndrome metabòlica (NCEP-ATPIII)			2,46	1,46 4,16	0,001
	Resistència insulina (HOMA \geq 3.8)			5,37	3,14 9,20	<0.0005
	ALAT (\geq 45 U/L homes, \geq 34 U/L dones)			4,38	2,35 8,15	<0.0005
	Bevedors *			1,34	0,87 2,05	0,181
2a Abstemis	n	114	377			
	Homes			1,57	0,94 2,63	0,087
	Edat (per anys)			1,03	1,01 1,05	0,002
	Síndrome metabòlica (NCEP-ATPIII)			2,92	1,56 5,47	0,001
	Resistència insulina (HOMA \geq 3.8)			7,51	3,89 14,49	<0.0005
	ALAT (\geq 45 U/L homes, \geq 34 U/L dones)			6,13	2,80 13,38	<0.0005
2b Bevedors	n	69	141			
	Homes			3,13	1,47 6,68	0,003
	Edat (per any)			1,04	1,01 1,07	0,005
	Síndrome metabòlica (NCEP-ATPIII)			1,56	0,59 4,13	0,374
	Resistència insulina (HOMA \geq 3.8)			2,44	0,95 6,25	0,063
	ALAT (\geq 45 U/L homes, \geq 34 U/L dones)			2,70	0,95 7,67	0,062

* 7 exbevedors varen ser exclosos

Resultats

La introducció de la variable consum d'unitats de begudes estàndard en el model multivariant on es mostren les variables associades significativament amb l'EHNA, tenint en compte solament els subjectes bevedors no modifica substancialment el risc de la resta dels factors, si bé en alguns perd significació estadística, com són la SM, la resistència a la insulina i l'ALAT. En canvi el consum d'unitats de begudes estàndard apareix com una variable amb un efecte protector (OR=0,93 per UBE IC95% 0.89-0.98) (taula 6). Si a més, afegim els anys de consum d'alcohol al model anterior, aquesta variable no mostra cap efecte ni per ella mateixa ni sobre la resta de coeficients (taula 10).

Taula 10. Associació entre EHNA i probables factors de risc. Models multivariants de regressió logística segons la quantitat de consum d'alcohol i els anys de consum.

Model	Variable	EHNA	No EHNA	OR	CI 95%	p
3 Bevedors	n	69	141			
	Homes			4,43	1,97 9,97	<0.0005
	Edat (per any)			1,05	1,02 1,08	0,001
	Síndrome metabòlica (NCEP-ATPIII)			1,45	0,53 4,00	0,469
	Resistència insulina (HOMA≥3.8)			2,38	0,91 6,20	0,076
	ALAT (≥45 U/L homes, ≥34 U/L dones)			3,13	1,07 9,16	0,037
	Consum UBEs setmana			0,93	0,88 0,98	0,009
4 Bevedors	n	69	139			
	Homes			4,06	1,77 9,33	0,001
	Edat (per any)			1,04	1,01 1,08	0,020
	Síndrome metabòlica (NCEP-ATPIII)			1,44	0,52 3,95	0,482
	Resistència insulina (HOMA≥3.8)			2,29	0,88 6,00	0,091
	ALAT (≥45 U/L homes, ≥34 U/L dones)			3,11	1,06 9,14	0,039
	Consum UBEs setmana			0,93	0,88 0,98	0,008
Anys consum alcohol (per any)			1,01	0,98 1,04	0,490	

* 7 consumidors d'alcohol exclosos

Donat que teníem ben registrat el consum d'alcohol, és a dir, si consumien vi, cervesa, destilats o una combinació d'aquests, vàrem voler mirar si canviava aquest efecte protector segons el tipus de beguda consumida, i es va poder observar que l'efecte protector era igual independentment del tipus de beguda.

1.6. RELACIÓ ENTRE EHNA I EL NIVELL DE TRANSAMINASES

En el nostre estudi un 8% dels subjectes varen presentar uns valors d'ALT per sobre de la normalitat (≥ 45 UI/L en els homes i ≥ 34 UI/L en les dones) i d'aquests 34 de 59 subjectes van presentar EHNA. Donat que quasibé la meitat dels subjectes amb alteració de les transaminases, només presenten EHNA vàrem fer unes corbes ROC per tal de determinar quin valor de l'ALAT seria la millor per diagnosticar aquests subjectes amb EHNA (Figura 7). En el present estudi els valors que millor discriminaven varen ser de 25 U/L en els homes i de 19 U/L en les dones amb àrees per sota de la corba del 57% i 75% respectivament.

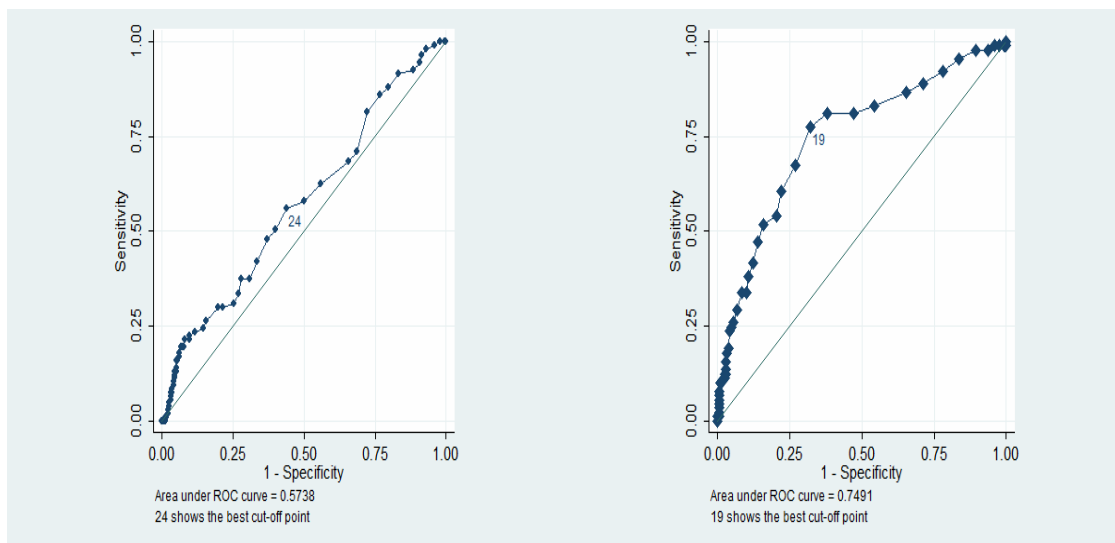


Figura 7: Corbes ROC dels valors de l'ALT en homes i dones

Per altre banda, només la meitat dels subjectes amb elevació de les transaminases tenien EHNA. De manera que es va mirar quines característiques presentaven els subjectes amb alteració de les transaminases sense EHNA i per quin motiu tenien aquesta alteració. La diabetis i els

triglicèrids foren les úniques variables que es van associar estadísticament i positiva a l'EHNA entre els pacients amb ALT augmentades.

2. SÍNDROME METABÒLICA I ESTEATOSI HEPÀTICA NO ALCOHÒLICA

2.1. PARTICIPACIÓ

Dels 766 subjectes inclosos inicialment per a l'estudi de la prevalença de l'EHNA finalment es van incloure 696 subjectes per a l'estudi de la SM en l'EHNA. Se'n van haver d'excloure 70 subjectes per presentar absència d'algunes de les variables que formen la definició d'alguns dels criteris emprats.

2.2. CRITERIS DE LA SM

Els criteris que es van utilitzar per estudiar la SM en l'EHNA van ser els que s'han descrit en la metodologia, és a dir, els criteris de l'OMS, els criteris americans de la NCEP-ATP-III i els criteris de l'IDF. A la taula 11 es mostren els diferents components de cada un dels criteris, així com, les diferències entre ells.

Taula 11: Descripció de cadascun dels criteris de la síndrome metabòlica utilitzats.

COMPONENT	OMS	NCEP	IDF
Principal	Alteració del metabolisme de la glucosa (DM, intolerància o RI).		Obesitat central: Cintura ≥ 94 cm (Homes) Cintura ≥ 80 cm (Dones)
Altres criteris:			
Obesitat	ICC > 0,90 (Homes) ICC > 0,85 (Dones) o IMC ≥ 30 kg/m ²	Cintura ≥ 102 cm (Homes) Cintura ≥ 88 cm (Dones)	
Pressió arterial	≥ 140/90 mmHg o tractament previ	TA ≥ 130/85 mmHg o tractament previ	TA ≥ 130/85 mmHg o tractament previ
Glucèmia		Gluc ≥ 110 mg/dl o tractament de la DM	Gluc ≥ 100 mg/dl o tractament de la DM
cHDL	≤ 35 mg/dl (H) o ≤ 39 mg/dl (D)	< 40 mg/dl (Homes) < 50 mg/dl (Dones)	< 40 mg/dl (Homes, < 50 mg/dl (Dones), o tractament previ
Triglicèrids	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl o tractament previ
Microalbuminúria	Excreció urinària - Albúmina > 20 mg/l - Albúmina/creatinina > 30 mg/g		
Diagnòstic	Principal + ≥ 2 criteris	≥ 3 criteris	Principal + ≥ 2 criteris

2.3. PREVALENÇA

Del total dels 696 subjectes, 41% eren homes (287), i 59% eren dones (409), amb una edat mitjana de 53 ± 14 anys amb un rang entre 17-80 anys. A la taula 12 es mostren les característiques basals del total dels subjectes inclosos en l'estudi, separats entre homes i dones.

2.3.1. Hàbit tabàquic

Un 39,4% dels homes no havien fumat mai en relació al 66,5% de les dones ($p < 0.05$). El percentatge d'ex-fumadors va ser del 29,3% en homes i del 13% en les dones ($p < 0.05$). Els fumadors van ser significativament superiors en els homes amb un 31,4% en relació a les dones 20,5% ($p < 0.05$).

2.3.2. Pes

El 24% dels homes tenien un pes normal i entre les dones va ser del 35% ($p < 0.05$).

2.3.3. Obesitat

El homes presentaven un percentatge de sobrepès (54%) superior a les dones (36,9%) ($p < 0.05$). El percentatge d'obesitat va ser superior en les dones (28,1%) en relació als homes (22%) ($p < 0.05$).

2.3.4. Perímetre de la cintura

El perímetre de la cintura va ser significativament superior en els homes amb una mitjana de $94,65 \pm 13$ envers les dones de $88,88 \pm 14,10$ ($p < 0.05$).

2.3.5. Pressió arterial sistòlica

Els homes varen presentar uns valors superiors amb una mitjana $131,15 \pm 13,13$ en relació a les dones $123,33 \pm 14,08$ ($p < 0.05$).

2.3.6. Pressió arterial diastòlica

Com en el cas anterior els homes varen presentar uns valors més alts $81,21 \pm 9,09$ envers les dones $77,93 \pm 9,24$ ($p < 0.05$).

2.3.7. Glicèmia

Els homes van presentar uns valors més alts amb una mitjana de $107,24 \pm 27,28$ en relació a les dones $101,33 \pm 25,04$ ($p < 0.05$).

2.3.8. cHDL

Les dones van tenir uns valors més alts amb una mitjana de $59,22 \pm 14,14$ envers els homes $49,02 \pm 10,79$ ($p < 0.05$).

2.3.9. Triglicèrids

Els homes presentaven uns valors més alts amb una mitjana de 111,5 (rang interquartil) en relació a les dones 92 ($p < 0.05$).

2.3.10. Cocient albúmina/creatinina

Els valors van ser similars entre els dos sexes amb un valor de 3 (rang interquartil).

Resultats

2.3.11. Resistència a la insulina

Els percentatges de la RI segons un valor de HOMA ≥ 3.8 , van ser similars entre homes (13,3%) i dones (11,0%).

2.3.12. Esteatosi hepàtica no alcohòlica

El percentatge d'EHNA va ser superior en els homes amb un 34,2% en relació a les dones 21,0% ($p < 0.05$).

Taula 12. Descripció de la mostra. N= 696 subjectes

	Homes		Dones		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Edat (anys) [Mitjana (DE)]	52,73	14,42	53,55	13,61	53,21	13,95	
Hàbit tabaquic							p<0.05
Mai fumador	113	39,4	272	66,5	385	55,3	
Ex-fumador	84	29,3	53	13,0	137	19,7	
Fumador	90	31,4	84	20,5	174	25,0	
Obesitat							p<0.05
Infrapès/Normal (IMC<25 Kg/m ²)	69	24,0	143	35,0	212	30,5	
Sobrepès (25<IMC<30 Kg/m ²)	155	54,0	151	36,9	306	44,0	
Obès (IMC ≥ 30 Kg/m ²)	63	22,0	115	28,1	178	25,6	
Perímetre de cintura (cm) [Mitjana (DE)]	94,65	(13.0)	88,88	(14.10)	91,26	(13.94)	p<0.05
Pressió arterial sistòlica (mmHg) [Mitjana (DE)]	131,15	(13.1)	123,33	(14.08)	126,55	(14.22)	p<0.05
Pressió arterial diastòlica (mmHg) [Mitjana (DE)]	81,21	(9.09)	77,93	(9.24)	79,28	(9.31)	p<0.05
Glucèmia (mg/dl) [Mitjana (DE)]	107,24	(27.3)	101,33	(25.04)	103,77	(26.13)	p<0.05
c-HDL (mg/dl) [Mitjana (DE)]	49,02	(10.8)	59,22	(14.14)	55,01	(13.80)	p<0.05
Triglicèrids (mg/dl) [Mitjana (rang interquartil)]	111,5	(80-149)	92	(71-131)	98	(75-142)	p<0.05
Albúm/creat (mg/g) [Mitjana (rang interquartil)]	3	(2.4-9.0)	3	(3.0-6.0)	3	(2.8-7.0)	
Resistència a la insulina (HOMA≥ 3.8)	38	13,3	45	11	83	12	
Esteatosi hepàtica no alcohòlica (EHNA)	98	34,2	86	21	184	26,40	p<0.05

No van existir diferències entre els dos sexes en relació a la prevalença de la SM en cap dels tres criteris estudiats. El criteri més prevalent fou el de l'IDF amb un percentatge global del 34%, la prevalença segons el criteri de la NCEP-ATPIII va ser del 17,7% i segons els criteris de l'OMS del 15,5%. En la figura 8 es poden observar les prevalències, així com les diferències entre els dos sexes.

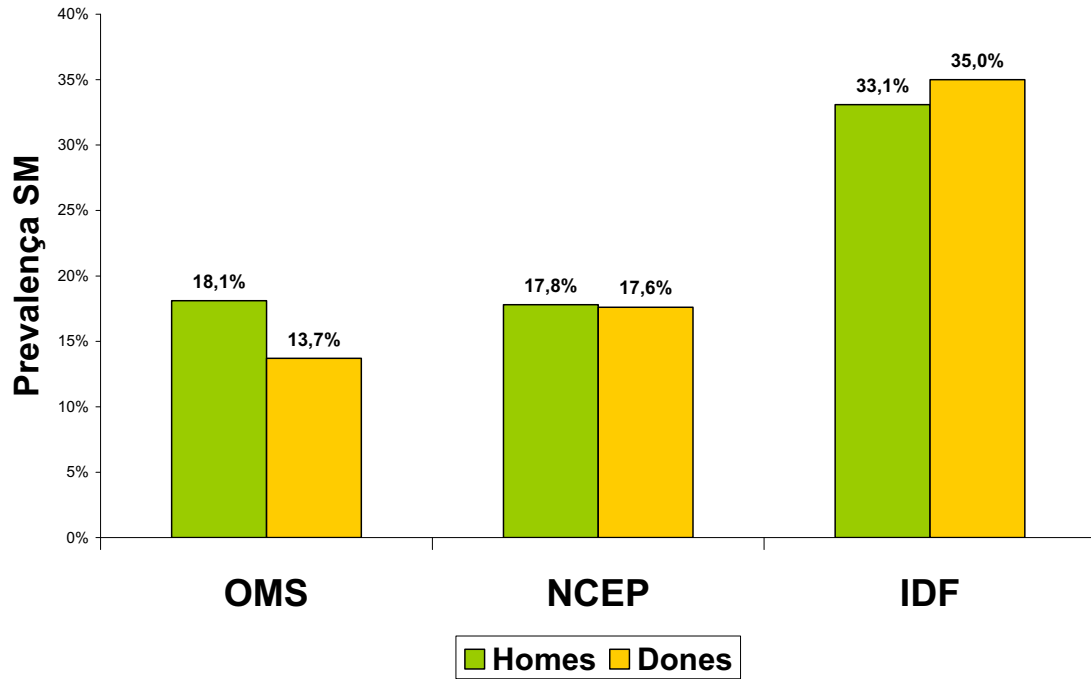


Figura 8: Prevalença segons els diferents criteris de la SM

A més, la prevalença de la SM va augmentar de forma significativa ($p < 0.001$) a mesura que augmentava l'edat per a cada un dels tres criteris (figura 9), essent les franges d'edat més prevalents les compreses entre els 45 i 60 anys (OMS 14,1 %, NCEP 16,9%, IDF 35,3%) i molt especialment per sobre dels 60 anys (OMS 25,9%, NCEP 26,7% i IDF 49,4%). El criteri més prevalent va ser també el de la IDF mentre que la prevalença segons els criteris de l'OMS i NCEP van ser similars.

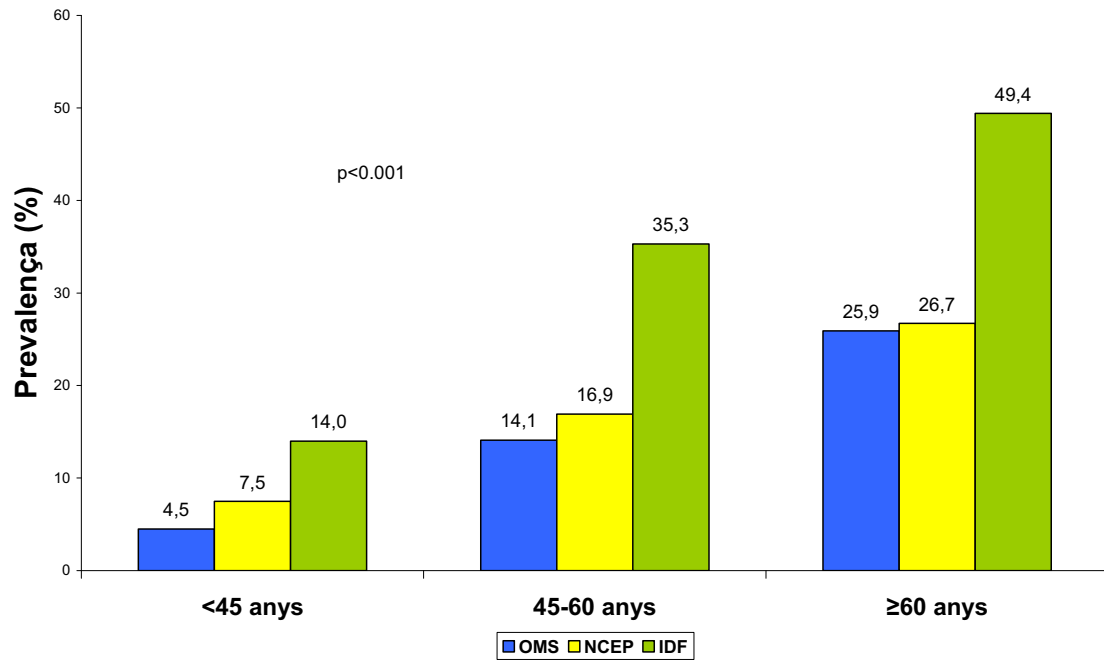


Figura 9: Prevalença de la SM segons l'edat.

2.4. CONCORDANÇA ENTRE ELS DIFERENTS CRITERIS

Un dels aspectes que es va voler analitzar va ser el grau de concordança entre els diferents criteris estudiats. Tenint en compte el total de subjectes, és a dir, els que tenen la SM segons algun dels criteris analitzats i els subjectes sense SM, només el 9,6% del total tenien la SM segons els tres criteris. També varem analitzar la concordança segons el sexe i no vàrem trobar diferències entre ells i per això vàrem fer l'anàlisi de forma global. A la figura 10 es mostren els percentatges de prevalença dels diferents criteris, així com, els percentatges segons el diferent grau de concordança.

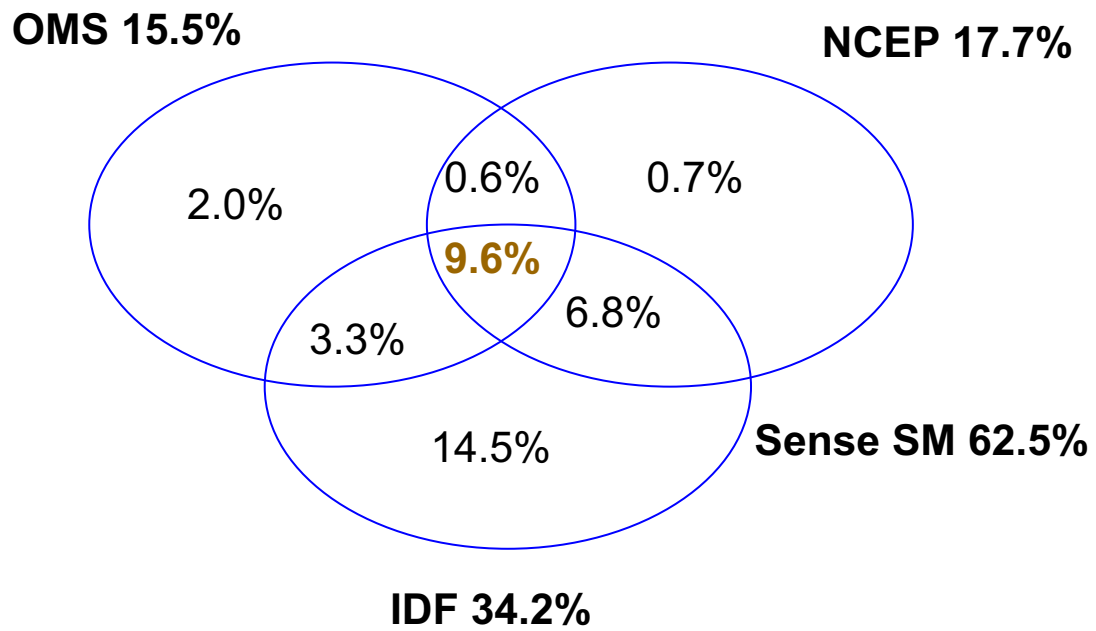


Figura 10: Concordança entre els diferents criteris de la SM

En canvi, quan analitzem la concordança entre els subjectes amb SM els percentatges de concordança varen ser del 76,10% (OMS davant IDF), 80,90% (NCEP davant IDF) i del 87,20% (NCEP davant OMS), amb uns índexs Kappa moderadament elevats del 0,39 (OMS davant IDF), 0,52 (NCEP davant IDF) i 0,54 (NCEP davant OMS). En la taula 13 s'observa la concordança dels criteris estudiats.

Taula 13: Concordança entre els diferents criteris de la SM

	Concordança (%)	Índex Kappa
NCEP vs IDF	80,90%	0,52
NCEP vs OMS	87,20%	0,54
OMS vs IDF	76,10%	0,39

Donat que la SM augmenta amb l'edat vàrem voler mirar la concordança amb subjectes més grans de 40 anys i els percentatges van ser similars als trobats en tota la mostra.

2.5. RELACIÓ ENTRE LA SM I L'EHNA

Un altre aspecte dels analitzats va ser valorar la relació entre els diferents criteris de la SM estudiats i l'EHNA (Taula 14). Del total dels subjectes estudiats un 26,4% tenien una EHNA per criteris ecogràfics essent més freqüent entre els homes amb un 34,2% en comparació amb les dones 21% ($p < 0,001$). El criteri de SM més prevalent en els pacients amb EHNA, segons l'anàlisi univariada de regressió logística amb l'EHNA com a variable dependent, va ser el de l'OMS 63,9% (OR:7,28, IC95%:4,68-11,3) ($p < 0,001$) seguit del NCEP 52,8% (OR:4,28, IC95%:2,84-6,43) ($p < 0,001$) i de l'IDF 42,9% (OR:3,44, IC95%:2,42-4,88) ($p < 0,001$).

Taula 14: Relació entre la SM i l'EHNA

	EHNA		No EHNA		OR	IC95%	p
IDF	n	%	n	%			
Sí	102	42,9%	136	57,1%	3,44	2,42 - 4,88	<0.001
No	82	17,9%	376	82,1%			
NCEP	n	%	n	%			
Sí	65	52,8%	58	47,2%	4,28	2,84 - 6,43	<0.001
No	119	20,8%	454	79,2%			
OMS	n	%	n	%			
Sí	69	63,9%	39	36,1%	7,28	4,68 - 11,33	<0.001
No	115	19,6%	473	80,4%			

També es va analitzar la relació entre la SM i l'EHNA ajustada pel sexe, de manera que es va trobar que els tres criteris es relacionaven significativament amb l'EHNA tant en homes com en dones (Taules 15 i 16).

Així en els homes el criteri més prevalent a l'EHNA va ser el de l'OMS 55,8% (OR:3,03, IC95%:1,64-5,61) ($p < 0,001$) seguit del NCEP 52,9% (OR:2,61, IC95%:1,41-4,84) ($p = 0,002$) i de l'IDF 44,2% (OR:1,92, IC95%:1,15-3,21) ($p = 0,012$).

Taula 15: Relació entre la SM i l'EHNA en els homes.

	EHNA		No EHNA		OR	IC95%	p
IDF	n	%	n	%			
Sí	42	44,2%	53	53,0%	1,92	1,15 - 3,21	0,012
No	56	29,2%	136	70,8%			
NCEP	n	%	n	%			
Sí	27	52,9%	24	47,1%	2,61	1,41 - 4,84	0,002
No	71	30,1%	165	69,9%			
OMS	n	%	n	%			
Sí	29	55,8%	23	44,2%	3,03	1,64 - 5,61	<0.001
No	69	29,4%	166	70,6%			

En el cas de les dones els tres criteris també es varen relacionar significativament amb l'EHNA, si bé, els valors de risc van ser superiors al dels homes. Així el criteri més prevalent va ser el de l'OMS 71,4% (OR:16,7, IC95%:8,64-32,2) ($p < 0,001$) seguit del NCEP 52,8% (OR:6,73, IC95%:3,87-11,7) ($p < 0,001$) i de l'IDF 42% (OR:6,67, IC95%:3,95-11,3) ($p < 0,001$).

Taula 16: Relació entre la SM i l'EHNA en les dones.

	EHNA		No EHNA		OR	IC95%	p
	n	%	n	%			
IDF							
Sí	60	41,96%	83	58,04%	6,67	3,95 - 11,3	<0.001
No	26	9,77%	240	90,23%			
NCEP							
Sí	38	52,78%	34	47,22%	6,73	3,87 - 11,7	<0.001
No	48	14,24%	289	85,76%			
OMS							
Sí	40	71,43%	16	28,57%	16,70	8,64 - 32,20	<0.001
No	46	13,03%	307	86,97%			

* p-valor d'un test de chi cuadrado.

2.6. SENSIBILITAT, ESPECIFICITAT, VALOR PREDICTIU POSITIU (VPP) I VALOR PREDICTIU NEGATIU (VPN) DELS DIFERENTS CRITERIS DE LA SM ESTUDIATS PER EL DIAGNÒSTIC D'EHNA

També es va estudiar la sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i negatiu dels diferents criteris de la SM en l'EHNA. Com en el cas anterior també es va fer l'estudi diferenciant entre homes i dones (taules 17 i 18). Així, en el cas dels homes els tres criteris varen mostrar una baixa sensibilitat (30% OMS, 28% NCEP i 43% IDF) amb una alta especificitat, essent el més específic el criteri de l'OMS amb un percentatge del 88%, seguit del criteri de la NCEP amb un 87% i de l>IDF amb un 72%. Quant als valors predictius, els negatius varen ser elevats amb uns percentatges similars (71% IDF, 70% NCEP i 71% OMS) i els positius varen ser més baixos, també amb uns percentatges similars entre ells (44% IDF, 53% NCEP i 56% OMS).

Taula 17: Sensibilitat, especificitat, VPP i VPN dels tres criteris de la SM en l'EHNA en els homes.

	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VPN
IDF	43%	72%	44%	71%
NCEP	28%	87%	53%	70%
OMS	30%	88%	56%	71%

En el cas de les dones el criteri de l'IDF va mostrar una alta sensibilitat del 70%, mentre que els altres dos criteris la sensibilitat va ser bastant inferior, 44% NCEP i 47% OMS. Per contra, varen mostrar una alta especificitat, superior a la dels homes, essent també el més específic el criteri de l'OMS amb un percentatge del 95%, seguit del criteri de la NCEP amb un 89% i de l'IDF amb un 74%. Quant als valors predictius, els negatius varen ser més elevats que en els homes amb uns percentatges similars (90% IDF, 86% NCEP i 87% OMS) i els positius varen ser més baixos, amb percentatges del 42% IDF, 53% NCEP i 71% de l'OMS.

Taula 18: Sensibilitat, especificitat, VPP i VPN dels tres criteris de la SM en l'EHNA en les dones.

	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VPN
IDF	70%	74%	42%	90%
NCEP	44%	89%	53%	86%
OMS	47%	95%	71%	87%

3. ÍNDEXS NO INVASIUS DE FIBROSIS HEPÀTICA I EHNA

La mostra per al càlcul dels diferents marcadors relacionats amb l'EHNA va ser de 696 subjectes, dels quals 183 tenien EHNA i 513 no tenien EHNA.

3.1. ÍNDEXS DE FIBROSI PER AL DIAGNÒSTIC DE L'EHNA

Taula 19. Prevalença de FLI, HAIR i LAP i la seva relació amb l'EHNA

Índex	EHNA				Total (n=702)		p ^c
	No (n=518)		Sí (n=184)		n	% ^b	
	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^b	
FLI							<0.001
<30	253	48,84%	19	10,33%	272	38,75%	
30-60	150	28,96%	64	34,78%	214	30,48%	
≥60	115	22,20%	101	54,89%	216	30,77%	
HAIR							<0.001
0-1	503	97,10%	152	82,61%	655	93,30%	
2-3	15	2,90%	32	17,39%	47	6,70%	
LAP							<0.001
<exp(4 o 4.4) ^d	470	90,73%	123	66,85%	593	84,47%	
≥exp(4 o 4.4)	48	9,27%	61	33,15%	109	15,53%	

^a Percentatge de columnes (prevalença d'EHNA per cada valor dels índexs).

^b Percentatge de files (prevalença de cada valor dels índexs).

^c p valor d'un test d'independència de chi quadrat (o exacte de Fisher quan el nombre d'observacions esperades en alguna casella<5).

^d logaritme neperia (LAP) menor que 4 en homes o menor que 4.4 en dones.

En la taula 19, es mostren la prevalença de cadascun dels índexs estudiats per al diagnòstic de l'EHNA.

Van haver-hi diferències entre els subjectes en relació a si tenien o no EHNA segons l'índex diagnòstic FLI. De manera que entre els subjectes sense EHNA un 48,8% tenien un índex FLI ≤ a 30, un 22,2% un FLI ≥ 60 i un 28,9% un valor de FLI entre 30 i 60. Entre els subjectes amb EHNA els percentatges varen ser

del 10,3% amb un FLI ≤ 30 , el 54,98% un FLI ≥ 60 i el 34,8% un FLI entre 30-60. Aquestes diferències varen ser significatives ($p < 0.001$).

Respecte l'índex HAIR els subjectes sense EHNA tenien un 97,1% amb un valor de l'índex entre 0-1, mentre que el 2,9% tenien un índex entre 2-3. Entre els subjectes amb EHNA el 82,6% tenien un índex entre 0-1 i el 17,4% tenien un valor de l'índex entre 2-3. Aquestes diferències també varen ser significatives ($p < 0.001$).

Respecte a l'índex LAP entre els subjectes sense EHNA un 90,7% varen presentar un valor del logaritme neperià inferior a 4 en els homes i de 4,4 en les dones i el 9,3% varen presentar un valor del LAP superior a 4 en els homes i de 4,4 en les dones. En canvi entre els subjectes amb EHNA el 66,8% presenten un índex LAP inferior a 4 en els homes i de 4,4 en les dones, i el 33,2% presenten un índex LAP superior a 4 en els homes i de 4,4 en les dones ($p < 0.001$).

Donat que el marcador HAIR és específic per a les persones amb obesitat i en la nostre mostra hi va haver un percentatge molt elevat de persones obeses, es va fer una anàlisi específica d'aquest marcador i la relació amb el diagnòstic de l'EHNA. El HAIR es va calcular segons un IMC < 30 i un IMC ≥ 30 . En la taula 20 es mostren els resultats i es pot observar com hi va haver una relació significativa entre el HAIR i l'EHNA, molt més significativa en el cas dels pacients amb un IMC ≥ 30 .

Taula 20. Prevalença de HAIR i la seva relació amb l'EHNA

Índex	EHNA				Total (n=702)		pc
	No (n=518)		Sí (n=184)		n	%b	
	n	%a	n	%a	n	%b	
HAIR (en IMC<30)							0,003
0-1	413	79,7%	92	50,0%	505	96,7%	
2-3	9	1,7%	8	4,3%	17	3,3%	
HAIR (en IMC≥30)							<0.001
0-1	90	17,4%	60	32,6%	150	83,3%	
2-3	6	1,2%	24	13,0%	30	16,7%	

De manera que entre els subjectes sense EHNA i amb un IMC < 30 un 79,7% tenien un índex entre 0-1 i el 1,7% entre 2-3. En canvi entre els subjectes amb EHNA el 50,0% tenien un índex entre 0-1 i el 4,3% entre 2-3, essent aquestes diferències significatives ($p<0.003$).

Per contra entre els subjectes sense EHNA i amb un IMC ≥ 30 el 17,4% tenien un índex entre 0-1 i el 1,2% un índex entre 2-3. Respecte els subjectes amb EHNA el 32,6% tenien un índex entre 0-1 i el 13,0% entre 2-3 ($p<0.001$).

3.2. ÍNDEXS DE FIBROSI PER A L'EVOLUCIÓ D'HEPATOPATIA CRÒNICA

A la taula 21 es mostren les prevalences dels diferents índexs de fibrosis per avaluar l'evolució de les malalties hepàtiques. Com es pot observar tots es van relacionar significativament amb l'EHNA a excepció del FIB-4.

Taula 21. Prevalences dels diferents índexs de fibrosi

Índex	EHNA				Total (n=696)		p ^c
	No (n=513)		Sí (n=183)		n	% ^b	
	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^b	
APRI							0,031
≤0.5	495	96,49%	169	92,35%	664	95,40%	
0.5-1.5	17	3,31%	14	7,65%	31	4,45%	
>1.5	1	0,19%	0	0,00%	1	0,14%	
AST/ALT							<0.001
≤1	249	48,54%	142	77,60%	391	56,18%	
>1	264	51,46%	41	22,40%	305	43,82%	
BAAT							<0.001
0-1	359	69,98%	64	34,97%	423	60,78%	
2-3	154	30,02%	118	64,48%	272	39,08%	
4	0	0,00%	1	0,55%	1	0,14%	
BARD							<0.001
0-1	66	12,87%	55	30,05%	121	17,39%	
2-4	447	87,13%	128	69,95%	575	82,61%	
FIB4							0,895
<1.45	399	77,78%	140	76,50%	539	77,44%	
1.45-3.25	112	21,83%	42	22,95%	154	22,13%	
>3.25	2	0,39%	1	0,55%	3	0,43%	
FORNS							<0.001
<4.21	337	65,69%	64	34,97%	401	57,61%	
4.21-6.90	166	32,36%	112	61,20%	278	39,94%	
>6.90	10	1,95%	7	3,83%	17	2,44%	

^a Percentatge de columnes (prevalença d'EHNA per cada valor dels índexs).

^b Percentatge de files (prevalença de cada valor dels índexs).

^c p valor d'un test d'independència de chi quadrat (o exacte de Fisher quan el nombre d'observacions esperades en alguna casilla<5).

^d logaritme neperià (LAP) menor que 4 en homes o menor que 4.4 en dones.

3.3. CONCORDANÇA ENTRE ELS ÍNDEXS FLI, HAIR I LAP

Com es pot observar en la figura 11, un 3,6% dels subjectes tenien els tres marcadors positius, amb dos marcadors un 12,8 % i amb un marcador un 16,7%. Del total de la mostra un 33% tenien algun marcador i un 67% no

presentaven cap marcador amb un índex Kappa per els tres marcadors a la vegada de 0,28.

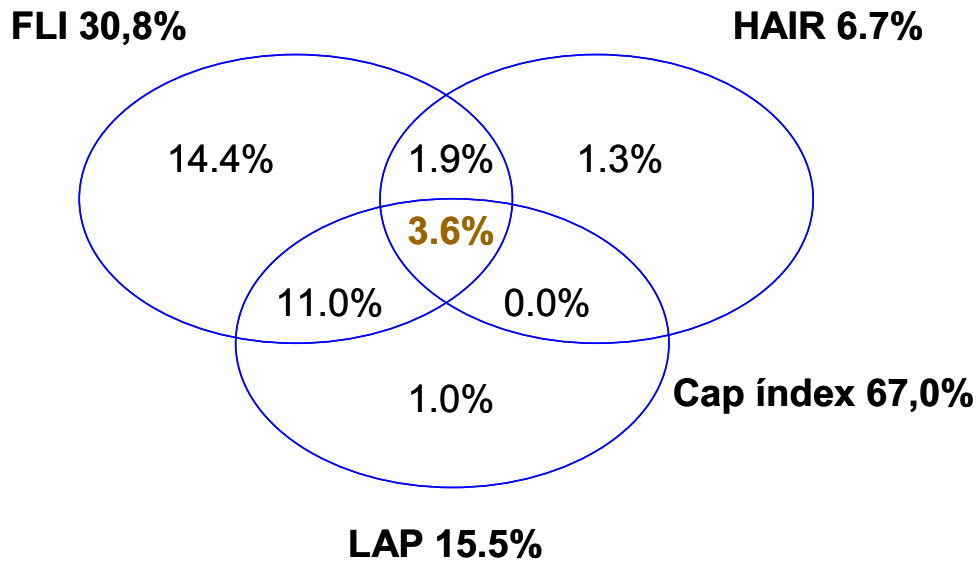


Figura 11: Concordança entre els diferents índexs de fibrosi

La concordança entre el tres índexs oscil·la entre el 63,1% (FLI davant HAIR), 76,4% (FLI davant LAP) i 84,9% (HAIR davant LAP), amb uns índexs Kappa moderadament elevats que van del 0,18 (HAIR davant FLI), 0,25 (LAP davant HAIR) i 0,50 (LAP davant FLI). A la taula 22 es mostren les diferents concordançes.

Taula 22. Concordança entre els diferents índexs

	Concordança (%)	Índex Kappa
HAIR vs FLI	63,10%	0,18
LAP vs FLI	76,40%	0,50
LAP vs HAIR	84,90%	0,25

3.4. RELACIÓ ENTRE ELS ÍNDEXS FLI, HAIR I LAP I L'EHNA SEGONS L'ANÀLISI DE REGRESSIÓ LOGÍSTICA.

La prevalença dels diferents marcadors segons l'anàlisi univariant de regressió logística amb l'EHNA com a variable dependent va ser del 46,8% en el cas de la FLI (OR:3,42, IC95%:2,61-4,47) ($p < 0.001$), del 56,0% del LAP (OR:4,86, IC95%:3,17-7,44) ($p < 0.001$) i del 68,1% en el HAIR (OR:7,06, IC95%:3,72-13,38) ($p < 0.001$). (Taula 23).

Taula 23. Prevalença dels marcadors segons l'anàlisi de regressió logística

	EHNA				OR	IC95%	p
	Sí		No				
	n	%	n	%			
FLI							
<30	19	15,83%	253	68,75%	3,42	2,61 - 4,47	<0.001
≥60	101	84,17%	115	31,25%			
HAIR							
0-1	152	82,61%	503	97,10%	7,06	3,72 - 13,38	<0.001
2-3	32	17,39%	15	2,90%			
LAP							
<exp(4 o 4.4) ^a	123	66,85%	470	90,73%	4,86	3,17 - 7,44	<0.001
≥exp(4 o 4.4)	61	33,15%	48	9,27%			

Odds ratio (OR), el seu interval de confiança al 95% (IC95%) i p-valor d'un model univariat de regressió logística amb EHNA com variable dependent.

^alogaritme neperià (LAP) menor que 4 en homes o menor que 4.4 en dones.

3.5. SENSIBILITAT, ESPECIFICITAT, VALOR PREDICTIU POSITIU (VPP) I VALOR PREDICTIU NEGATIU (VPN) DELS ÍNDEXS FLI, HAIR I LAP PER AL DIAGNÒSTIC DE L'EHNA

També es va estudiar la sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i negatiu dels índexs FLI, HAIR i LAP en l'EHNA tal i com es mostra en la taula 25. L'índex en més sensibilitat va ser el FLI ≥ 60 amb un 84%, mentre que els altres dos tenien una sensibilitat força inferior, 17% HAIR 2-3 i 33% LAP ≥ 4 en els homes i 4,4 en les dones. La especificitat va ser del 69% segons el FLI < 30 , del 97% amb un valor del HAIR 0-1 i del 91% del LAP < 4 en els homes i $< 4,4$ en les dones. Els valors predictius positius van ser del 47% FLI, 68% HAIR i 56% LAP. Els valors predictius negatius van ser del 93% del FLI, 77% HAIR i 79% LAP.

Taula 24: Sensibilitat, especificitat, VPP i VPN dels tres marcadors de l'EHNA.

	S	E	VPP	VPN
FLI				
<30	84%	69%	47%	93%
≥ 60				
HAIR				
0-1	17%	97%	68%	77%
2-3				
LAP				
<exp(4 o 4.4)	33%	91%	56%	79%
\geq exp(4 o 4.4)				

Per al càlcul de la sensibilitat (S), especificitat (E), valors predictius positius (VPP) i negatius (VPN) s'utilitza EHNA com a gold standard.

DISCUSSIÓ

1. PREVALENÇA I FACTORS ASSOCIATS A LA PRESÈNCIA D'EHNA

La prevalença de l'EHNA no és del tot ben coneguda i probablement està infravalorada ja que gran part dels pacients es troben asimptomàtics, presenten alteracions biològiques discretes i no se'ls practica una biòpsia hepàtica. La biòpsia hepàtica és la millor prova per diagnosticar les malalties hepàtiques en general i l'EHNA en particular, ja que a més de fer el diagnòstic permet diferenciar entre l'esteatosi simple i esteatohepatitis i classificar els pacients segons la intensitat de les lesions hepàtiques (275). La realització de biòpsies en un estudi poblacional és poc viable per la dificultat que això comporta, el cost, i el risc relatiu que suposa la realització de la mateixa (152). Per això, els estudis de tipus poblacional com el present utilitzen l'ecografia hepàtica per al diagnòstic de l'EHNA. L'ecografia és la tècnica d'imatge més assequible i eficaç per descartar l'EHNA, i permet a més efectuar una estimació semiquantitativa de la seva intensitat (124). En el present estudi, basat en el diagnòstic d'EHNA mitjançant la pràctica d'ecografies, la prevalença fou del 25,8% estant en concordança amb els percentatges referits en els darrers anys que es troben entre un 20% i un 30% en els països occidentals, mitjançant els diferents estudis basats en els resultats de les autòpsies, estudis clínics de sèries hospitalàries i estudis poblacionals. En aquest sentit, i tal i com s'ha observat en els resultats, es va fer una aproximació de la prevalença en relació a la població espanyola i europea que va ser del 23% i del 22,3% respectivament. Malgrat que en el present estudi va ser una mica més alta les diferències no van ser significatives.

L'EHNA va ser significativament més prevalent en els homes en relació a les dones. Inicialment els estudis epidemiològics sobre l'EHNA van mostrar una prevalença major en les dones (1,77,152), si bé, estudis més recents han reportat una major prevalença en el sexe masculí (159,236,261). Els resultats d'aquests estudis poden estar, en canvi, esbiaixats a causa dels criteris d'inclusió utilitzats, en especial basats en l'alteració de les transaminases, que tal i com es comenta més endavant un percentatge important dels pacients amb EHNA tenen uns nivells de transaminases normals (7). En el present estudi el sexe masculí va ser un potent factor de risc independent per l'EHNA. Aquests resultats són coincidents amb d'altres estudis (21,23). D'altra banda, en d'altres sèries no van trobar diferències (7) i d'altres van trobar una major prevalença en el sexe femení (27,38). En l'estudi de Dallas (28), la prevalença d'EHNA en subjectes blancs va ser dos vegades superior en els homes respecte a les dones. Segons aquests autors, aquestes diferències s'explicarien pel consum d'alcohol envers la presència d'obesitat i de RI. En aquest estudi, el major efecte en els varons es va observar tant en els abstemis (OR=1,56) com en els consumidors moderats (OR=3,17).

Encara que l'EHNA es pot presentar en qualsevol grup d'edat, en general, és més freqüent en subjectes més grans de 50 anys (1,77,152,159) probablement amb l'edat augmenta el risc d'obesitat i de la SM, com a conseqüència de l'augment de la RI. Malgrat això, en les sèries publicades els resultats són contradictoris. En el present estudi l'edat, especialment per damunt dels 66 anys, va ser un factor de risc independent per l'EHNA. Contràriament, en l'estudi italià l'edat per damunt dels 66 anys va estar inversament associada a la presència d'EHNA, de tal manera que, aquests autors suggereixen que

l'edat pot tenir un efecte protector per l'EHNA (7). En aquest sentit, un estudi recent dut a terme a Taiwan també ha trobat que l'edat per damunt dels 65 anys té un efecte protector (22). El possible efecte protector de l'edat és desconegut, en canvi, segons aquests autors, aquesta observació és coincident amb els resultats d'un estudi de cohorts dut a terme a Minesota a on l'edat mitjana del diagnòstic va ser de 49 anys i la supervivència dels subjectes amb EHNA va ser inferior a la de la població general als 10 anys de seguiment (165). En d'altres estudis l'edat no es va associar amb la presència d'EHNA (23). Donat l'efecte protector trobat per alguns autors, es va fer una anàlisi ajustada pel sexe en persones >65 anys (OR:0,99) i >70 anys (OR: 1,11) no essent significatiu i per tant no podem concloure un efecte protector de l'edat a partir dels 65 anys en la sèrie actual. Aquests resultats corroboren els trobats inicialment on l'augment de l'edat en lloc de ser un factor protector és un factor de risc.

Diferents estudis han valorat la prevalença d'EHNA segons les diferents ètnies estudiades (28,276). D'aquest, un dels més representatius és el que s'ha dut a terme a Texas, on la prevalença va ser superior entre els hispans (45%), en comparació amb els subjectes de raça blanca (33%) i raça negra (24%). La major prevalença entre els hispans va ser deguda a una major prevalença d'obesitat i de RI. Pel contrari, la menor prevalença entre els subjectes de raça negra no s'explica per les diferències ètniques de l'IMC, RI, ingesta d'alcohol ó ingesta de fàrmacs. La prevalença d'EHNA va ser superior entre els homes en relació amb les dones en els subjectes de raça blanca. En canvi, aquestes diferències no es van trobar entre els hispans i els subjectes de raça negra. En el present estudi no van existir diferències donat que la majoria dels casos eren

de raça caucàsica (92,6%), tot i que en els darrers anys hi ha hagut un creixement demogràfic per l'arribada d'immigrants procedents dels països asiàtics, centreamericans, nordafricans, subsaharians i dels països de la Europa de l'Est.

S'ha especulat el possible efecte del tabac en l'EHNA si bé la informació de la qual disposem és escassa. Així, Abdelmalek et al (277), van trobar una associació entre l'EHNA i el consum de tabac. Estudis experimentals suggereixen que l'exposició al tabac està associada amb un increment dels nivells de citoquines proinflamàtores (interleukina -6, TNF-alfa , il-1B) i amb la peroxidació lipídica (278). Els efectes pro-oxidants del consum de tabac poden afavorir la transició d'esteatosi simple a esteatohepatitis (277). Recentment, s'ha publicat un estudi (279) en rates obesas en què el grup de rates exposades al tabac presentaven un augment de les transaminases, hipercolesterolèmia, RI i canvis histològics suggestius d'EHNA, essent probablement el mecanisme fisiopatològic un augment del grau d'estrès oxidatiu. En el present estudi no s'han trobat diferències en la prevalença d'EHNA entre els fumadors i els no fumadors, de la mateixa manera que ha estat descrit per altres grups (280). A més tampoc hi ha relació amb la magnitud del consum de tabac.

Habitualment la presència de les transaminases per damunt del valor normal durant més de 6 mesos suggereix la presència d'alguna hepatopatia crònica i en aquest sentit l'EHNA és una de les principals causes d'alteració de les proves de funció hepàtica en la població general (8,149,167). En el present estudi les transaminases ALT (normal <45U/L homes i <34 U/L dones), AST

(normal <35U/L homes i <31U/L dones) i GGT (normal 11-55U/L homes i 7-38 U/L dones) van estar significativament aixecades en els subjectes amb EHNA.

Donat que l'AST i la GGT estan molt correlacionades amb l'ALT i aquesta és la variable amb un major efecte, finalment, fou la variable que vam introduir en l'anàlisi. Així l'elevació de l'ALT va estar present en un 8,0% i va ser un factor de risc independent per l'EHNA en l'anàlisi multivariant. Alguns autors han trobat resultats semblants (22). No obstant això, en aquest només el 57,6% (34/59) tenia una EHNA. Aquests percentatges, també coincideixen amb els trobats per d'altres autors (7,22,28). Això és important, donat que partim de la hipòtesi per la qual els pacients amb un augment de les transaminases poden presentar una EHNA, i com hem observat pràcticament la meitat dels subjectes amb EHNA presenten un valor normal de les transaminases. Això té repercussions clíniques importants, tal i com es desprèn d'estudis basats en la biòpsia hepàtica on pacients amb EHNA i transaminases normals presentaven lesions greus (281,282). És per això, que diversos autors han proposat redefinir el valor de la normalitat de l'ALT amb la finalitat de millorar la seva sensibilitat (7,28,58,167). En el present estudi es va voler també redefinir el valor de les transaminases i en aquest sentit vam fer una corba ROC i els valors que millor discriminaven foren de 25U/L en els homes i 19 U/L en les dones amb àrees sota la corba del 57% i 75% respectivament.

La RI va ser un potent i constant factor de risc independent per l'EHNA en el present estudi. L'augment de la RI té un paper fonamental en la patogènia de l'EHNA, estimulant el dipòsit de greix en el citoplasma dels hepatòcits en forma d'àcids grassos lliures i de triglicèrids, facilitant l'estrès oxidatiu, i afavorint la

progressió de la malaltia en forma d'inflamació, necrosi i fibrosi (283). En el present estudi, l'estreta relació entre l'EHNA i els diferents components de la SM suggereixen la teoria ja descrita, que l'EHNA seria el component hepàtic de la SM (284). La RI es va determinar mitjançant el mètode HOMA, que és un mètode sensible i fàcil de determinar. Recentment, Angelico et al (285), han confirmat la bona correlació entre la RI mitjançant aquest mètode i el grau d'esteatosi valorada per ecografia en pacients amb diabetis.

Es va analitzar la SM segons els criteris del NCEP ATP III (232), que inclou els següents components: obesitat central, diabetis, HTA i dislipèmia expressada en forma d'hipertriglicèridèmia i nivells baixos de cHDL. Perquè es compleixi la SM segons aquest criteri, és necessari tenir tres o més d'aquests components. En el present estudi el 53,6% dels pacients amb SM tenien EHNA, percentatges semblants als trobats en altres sèries (27,236). A més, en l'anàlisi multivariant de regressió logística la SM es va comportar com un factor de risc independent d'EHNA. Aquests resultats coincideixen amb els d'altres estudis (152,286), els quals han demostrat que la SM és un important factor de risc d'EHNA. Quan analitzem els diferents components de la SM mútuament ajustats en l'anàlisi multivariant, tots van ser factors de risc independent menys el cHDL amb uns valors d'OR entre 1,7 i 2 no existint-ne cap que predomini a l'hora de determinar el risc.

Una dada important en el present estudi és l'elevat percentatge de pacients amb obesitat (25,2%) si li afegim els subjectes amb sobrepès aquest percentatge augmenta fins el 69,2%. D'aquests, un 46,1% d'obesos i un 25,8% de subjectes amb sobrepès presenten EHNA, associant-s'hi molt fortament

(OR=2,43 i 6,80 pel sobrepès i en l'obesitat respectivament, respecte al pes normal ajustat per l'edat i el sexe). Una dada important és l'obesitat abdominal, present en el 37,6% dels subjectes de l'estudi i associat també amb l'EHNA (OR=2,72 ajustada per l'edat i el sexe). Malgrat que, l'obesitat general es va associar de manera més forta amb l'EHNA que la central, es va incloure aquesta en el model ja que forma part de la definició de la SM. No es van incloure ambdues al mateix temps donada l'alta correlació entre elles. L'obesitat està fortament associada a la patogènia de la malaltia (7,19,28), ja que reflecteix l'acúmulo de greix visceral i constitueix un factor de risc per a la malaltia metabòlica i cardiovascular. El paper patogènic d'aquest greix actua augmentant el flux d'àcids grassos al fetge a través de la vena porta (255). Avui en dia, l'obesitat constitueix un problema de salut creixent en la immensa majoria dels països i hauríem, de fer tots els esforços possibles per evitar la seva progressió, donat que independentment dels problemes de salut que se'n deriven, representa un cost econòmic d'una gran magnitud per a tots els països.

La diabetis és també un factor de risc important per al desenvolupament d'EHNA. En aquest sentit, hi ha una concordança generalitzada en tots els estudis (7,22,27,38,152). A més, diversos autors han suggerit que la diabetis i la RI són també importants factors de risc per al desenvolupament de fenotips més agressius d'EHNA (256), la qual cosa implicaria estats fibròtics més importants (287).

Un aspecte important d'aquest estudi va ser assegurar que els pacients no consumissin quantitats considerades tòxiques d'alcohol. El criteri que es va

utilitzar per a definir el consum excessiu d'alcohol va ser de 30 g/dia en els homes i de 20 g/dia a les dones. Aquest és el criteri utilitzat per la majoria dels estudis realitzats en els darrers anys. A més del consum es va revisar les històries dels subjectes per si hi havia l'antecedent de consum elevat d'alcohol i en cas de dubte també valoràvem el possible consum d'alcohol mitjançant les proves de laboratori, el volum corpuscular mig dels hematies i la GGT.

Com hem vist en els resultats, un 29,4% dels casos consumien alcohol dins del límits establerts en els criteris d'inclusió, amb una mitja de consum de 9,17 UBE per setmana. No trobem un efecte sobre l'EHNA pel fet de ser abstemi. Això es pot veure afectat per l'alta correlació entre aquesta variable i el gènere. El 83% de les dones eren abstèmies mentre que en els homes aquest percentatge va ser del 51%. Estratificant l'anàlisi per sexes, el fet de ser abstemi és protector en els homes (OR=0,58 IC95%:0,34-0,98) i no afecta a les dones (OR=1,21 IC95%:0,55-2,65), quedant els coeficients de la resta de factors estudiats relativament inalterats.

Paradoxalment, entre els bevedors, les UBEs consumides van mostrar un efecte protector en els homes (OR=0,93 IC95%:0,88-0,98) i no en les dones (OR=1,01 IC95%:0,81-1,24). S'han d'interpretar els resultats amb molta cura, ja que una limitació important del nostre estudi és el desconeixement del consum històric d'aquests pacients, és a dir, pacients que ara beuen poc i abans bevien més, bé per pròpia voluntat o pel diagnòstic de patologia relacionada amb el consum d'alcohol. Aquestes consideracions també van ser tingudes en compte en un altre estudi (288) i quan es van excloure aquests pacients els resultats no es van modificar. Es va estudiar si el resultat protector observat per les UBEs

entre els bevedors es repetia en els que bevien fins a 7 UBEs/setmana i en els que bevien més d'aquesta quantitat. No es van trobar resultats significatius probablement a causa d'una disminució de potència provocada per la reducció de la mostra i del rang de la variable estudiada.

Els anys consumint alcohol no van mostrar cap efecte ni estratificant per sexe i/o edat ni excloent les UBEs dels models. 7 persones que van beure en el passat (sense antecedents coneguts d'alcoholisme) però que no ho feien en el moment actual van ser exclosos de les anàlisis en les quals intervenia l'alcohol per una major puresa de les categories abstemi o bevedor. La inclusió d'aquests subjectes en els models no va alterar cap dels resultats mostrats.

Altres estudis han trobat una probabilitat menor de presentar EHNA entre els bevedors moderats d'alcohol, malgrat que s'ha de insistir en l'efecte protector que s'ha trobat essent abstemi, almenys en els homes. Així Bedogni et al (7), van trobar que el percentatge d'abstemis va ser significativament superior en els pacients amb EHNA (48%) que en els subjectes amb fetge normal (31%), d'aquesta manera, això enforteix la hipòtesis descrita per Dixon et al (45), que un consum moderat d'alcohol s'associa a un menor risc de patir EHNA. Recentment s'ha publicat un estudi realitzat per Dunn et al (288), de la Universitat de San Diego, basat en l'anàlisi dels participants en l'enquesta sobre nutrició i salut dels Estats Units per valorar l'efecte d'un consum moderat de vi sobre la prevalença d'EHNA. Aquests autors van trobar un percentatge d'EHNA superior en els abstemis que en els que consumien quantitats moderades. A més, en els consumidors moderats també tenien uns indicadors de la SM menys prevalents que en els abstemis, de manera que, en l'anàlisi

multivariant el consum moderat de vi era el factor associat a la menor incidència d'EHNA. Aquests autors conclouen que el consum d'una copa de vi (aproximadament 10g d'alcohol) no només té un efecte protector sobre la malaltia cardiovascular sinó que també és hepatoprotector.

Un aspecte que també es va valorar en el present estudi és analitzar la influència del tipus de beguda, consumida de forma moderada, amb l'efecte protector en front l'EHNA. El consum d'alcohol va ser una dada clínica que estava molt ben registrada i en la present sèrie el tipus de beguda més freqüent va ser el consum de vi, cervesa i destil·lats. En analitzar aquest consum moderat dels diferents tipus de beguda en front la malaltia, els diferents tipus es van comportar amb el mateix efecte protector. Per tant, és possible que l'efecte protector sigui degut a la quantitat d'alcohol i no al tipus de beguda.

D'això se'n pot deduir la importància d'aquests resultats, obrint moltes expectatives en relació a l'EHNA, però al mateix temps s'ha de ser prudents a l'hora de treure conclusions, especialment aquelles que podrien induir a un augment del consum d'alcohol, de manera que, seran necessaris més estudis per poder confirmar aquests resultats.

El present estudi també ha presentat unes limitacions que són semblants a les trobades pels estudis poblacionals sobre l'EHNA que ens han precedit. Com ja s'ha indicat en la metodologia, els pacients es van obtenir aleatòriament mitjançant el nostre sistema informàtic que es correspon amb el cens poblacional. Els pacients van ser convidats a participar mitjançant trucades telefòniques i la resposta de participació va estar al voltant del 40%. D'aquest, els menys predisposats a participar-hi ser la gent jove i les persones del sexe

masculí. Com s'ha vist en el present estudi i va haver una desproporció entre homes (42,2%) envers les dones (57,8%). Conscient d'això es va mirar el cens poblacional per edats del nostre entorn, a través de les dades del "Anuari estadístic de Catalunya 2007" de la Generalitat de Catalunya, per veure com estaven distribuïts els homes i les dones, essent la mitjana d'homes del 49,2% i de les dones del 50,8%. Com s'ha vist aquests percentatges tampoc s'ajusten als resultats trobats i probablement l'explicació, a part de la menor predisposició per part dels homes podria ser que a mesura que augmenta l'edat, especialment per sobre dels 65 anys, la proporció de dones en el nostre entorn és significativament superior. Aquestes limitacions són semblants a les trobades per altres autors (5,7,23,28). Un altra limitació és el diagnòstic d'EHNA mitjançant l'ecografia abdominal. Malgrat l'ecografia és un bon mètode diagnòstic comparable a la ressonància nuclear magnètica i a la biòpsia hepàtica, l'ecografia no és útil per diagnosticar el greix hepàtic quan aquest hi és present per sota del 30% del volum hepàtic (5,7,23,73,124,289), o quan existeix una obesitat mòrbida (126). A més, l'ecografia no proporciona informació sobre els canvis que demostren la progressió de la malaltia.

2. SÍNDROME METABÒLICA I ESTEATOSI HEPÀTICA NO ALCOHÒLICA

Tot i que el concepte de la SM està en continu debat, i malgrat que és qüestionat per alguns autors (290), el fet és que és un terme molt utilitzat en clínica, altament prevalent a tot el món (291) i àmpliament referenciat a la bibliografia. Des de l'inici de les primeres publicacions sobre la SM s'ha intentat buscar una definició, encara no aconseguida, que ens ajudi a detectar un major nombre de pacients.

És per tot això que es va voler estudiar la SM en aquesta àmplia sèrie de subjectes i veure com es comportaven els diferents criteris existents a l'hora de diagnosticar la SM, veure quina concordança hi havia entre ells i especialment estudiar, donat que en el nostre país no hi ha estudis en aquest sentit, quina relació hi ha entre la SM i l'EHNA.

La prevalença de la SM en el present estudi va ser força alta, si bé aquesta va ser diferent segons el criteri utilitzat. Així, el criteri més prevalent va ser el de l'IDF classificant el 34,2% dels subjectes, i en aquest sentit, hi ha força consens en que aquesta definició detecta un major nombre de pacients amb SM (292-298). Això a priori sembla lògic si analitzem els factors que conformen aquest criteri, en concret la determinació del perímetre abdominal i els valors de la glicèmia basal que són inferiors en les de l'IDF, en relació als altres dos criteris analitzats. Malgrat això, en una sèrie de pacients similar a la del present estudi varen trobar un percentatge inferior (299). Utilitzant els criteris de NCEP ATP III la prevalença va ser del 17,7% inferior a la descrita en altres grups (296-298,300), concretament amb un estudi del nostre país realitzat a Canàries (301), i similar amb altres grups, especialment a l'estudi ja referenciat portat a

terme en la nostre població (299,302). Per últim, segons els criteris de l'OMS, la prevalença va ser del 15,5% molt inferior a la trobada per altres autors (303-306) i similar al resultats obtinguts amb un estudi realitzat en la Comunitat d'Astúries (307).

No hi va haver, al contrari dels resultats obtinguts per altres autors, diferències entre els dos sexes, en relació a la prevalença. S'ha especulat, que la major prevalença de la SM entre els homes es pot explicar en part per la major mortalitat cardiovascular que presenten (308,309). Això, s'ha vist en diferents estudis on quasi totes les característiques tant clíniques com metabòliques van ser significativament diferents entres el homes i les dones segons tinguessin o no la SM. En aquest sentit, en estudis on s'han comparat les definicions del NCEP ATP-III i l'IDF s'ha observat que la SM és més freqüent en les dones aplicant el criteri NCEP ATP III i en canvi aplicant els criteris de l'IDF és més freqüent entre els homes (296). Tot això porta a assumir que cada definició detecta un grup de població diferent i seria important conèixer quins d'aquests criteris esta millor relacionat amb els risc cardiovascular final. En funció d'aquests coneixements i amb una intervenció a temps, podríem prevenir gran part d'aquests esdeveniments. El problema com veurem més endavant és la falta de concordança entre ells. Així mentre uns consideren que la definició de l'IDF prediu millor el dany cardiovascular (295), altres simplement es limiten a demostrar que no és millor que la resta de les definicions (293), i finalment uns quants s'inclinen per la definició del NCEP ATP-III com a millor predictora (294,310,311).

També es va observar que la prevalença de la SM augmenta amb l'edat, independentment del criteri utilitzat, sent les franges d'edat més prevalents entre els 45 - 60 i molt especialment per sobre dels 60 anys. En el present estudi el criteri més prevalent en cada grup d'edat va ser el de l'IDF, mentre que els criteris del NCEP ATP III i el de l'OMS presentaven uns percentatges similars. Aquesta observació es dona a la immensa majoria dels estudis (297, 302,309,312) i el motiu pel qual amb l'edat augmenta la prevalença, es deu a que amb l'edat van apareixen els diferents components que formen els diferents criteris i per altra banda, pot ser causat a l'empitjorament amb l'augment de l'edat dels components ja existents.

Un dels aspectes importants a destacar del present estudi és la falta de concordança entre els diferents criteris estudiats. Com hem observat, tan sols el 9,6% del total dels subjectes presenta la SM segons els tres criteris. Aquests resultats són similars als observats per altres autors (298,313). En altres estudis la concordança ha estat una mica més alta (297,299,309), en part perquè els criteris utilitzats han estat diferents, especialment, han incorporat el criteri EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance) que és una modificació del de l'OMS. Per contra, la concordança només entre els subjectes amb SM oscil·la entre el 76,10% al 87,20% amb uns índexs Kappa moderadament elevats entre el 0,39 i el 0,54. La millor concordança es va observar entre els criteris de la NCEP ATP III i els de l'OMS. Per tant, cada definició exclou alguns subjectes de ser diagnosticats de la SM, i aquesta falta de concordança diagnòstica entre els diferents criteris suposa un problema important (314). Un dels principals components de discordança entre las tres definicions és la que defineix la RI. Així, en el cas de la definició de l'OMS la RI

és el component principal i obligatori per definir la SM segons aquest criteri i com s'ha comentat depèn de l'alteració del metabolisme de la glucosa. El problema és que per determinar-la es necessita o bé calcular la insulina basal o bé fer el test de tolerància oral a la glucosa i aquestes són difícils de determinar en nivells assistencials d'àmbit no hospitalari. En el cas del NCEP ATP III no inclou cap component que mesuri de forma directa la RI, si bé, els 5 components que la formen estan relacionats amb la RI. Això, és important perquè amb aquest criteri es defineix millor la RI que no pas aquells criteris que es centren en l'obesitat (298) per la seva determinació. En la definició de l'IDF és obligatori com a component principal que determina la RI, un augment del perímetre abdominal per sobre dels valors establerts. A més s'acompanya d'un valor de la glicèmia basal més baix que les altres definicions. És per això, que alguns autors han plantejat els seus dubtes en relació a aquesta definició, ja que persones obeses no tenen RI i una part dels subjectes amb RI no són obeses (315,316).

És per això, que en el present estudi hi va haver una bona concordança entre els criteris de l'OMS i del NCEP ATP III. A més, és remarcable, la baixa concordança entre els dos criteris més clínics estudiats, és a dir, el de la NCEP ATP III i el de l'IDF, i això es pot explicar bàsicament per la diferència existent en relació al valor del perímetre abdominal. Aquest criteri és molt important perquè determina, tal i com s'ha comentat, el grau de RI, i possiblement els valors de tall que determinen el perímetre abdominal en la definició de la NCEP ATP III s'ajusta més a la realitat de la nostra població. Per tant, una de les principals causes de discordança entre els diferents criteris és deguda a l'obesitat, i això, fa necessari com insinuen diversos autors (317-319)

consensuar uns criteris per a definir millor la SM i evitar l'obtenció de diferents prevalences segons el mètode utilitzat per definir-la.

Un altre dels aspectes que es va estudiar va ser la relació existent entre la SM i l'EHNA. L'EHNA va ser diagnosticada mitjançant la pràctica d'una ecografia hepàtica. La prevalença va ser del 25,8%, percentatge que està en consonància amb els trobats en els països occidentals que se situa entre el 20 i el 30%. Els factors de risc independents associats a la presència d'EHNA van ser el sexe masculí, l'edat, la SM segons els criteris americans del NCEP-ATPIII, la RI determinada segons el valor de l'HOMA i uns nivells elevats d'ALT.

L'associació entre la SM i l'EHNA ja ha estat descrita en la literatura (25,254,320) en pacients amb SM segons els criteris de la NCEP-ATPIII. La importància d'aquesta associació rau en l'emergent protagonisme que està adquirint l'esteatosi hepàtica com a predictor de risc cardiovascular. Així, un treball realitzat recentment per Musso et al (321), demostra que l'esteatosi hepàtica s'associa més estretament a la RI que la definició de SM per NCEP-ATPIII en un grup determinat de pacients. També s'ha demostrat que el grau d'afectació hepàtica és en relació amb la intensitat de la RI (238). Altres treballs van més enllà, i posen a l'esteatosi hepàtica com a millor predictor de risc cardiovascular respecte a la SM definit per la NCEP-ATPIII (322).

Avui dia, es considera l'EHNA com el component hepàtic de la SM (235). Tal i com s'ha comentat, el desenvolupament de l'EHNA està estretament associat amb la SM, i això es reflecteix pel fet que aproximadament el 90% dels pacients amb EHNA tenen més d'un component de la SM i al voltant del 33 % tenen tres

o més components (236). A més, amb la incorporació de cada un dels components de la SM, el risc d'esteatosi augmenta de forma exponencial (255).

A més, l'EHNA està estretament associada amb l'obesitat (60-95%), diabetis mellitus tipus 2 (28-55%) i dislipèmia (27-92%) (237).

Per tot això, i atès que no hi ha dades en la literatura, es va analitzar la relació existent entre els diferents criteris de la SM (OMS, NCEP ATPIII i IDF) i la presència d'EHNA. Segons aquests resultats els tres criteris estudiats es relacionaven significativament amb la presència d'EHNA, tant de forma global, com quan vàrem separar els subjectes entre homes i dones. No obstant això, vam trobar diferències entre homes i dones, presentant aquestes últimes un risc superior de presentar EHNA. Així, en els homes la prevalença de la SM va ser de 44,2% (OR:1,92) segons IDF, 52,9% (OR:2,61) NCEP i 55,8% (OR:3,03) OMS. Mentre que en les dones la prevalença va ser de 42% (OR:6,67) segons IDF, 52,8% (OR:6,73) NCEP i de 71,4% (OR:16,7) segons l'OMS. Tal i com es desprèn d'aquests resultats la SM és molt prevalent en l'EHNA, amb un risc superior en el cas de les dones, essent el criteri de l'OMS el que millor discrimina aquesta relació tant en els homes, com molt especialment a les dones.

A la vista dels resultats obtinguts i tal com s'ha suggerit la presència de la SM en l'EHNA s'associa a la progressió de la malaltia (323).

Com ja s'ha comentat el criteri de l'OMS necessita obligatòriament la presència del component principal, el qual determina la RI, i que es basa en l'alteració del metabolisme de la glucosa. La RI, participa, juntament amb l'obesitat i altres

factors en la patogènia de l'EHNA. A més, la RI és la que provoca la progressió de l'EHNA a l'esteatohepatitis. Per altre banda, la probabilitat de desenvolupar EHNA augmenta amb la severitat de l'obesitat (236,237). Hi ha una clara associació entre l'esteatohepatitis i la RI independentment de l'IMC, el que suggereix que la RI és un factor central en la patogènia de l'EHNA (324).

L'elevada expressió del TNF- α en el fetge dels pacients amb EHNA pot representar l'enllaç o vincle entre el desenvolupament de la RI i l'esteatosi hepàtica. El TNF- α s'ha proposat com un important mecanisme en la resistència perifèrica a la insulina tant en l'obesitat com en la diabetis tipus 2. Això provoca un augment de l'estrès oxidatiu i de mort cel·lular en el fetge, potenciant el desenvolupament de fibrosi hepàtica i progressió cap a l'esteatohepatitis (325).

El fet que la definició de l'OMS hagi estat la més relacionada amb l'EHNA sembla lògic si tenim en compte tal i com s'ha comentat, que està relacionada amb la RI i aquesta és fonamental per al desenvolupament de l'EHNA.

També es va estudiar la sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu dels tres criteris estudiats. Tots els criteris presentaven una modesta sensibilitat amb una elevada especificitat especialment en el cas de les dones. Segons aquests resultats tant pels homes com per les dones, indiquen que una alta especificitat s'acompanya de molt pocs falsos positius, i una més baixa sensibilitat s'acompanya de més falsos negatius. Per contra el VPP ens indica que si surt la prova positiva quina és la probabilitat d'estar malalt i el VPN si surt la prova negativa quina és la probabilitat d'estar sà. De

manera que, segons aquests resultats, un valor predictiu negatiu alt i un modest valor predictiu positiu pot excloure la presència d'EHNA.

3. ÍNDEXS NO INVASIUS DE FIBROSIS HEPÀTICA I EHNA

Tal i com s'ha comentat , cada vegada hi ha més interès en trobar algun tipus de mecanisme que serveixi per valorar la possibilitat de progressió d'una malaltia hepàtica. Com és conegut, un nombre important de malalties hepàtiques evolucionen cap a la cronicitat, com ara l'hepatitis B i molt especialment l'hepatitis C, i per això molts autors han intentat mitjançant la combinació de paràmetres clínics i analítics buscar índexs que valorin la seva progressió. Això és molt important perquè serveix per veure l'evolució clínica i per valorar si un tractament és eficaç per tal d'evitar la seva evolució. Avui dia hi ha índexs directes que utilitzen marcadors que mesuren la fibrosi hepàtica i que requereixen de determinacions complexes que només són a l'abast de centres especialitzats i d'altres anomenats indirectes, on combinen marcadors bioquímics i paràmetres clínics, alguns més sofisticats que d'altres, i poden ser utilitzats de manera més senzilla. També s'utilitzen proves d'imatge, i en aquest sentit, cada vegada s'utilitza més l'elastografia hepàtica ja comentada al llarg de la tesis, amb la finalitat de mesurar de forma senzilla el grau de fibrosi i valorar la seva evolució. Totes aquestes iniciatives es porten a terme per facilitar la feina del clínic i per estalviar de forma repetida biòpsies hepàtiques en els malalts.

Per tant, un dels propòsits del present treball, va ser valorar si dels índexs que hi ha descrits fins ara, podrien ser d'utilitat per fer el diagnòstic de l'EHNA. Conscients que la majoria d'aquests índexs, es van dissenyar per seguir l'evolució de les hepatopaties cròniques per virus C, es va voler veure si podien servir per al diagnòstic de l'EHNA. També és veritat que alguns dels descrits no

s'han pogut analitzar per manca d'algun paràmetre inclòs a la seva definició i d'altres per impossibilitat de fer segons quines determinacions fora de l'àmbit hospitalari. En fer una exhaustiva cerca d'aquests es va veure que n'hi havia alguns d'ells que eren útils per fer el diagnòstic de l'EHNA com ara el HAIR descrit fa anys per Dixon (45) en població obesa, el FLI descrit per Bedogni (168) i més recentment el LAP descrit inicialment per Kahn com a índex de risc cardiovascular i posteriorment per el grup de Bedogni (272) com a marcador per diagnosticar l'EHNA. Donada l'escassa informació que hi ha en la literatura i donat que en el nostre país no s'ha portat a terme cap estudi per tal d'estudiar la utilitat d'aquests índexs per al diagnòstic de la malaltia, es va proposar el present estudi amb aquesta finalitat.

Malgrat aquestes limitacions i consideracions, s'ha pogut observar entre els índexs analitzats en el present treball una clara relació entre aquests i l'EHNA. Relació que com era d'esperar s'ha mantingut amb els marcadors específics de diagnòstic, és a dir, el HAIR, FLI i LAP.

En la línia proposada, recentment s'han publicat els resultats d'un estudi on s'avalua la utilitat dels índexs de fibrosi per descartar la presència de fibrosi en pacients amb EHNA (326). Van estudiar 145 pacients diagnosticats d'EHNA mitjançant la practica d'una biòpsia hepàtica i se'ls va determinar els índexs cocient AST/ALT, APRI, BARD, FIB-4 i el NAFLD fibrosis score. Les conclusions a què van arribar aquests autors van ser que aquests índexs poden excloure de forma fiable la presència de fibrosis en pacients amb EHNA i que la seva utilització pot evitar en més de les dues terceres parts dels pacients la realització de la biòpsia hepàtica. Donats aquests resultats pensem que es

necessari trobar índexs fàcils d'utilitzar i que serveixin tant per al diagnòstic com per excloure la presència de fibrosis i que a més siguin una eina útil que ajudi els professionals a definir millor aquests casos i evitar derivar-los a la medicina especialitzada.

L'índex HAIR és un índex que serveix per veure aquells malalts amb EHNA, especialment amb obesitat, que poden desenvolupar una esteatohepatitis no alcohòlica. De manera que uns valors >2 poden indicar la presència d'esteatohepatitis. En el present estudi es va voler observar la prevalença i la relació entre aquest marcador i la presència d'EHNA. Així, com s'ha vist en els resultats, hi va haver una prevalença del 17,4% amb una relació significativa (OR:7,06, IC95%:3,72-13,38). Quan vàrem separar els pacients si tenien un IMC inferior o superior a 30, la prevalença d'aquest marcador va continuar essent alta, especialment en el grup amb un IMC $>$ a 30, mantenint la seva significació tant en un grup com en l'altre. Aquesta bona relació pot ser deguda a l'elevat percentatge de pacients que hi havia tant amb sobrepès com obesitat a la nostra sèrie.

El FLI és un algoritme dissenyat pel grup de Bedogni (168) per tal de donar una eina d'utilitat per diagnosticar els pacients amb EHNA. Aquest índex inclou l'IMC, perímetre abdominal, els triglicèrids i la GGT, amb uns valors que van del 0 al 100. De manera que un FLI $<$ 30 exclou la presència d'EHNA i un valor \geq 60 significa la presència d'EHNA. En el model final no van ser factors independents ni l'edat, el sexe ni el consum d'alcohol. El fet que el consum d'alcohol no s'associés a la presència d'esteatosi, junt amb el fet, de que l'IMC i el perímetre abdominal s'associen de forma clara amb l'esteatosi, donen peu a

la hipòtesis que l'obesitat és la principal responsable de l'actual epidèmia d'esteatosi hepàtica (5,7,19). La insulina va ser un factor de risc independent, essent el segon més important després de l'IMC, i per tant poden afirmar que la insulina és un factor de risc independent de l'esteatosi a la població general (237). Curiosament el perímetre abdominal no era un factor predictiu de la malaltia quan en el mateix model s'inclouïa a la insulina, malgrat que al final va ser un factor fortament associat a l'esteatosi. Aquest fet és difícil d'entendre perquè es prou coneguda l'associació entre el perímetre abdominal i la RI, però es va observar en aquest estudi que l'IMC es relaciona de forma similar amb la RI (327,328). Tant la GGT com els triglicèrids van ser factors independents tal i com s'havia confirmat en estudis previs (329). Aquests paràmetres són similars als de l'estudi de la prevalença, en què el perímetre abdominal i els triglicèrids formen part de la definició de la síndrome metabòlica, la resistència a la insulina i la GGT si bé finalment es va incloure l'ALT per ser la variable amb un major efecte. Els autors conclouen que aquest índex pot ser útil per seleccionar els pacients a qui se'ls ha de practicar una ecografia abdominal, se'ls pot recomanar canvis d'estils de vida per tal de corregir la malaltia i que podria ser d'utilitat a l'hora de dissenyar estudis poblacionals, necessaris per altra banda per tal de donar validació a aquest índex.

En el present estudi, aquest índex va diagnosticar de forma significativa els subjectes amb EHNA en quasi la meitat dels subjectes estudiats. De manera que la prevalença va ser del 54,9 % (OR:3,42, IC95%:2,61-4,47). La importància de la seva utilitat, a part de la seva eficàcia, és per la presència d'uns factors fàcilment aplicables a tots els nivells i pot ser una eina útil en un futur.

Més recentment el grup de Bedogni en la mateixa sèrie de malalts han estudiat un nou índex per diagnosticar l'EHNA. Aquest índex s'anomena LAP (272) que inicialment va ser descrit per Kahn (271) com un marcador de risc cardiovascular. En l'anàlisi de la SM ja s'ha apuntat que cada vegada hi ha més evidències de la relació entre l'EHNA i les malalties cardiovasculars. El motiu d'aquesta associació no és del tot coneguda, si bé s'especulen algunes hipòtesis. En primer lloc, si aquesta associació és com a conseqüència de compartir diversos factors de risc o bé l'EHNA contribueix a la presència de malalties cardiovasculars independentment d'aquests factors de risc. I en segon lloc si el risc cardiovascular augmenta pel fet de tenir EHNA, o bé és necessària la presència de malaltia inflamatòria, com ara l'esteatohepatitis, com a pas necessari per estimular l'ateromatosis (330). Sigui com sigui l'estreta correlació entre l'EHNA, l'obesitat abdominal i la RI fa difícil precisar la relació causal entre l'EHNA i la malaltia cardiovascular. En aquest context és interessant l'estudi RISC (331) on s'avalua l'associació entre l'EHNA, la RI, la malaltia cardíaca coronària i la presència inicial d'arteriosclerosi en un estudi multicèntric format per 1307 subjectes procedents de 19 centres europeus, lliures de presentar comorbiditats (diabetis, HTA i malalties cardiovasculars). El diagnòstic d'EHNA va ser mitjançant el $FLI \geq 60$, i que, a més, aquests valors alts es van relacionar amb un increment dels risc cardiovascular, de la RI i la presència d'arteriosclerosi mitjançant la determinació del gruix de la íntima de la caròtida. Més recentment el FLI també ha mostrat ser un predictor d'incidència de diabetis en un seguiment de 9 anys en l'estudi Francès anomenat the French Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome Study (D.E.S.I.R.) (332).

El índex LAP inclou el perímetre abdominal i la determinació del triglicèrids i comparteix aquests dos paràmetres amb el índex FLI. L'estudi portat a terme per Kanh en el 2005 va demostrar que aquest índex era superior a l'IMC en detectar alguns factors de risc cardiovascular i la diabetis (271, 333). LAP prediu totes les causes de mortalitat (334) i actualment està essent avaluat per la seva capacitat de predir la incidència de malalties cardiovasculars.

El grup de Bedogni van trobar que el índex LAP (272) diagnosticava bé els pacients amb esteatosi hepàtica i que aquest índex millorava quan inclouen el sexe, de manera que per un mateix valor el homes tenien una probabilitat de patir esteatosi més severa. En el present estudi la tendència era a l'inrevès.

L'associació entre LAP, esteatosi hepàtica i malaltia cardiovascular (271,333) pot ser parcialment explicada per presentar un mecanisme fisiopatològic comú. El perímetre abdominal, a més de ser un factor de risc cardiovascular reconegut (335), és un paràmetre que mesura el greix visceral, que és la forma més abundant de grassa ectòpic i que es pensa que juga un paper rellevant en la RI i la lipotoxicitat (336,337). Els triglicèrids estan elevats en presència de RI i de dislipèmia, i està reconegut també com un factor de risc cardiovascular i està fortament associat amb el contingut hepàtic de triacyglicerol (338). L'existència de l'eix fetge vas sanguini ha estat recentment hipotitzat per explicar l'associació entre l'EHNA i la malaltia cardiovascular (338). Per altra banda recents publicacions suggereixen que l'esteatosi hepàtica pot ser el primer (339) o el millor (340) paràmetre associat amb el risc cardiometabòlic. LAP pot per tant ser de valor per al reconeixement dels pacients propensos a tenir RI junt amb el dipòsit de greix ectòpic en teixits no hepàtics (341).

En el present estudi el LAP va ser un índex útil per al diagnòstic de l'EHNA. Així, la seva prevalença va ser del 33,2% essent la seva relació amb l'EHNA significativa (OR:4,86, IC95%:3,17-7,44). A l'igual que en el cas del FLI la seva utilitat escau amb la presència de dos marcadors molt senzills d'utilitzar i pensem també que la seva determinació pot ajudar a diagnosticar l'EHNA sense necessitat de fer ecografies.

Es va analitzar el grau de concordança entre els diferents marcadors i la millor d'elles com era esperable va ser entre el FLI i el LAP amb un percentatge del 76,4% i amb un índex Kappa de 0,50.

Es va estudiar la sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu. En el cas del FLI els valors van ser del 84, 69, 47 i 93% respectivament. En cas de confirmar-se aquests resultats (VPN alt i VPP modest) pot ser un bon mètode per al diagnòstic de l'EHNA. Per contra, els altres dos índexs tenien una menor sensibilitat amb una major especificitat amb uns menors VPN i uns valors una mica més alts del VPN, mostren que poden ser uns bons índexs si bé no tant importants com en el cas del FLI.

Per tant i a la vista dels resultats el FLI és un excel·lent índex per al diagnòstic dels malalts amb EHNA i el més important és la seva senzillesa ja que utilitza uns paràmetres tant clínics com analítiques que son a l'abast de tothom i no calen mesures complicades. Això, pot obrir les portes a futurs índexs que vagin en la mateixa direcció.

RESUM I CONCLUSIONS

Dels resultats obtinguts en la present tesi doctoral poden resumir-se els següents punts:

1. El percentatge de participació va ser del 40%, essent les persones menys predisposades a participar en l'estudi de prevalença la gent jove i les persones del sexe masculí.
2. La prevalença de l'EHNA mitjançant l'ecografia abdominal va ser del 25,8%, similar a l'obtinguda en els països occidentals. La prevalença va ser més alta en els homes i superior a mesura que augmenta l'edat.
3. Un 29,6% de subjectes consumien alcohol dintre dels límits establerts en els criteris d'inclusió. La mitjana de consum actual va ser de $9,17 \pm 6,75$ UBEs per setmana. El percentatge de pacients amb un consum moderat d'alcohol va ser superior entre els homes.
4. És important destacar que un 69,2% presentaven un IMC per sobre de 25 kg/m². D'aquests un 44% tenien sobrepès (IMC entre 25-30 kg/m²) i un 25,2% obesitat (IMC ≥ 30 kg/m²). El 37,6% tenien obesitat central.
5. En l'anàlisi univariant de regressió logística les variables que es van relacionar significativament amb l'EHNA varen ser sexe masculí, l'edat per sobre de 40 anys, el sobrepès, l'obesitat, obesitat central, l'HTA, la diabetis, la cHDL, els triglicèrids, ALAT, ASAT, GGT, la RI i la SM.
6. Estratificant aquest anàlisi univariant pel consum d'alcohol, l'efecte de l'edat i el sexe masculí és més gran entre els subjectes amb un consum moderat d'alcohol, mentre que el sobrepès, l'obesitat, l'HTA, la diabetis, la cHDL, els triglicèrids, les transaminases, la RI i la SM es varen associar més fortament entre els abstemis.

7. En l'anàlisi multivariant de regressió logística les variables independents relacionades amb l'EHNA varen ser el sexe masculí, l'edat, la SM, la RI i l'augment de l'ALAT.
8. Quan en el model anterior varen substituir la SM per els seus components tots varen ser de risc excepte la cHDL, si bé cap d'aquests factors predomina a l'hora de determinar el risc d'EHNA.
9. En introduir el consum d'alcohol en el model de l'anàlisi multivariant de regressió logística no canvia res, i per tant aquesta variable no té cap efecte.
10. La introducció del consum d'UBEs en el model multivariant anterior tenint en compte solament els subjectes bevedors no modifica substancialment el risc de la resta dels factors, si bé el consum d'alcohol apareix com una variable amb un efecte protector. Al afegir els anys de consum d'alcohol aquesta variable no mostra cap efecte ni per ella mateixa ni sobre la resta de coeficients.
11. El criteri més prevalent de la SM fou el de l'IDF seguit dels criteris de la NCEP-ATPIII i de l'OMS.
12. La prevalença de la SM augmenta de forma significativa a mesura que augmenta l'edat per a cada un dels tres criteris, essent les franges d'edat més prevalents les compreses entre els 45 i 60 anys i molt especialment per sobre dels 60 anys.
13. La concordança dels tres criteris entre el total dels subjectes només va ser del 9,6%. La millor concordança es va establir entre els criteris de la NCEP amb els criteris de l'OMS.

14. La relació entre la SM i l'EHNA segons el sexe, els tres criteris es van relacionar significativament tant en homes com en dones. Si bé en el cas de les dones els valors de risc van ser superiors al dels homes en tots tres criteris estudiats.
15. Els tres criteris varen mostrar una alta especificitat, tant en homes i molt especialment en les dones, essent el més específic el criteri de l'OMS. Per contra, aquesta elevada especificitat es va acompanyar d'una baixa sensibilitat. Quant als valors predictius, els negatius varen ser elevats i els positius varen ser més baixos, essent més alts en les dones.
16. Tots els índexs de fibrosi estudiats es van relacionar amb l'EHNA a excepció del FIB-4. Cal destacar la bona relació entre els índexs de diagnòstic (FLI, HAIR i LAP) amb l'EHNA.
17. La concordança entre els índexs FLI, HAIR i LAP entre el total dels subjectes va ser del 3,6%. La millor concordança es va establir entre el FLI i el LAP amb un índex Kappa de 0,50.
18. En l'anàlisi univariant de regressió logística els tres índexs es van relacionar significativament amb l'EHNA.
19. El FLI va presentar una alta sensibilitat mentre que el HAIR i el LAP tenien una major especificitat. Els valors predictius tant positius com negatius van ser similars tant en el HAIR com en el LAP, i en el cas del FLI el valor predictiu va ser del 47% mentre que el negatiu va ser del 93%.

D'aquests resultats es poden extreure les següents conclusions:

1. L'EHNA és molt prevalent en la població general en el nostre àmbit.
2. El sexe masculí, l'edat, la síndrome metabòlica, la resistència a la insulina i l'ALAT són les variables independents associades a l'EHNA.
3. El possible efecte protector de l'EHNA amb el consum moderat d'alcohol.
4. La síndrome metabòlica és molt prevalent a la població general.
5. La falta d'unitat de criteri a la seva definició provoca l'obtenció de diferents prevalences segons el mètode utilitzat per definir-la i això fa necessari unificar criteris per tal de poder diagnosticar el màxim de persones possibles.
6. La SM s'associa a l'EHNA, especialment a les dones, essent la definició de l'OMS la que millor discrimina la seva presència.
7. Tots els índexs indirectes de fibrosi, excepte el FIB-4, es relacionen amb l'EHNA.
8. Els índexs per al diagnòstic de l'EHNA (FLI, HAIR, LAP) són molt prevalents.
9. El FLI, HAIR i LAP són índexs independents associats al diagnòstic d'EHNA.
10. La falta de concordança entre els diferents índexs provoca l'obtenció de diferents prevalences segons el mètode utilitzat. En aquest cas també és necessari unificar criteris per tal d'obtenir un índex útil per al diagnòstic en un ampli sector de la població.

BIBLIOGRAFIA

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BGJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980;55:434-438.
2. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-1109.
3. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, et al. Prevalence and chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos study. *Hepatology* 1994;20:1442-1449.
4. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.
5. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-1219.
6. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histologic scoring system for NAFLD. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
7. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G and Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study. *Hepatology* 2005;42:44-52.
8. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-967.
9. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008;28:339-350.
10. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol* 2007;17:863-869.
11. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11:1-16.
12. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:883-889.
13. Nomura H, Kashiwagi NS, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988;27:521-528.

14. El-Hassan AY, Ibrahim EM, al-Mulhim FA, Nabhan AA, Chammas MY. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 1992;65:774-778.
15. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-2009.
16. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428-1432.
17. Lonardo A, Bellini M, Tartoni P, Tondelli E. The bright liver syndrome. Prevalence and determinants of a "bright" liver echopattern. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:351-356.
18. Araujo LM, De Oliveira DA, Nunes DS. Liver and biliary ultrasonography in diabetic and non-diabetic obese women. *Diabetes Metab* 1998;24:458-462.
19. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-117.
20. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda JL, Egawa I, Sawa T, Hazama H, et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1098-1105.
21. Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol* 2005;43:508-514.
22. Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH, Yueh SK. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of Taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:745-752.
23. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int* 2006; 26:856-863.
24. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, Wasada T. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005;22:1141-1145.
25. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Int Med* 2005;143:722-728.

26. Park SH, Jeong WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:138-143.
27. Radu C, Grigorescu M, Crisan D, Lupsor M, Constantin D, Dina L. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17:255–260.
28. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387–1395.
29. Patt CH, Yoo HY, Dibadj K, Flynn J, Thuluvath PJ. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci* 2003;48:797-801.
30. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alaninaminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124:71-79.
31. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G and Nilsson LH. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:109-113.
32. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-598.
33. Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M, Kobayashi K, Takeda Y, Takeda R. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn* 1992;27:521-528.
34. Byron D, Minuk GY. Clinical hepatology: profile of an urban, hospital-based practice. *Hepatology* 1996;24:813-815.
35. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3010-3014.
36. Berasain C, Betes M, Panizo A, Ruiz J, Herrero JL, Civeira MP, Prieto J. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown aetiology. *Gut* 2000;47:429-435.
37. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: A review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007;47:239-244.

38. A De Lusong MA, Labio E, Daez L, Gloria V. Non-alcoholic fatty liver disease in the Philippines: Comparable with other nations? *World J Gastroenterol* 2008;14:913-917.
39. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a "normal" population examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:593-597.
40. Ground KE. Liver pathology in aircrew. *Aviat Space Environ Med* 1982;53:14-18.
41. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-1110.
42. Schwimmer J, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388.
43. Luyck FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE, Lefèbvre PJ. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:222-226.
44. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1349-1355.
45. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brian PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
46. Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg* 2003;138:1240-1244.
47. Spaulding L, Trainer T, Janiec D. Prevalence of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese subjects undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2003;13:347-349.
48. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, Hollebecque A, et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology* 2006;130:1617-1624.
49. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease with in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792-798.
50. Clark JM, Brancati FL, Diehl AME. Nonalcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the U.S. population. *Gastroenterology* 2001;120 suppl1:A65.

51. Clark JM, Brancati FL, Diehl AME. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122:1649-1657.
52. Clark JM, Diehl AME. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA* 2003;289:3000-3004.
53. De Ledinghen V, Combes M, Trouette H, Winnock M, Amouretti M, De Mascarel A, et al. Should a liver biopsy be done in patients with subclinical chronically elevated transaminases ? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:879-883.
54. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, Hespdenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-669.
55. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-692.
56. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:292-298.
57. Sutedja DS, Gow PJ, Hubscher SG, Elias E. Revealing the cause of cryptogenic cirrhosis by posttransplant liver biopsy. *Transplant Proc* 2004;36:2334-2337.
58. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della TE, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
59. Clark JM, Diehl AM. Defining non-alcoholic fatty liver disease: implications for epidemiologic studies. *Gastroenterology* 2003,124:248-250.
60. Viral hepatitis. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. Disponible <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/databriefs/viralhep.pdf>.
61. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-1231.
62. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:39-47.
63. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-524.

64. Creutzfeldt W, Frerichs H, Sickinger K. Liver diseases and diabetes mellitus. *Prog Liver Dis* 1970;3:371-407.
65. Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C. The epidemiology of fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1087-1093.
66. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000;115:587-597.
67. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-643.
68. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the US. *Diabetes Care* 2001;24:1936-1940.
69. Flegal KM. Trends in body weight and overweight in the U.S. population. *Nutr Rev* 1996;54:S97-S100.
70. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trend in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-1727.
71. Okosun IS, Chandra KM, Boev A, Boltri JM, Choi ST, Parish DC, et al. Abdominal adiposity in U.S. adults: prevalence and trends, 1960-2000. *Prev Med* 2004;39:197-206.
72. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemic of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001;286:1195-1200.
73. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725.
74. Zafrani ES. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. *Virchows Arch* 2004;444:3-12.
75. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-2374.
76. Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004;8:549-558.
77. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
78. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987;82:650-654.

79. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol-like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988;95:1056-1062.
80. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, De Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996;41:172-170.
81. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362.
82. García-Monzón C, Martín-Pérez E, Lo Iacono O, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33:716-724.
83. Shimada M, Hashimoto E, Kaneda H, Noguchi S, Hayashi N. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors for liver fibrosis. *Hepatol Res* 2002;24:429-438.
84. Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennet MK, Day CP. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-1719.
85. Harrison SA, Hiyashi P. Clinical factors associated with fibrosis in 102 patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002;36:412A.
86. Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, McDonald D, Kench J, Liddle C, et al. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology* 2002;36:142-149.
87. Sinha R, Fiesch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:1756.
88. Baldrige AD, Pérez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995;127:700-704.
89. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:48-53.
90. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000;136:727-733.
91. Kemmer NM, McKinney KH, Xiao SY, Singh H, Murray R, Abdo B, et al. High prevalence of NASH among Mexican American females with type II diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2001;120:A117.

92. Caldwell SH, Harris DM, Patrie JT, Hespeneide EE. Is NASH underdiagnosed among African-Americans? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1496-1500.
93. Lee JH, Doe J. Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:935-940.
94. Trevisan R. The epidemiology of diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13Suppl:2-5.
95. Struben VMD, Hespeneide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000;108:9-13.
96. Willner JR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2957-2961.
97. Bataller R. Los polimorfismos genéticos y las enfermedades del hígado. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:307-309.
98. Moreno Sánchez, D. Patogenia de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. *Med Clin (Barc)* 2005;124:668-677.
99. Caballería J, Rodés J. Esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc)* 2003;120:670-675.
100. Pagano C, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris, et al. Non-alcoholic steatohepatitis, insulin resistance and metabolic syndrome. Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-372.
101. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-844.
102. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008;28:370-379.
103. Liu Q, Bengmark S, Qu S. The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Lipids Health Dis* 2010; 9:42.
104. Charlton M, Angulo P, Chalasani N, Merriman R, Viker K, Charatchoenwitthaya P, et al. Low circulating levels of dehydroepiandrosterone in histologically advanced nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008;47:484-492.
105. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, Cheung O, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2007;46:1081-1090.

106. Pérez-Carreras M, Del Hoyo P, Martín MA, Rubio JC, Martín A, Castellano G, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38:999-1007.
107. Romestaing C, Piquet MA, Letexier D, Rey B, Mourier A, Servais S, et al. Mitochondrial adaptations to steatohepatitis induced by a methionine and choline-deficient diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E110-E119.
108. Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Diez A, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in non-alcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001;34:1158-1163.
109. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-1772.
110. Ruiz AG, Casafont F, Crespo J, Cayón A, Mayorga M, Estebanez A, et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Sur* 2007;17:1374-1380.
111. Tilg H. The role of cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010;28:179-185.
112. Kaser S, Moschen RA, Cayón A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, et al. Adiponectin and its receptors in nonalcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005;54:117-121.
113. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-1295.
114. Cayón A, Crespo J, Mayorga M, Guerra A, Pons-Romero F. Increased expression of Ob-Rb and its relationship with the overexpression of TGF- β 1 and the stage of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2006;26:1075-1081.
115. Jiang LL, Li L, Hong XF, Li YM, Zhang BL. Patients with nonalcoholic fatty liver disease display increased serum resistin levels and decreased adiponectin levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:662-666.
116. Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, Daly AK, Nobili V, Mozzi E, et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:267-273.
117. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, Falezza G. Association between plasma adiponectin concentrations and liver histology in

patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:679-683.

118. Caballeria J. Esteatohepatitis no alcohólica. Diagnóstico y diagnóstico diferencial. *GH continuada* 2004;3:11-14.

119. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005;41:690-695.

120. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-1271.

121. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134:1682-1698.

122. Pantsari MW, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:633-635.

123. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:S34-38.

124. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-750.

125. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, Mc Cullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009;51:1061-1067.

126. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, Repetto G. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004;14:635-637.

127. Mathiesen UL, Franzén LE, Aselius H, Resjö M, Jacobsson L, Foberg U, et al. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. *Dig Liver Dis* 2002;34:516-522.

128. Jacobs JE, Birbaum BA, Shapiro MA, Langlotz CP, Slosman F, Rubesin SE, Horii SC. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:659-664.

129. Oliva MR, Morteale KJ, Segatto E, Glickman JN, Erturk SM, Ros PR, Silverman SG. Computed tomography features of nonalcoholic steatohepatitis with histopathologic correlations. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:37-43.

130. Mehta SR, Thomas EL, Bell JD, Johnston DG, Taylor-Robinson SD. Non-invasive means of measuring hepatic fat content. *World J Gastroenterol* 2008;14:3476-3483.

131. Yoneda M, Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Tamano M, Hiriishi H, Nakajima A. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007;56:1330-1331.
132. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
133. Talwakar JA. Shall we bury the sword? Imaging of hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2006;131:1669-1671.
134. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Sem Liver Dis* 2004;24:3-20.
135. Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-2474.
136. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Desuing and validation of a histologic scoring system for NAFLD. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
137. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-1906.
138. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histological spectrum of non-alcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286-1292.
139. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441-1447.
140. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362.
141. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Mashiro T, Miyagi S, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with NAFLD. *World J Gastroenterol* 2005;11:255-259.
142. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonihay L, et al. Diagnostic value of biochemical markers (Fibro Test-Fibro Sure) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:6.
143. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F et al. Meta-Analyses of Fibrotest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.

144. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Messous D, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (Nash Test) for the prediction of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:34.
145. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al.. The NAFLD fibrosis score: a non-invasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
146. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
147. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, Rabl C, Posselt AM, Clovica R, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology* 2008;47:1916-1923.
148. Suzuky A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005;25:779-786.
149. Palekar NA, Naus R, Larson SP, Ward J, Harrison SA. Clinical model for distinguishing NASH from simple steatosis in patients with NAFLD. *Liver Int* 2006;25:151-156.
150. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-460.
151. Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogel W. Prognosis in non-alcoholic steatohepatitis (letter). *Gastroenterology* 1995;108:1607.
152. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of non-alcoholic steatosis syndromes. *Sem Liver Dis* 2001;21:17-26.
153. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *J Hepatol* 2001;35:531-537.
154. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850.
155. Yu AS, Keeffe EB. Nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2002;2:11-19.
156. Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1136-1143.

157. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-140.
158. Day CP: Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut* 2002;50:585-588.
159. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2042-2047.
160. Alba LM, Lindor K. Non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:977-986.
161. Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;129:375-378.
162. Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, Yoshioka Y, Tani M, Tokushige K, Shiratori K. The characteristics and natural history of Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2005;33:72-76.
163. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682-689.
164. Dam- Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Sørensen TI, Becker U, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004;53:750-755.
165. Adams LA, Lymp JF, Sauver JST, 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.
166. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:12-14.
167. Elkstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
168. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33-38.
169. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM,. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49:608-612.
170. Hilden M, Juhl E, Thomen AC, Christoffersen P. Fatty liver persisting for up to 33 years. *Acta Med Scand* 1973;194:485-489.

171. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-816.
172. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
173. Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K, Uehara M. Mortality and causes of death in type 2 diabetic patients: a long-term follow-up study in Osaka District, Japan. *Diabetes Res Clin Prac* 1989;7 Suppl:33-40.
174. Ratziu V, Bonhay L, DiMartino V, Charlotte F, Cavallero L, Sayegh-Taninturier MH, et al. Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1485-1493.
175. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in non-alcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:420-427.
176. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn study. *Atherosclerosis* 2007;191:391-396.
177. Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008;135:1935-1944.
178. Targher G, Bertolini L, Tessari R, Zenari L, Arcaro G. The International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome independently predicts future cardiovascular events in Type 2 diabetic patients. *The Valpolicella Heart Diabetes Study*. *Diabet Med* 2006;23:1270-1271.
179. Ratziu V, Poynard T. Assessing the outcome of non-alcoholic steatohepatitis? It's time to get bserious. *Hepatology* 2006;44:802-805.
180. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, et al. Suspected non-alcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008;
181. Suzuki A, Lindor K, St. Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in NAFLD. *J Hepatol* 2005;436:1060-1066.
182. Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, Marchesini G: Fatty Liver Italian Network. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease : the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology* 2008;47:46-54.
183. Moreno Sanchez D. Tratamiento médico de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:108-116.

184. Gasteyger C, Larsen TM, Vercruyse F, Astrp A. Effect of a dietary-induced weight loss on liver enzymes in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1141-1147.
185. St. George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:68-76.
186. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdle DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004;53:413-419.
187. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603-608.
188. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome implications for non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86:285-300.
189. Marchesini G, Suppini A, Forlani G. NAFLD treatment: Cognitive-behavioral therapy has entered the arena. *J Hepatol* 2006;43:925-928.
190. Neff LM, Aronne LJ. Pharmacotherapy for obesity. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:454-462.
191. Hussein O, Grosovski M, Schlesinger S, Szvalb S, Assy N. Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Dog Dis Sci* 2007;52:2512-2519.
192. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterbum D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Int Med* 2005;142:532-546.
193. Lee HK, Choi EB, Pak CS. The current status and future perspectives of studies of cannabinoid receptor 1 antagonists as anti-obesity agents. *CurrTop Med Chem* 2009;9:482-503.
194. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, Patterson B, Grant L, Feirt N, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006;130:1564-1572.
195. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pilcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: Effect of Roux-en-Y gastric by-pass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006;101:368-373.

196. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J med* 2007;357:753-761.
197. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-752.
198. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD007340.
199. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated enzymes: A histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007;47:135-141.
200. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Sotoudeh M, Rakhshani N, Sohrabpour AA, Naserimoghadam S. Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomised controlled trial. *J Hepatol* 2003;38:414-418.
201. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000;6:998-1003.
202. Bergheim I, Guo L, Davis MA, Lambert JC, Beier JI, Duvéau I, et al. Metformin prevents alcohol-induced liver injury in the mouse: Critical role of plasminogen activator inhibitor-1. *Gastroenterology* 2006;130:2099-2112.
203. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-894.
204. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:537-544.
205. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of NASH: a pilot open label study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:23-28.
206. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin vs vitamin E or prescriptive diet in NAFLD. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-1090.
207. Yoneda M, Endo H, Nozaki Y, Tomimoto A, Fujisawa T, Fujita K, et al. Life style-related diseases of the digestive system: gene expresión in nonalcoholic steatohepatitis patients and treatment strategies. *J Pharmacol Sci* 2007;105:151-156.

208. Lutchman G, Promrat K, Kleiner D, Heller T, Ghany MG, Yanovski TA, et al. Changes in serum adipokine levels during pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis: relationship to histological improvement. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1048-1052.
209. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Sponseller CA, Hampton K, Bacon BR. Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2003;38:434-440.
210. Chalasani N, Teal E, Hall SD. Effect of rosiglitazone on serum liver biochemistries in diabetic patients with normal and elevated baseline liver enzymes. A193. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-196.
211. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-196.
212. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-2307.
213. Dufour JF. NASH and thiazolidinediones: Not yet to be taken lightly. *J Hepatol* 2007;47:451-453.
214. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison E, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-778.
215. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-2490.
216. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
217. Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P. Betaine for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: results of a randomised placebo controlled study. *Hepatology* 2006;44 Suppl 1:200-201.
218. Satapathy SK, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, Sarin SK. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:634-638.

219. Pan M, Song YL, Xu JM, Gan HZ. Melatonin ameliorates nonalcoholic fatty liver induced by high-fat diet in rats. *J Pineal Res* 2006;41:79-84.
220. Charatcharoenwitthaya P, Levy C, Angulo P, Keach J, Jorgensen R, Lindor KD. Open-label pilot study of folic acid in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Liv Int* 2007;20:220-226.
221. Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor KD, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, et al. Frequency of non-alcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001;7:608-614.
222. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
223. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-787.
224. Zimmet P, Alberti G, Shaw JE. Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition. Editorial. *Med J Aust* 2005;183:175-176.
225. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie –Hyperglyka “mie-Hiperurika” miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923;44:105-127.
226. Marañon G. “Prädiabetische Zustände”. *Abhandlungen aus den grenzgebiete der Inneren Scretion*. Wissenschaftliche Verlags Buchhandlung Rudolf Novak. 8 Co. Budapest: Leipzig;1927. p. 12-42.
227. Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Pres Med* 1947;30:339-340.
228. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 1967;4:36-41.
229. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
230. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO;1999.
231. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-443.
232. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2492.

233. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation consensus. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
234. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2005;28:2298-2304.
235. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. *World J Gastroenterol* 2008;14:185-192.
236. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
237. Bugianesi E, McCullough A, Marchesini G. Insulin resistance : A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005;42:987-1000.
238. Gholam PM, Flancbaum I, Machan JT, Charney DA, Kotler DP. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am J Gastroenterol* 2007;102:399-408.
239. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numeral scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435.
240. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
241. Bedossa P, Poynard T, for the French METAVIR cooperative study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-293.
242. Williams, AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:734-739.
243. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-1075.
244. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalffleish JD, Martero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.

245. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-992.
246. Calvez S, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. The predictive value of FibroTest vs APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:862-863.
247. Martinez-Bauer E, Crespo J, Romero-Gomez M, Moreno-Otero R, Sola R, Teser N, et al. Development and validation of simple scoring models for early prediction of response to antiviral therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:72-80.
248. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004;165:1499-1508.
249. Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004;39:1239-1247.
250. Kelleher TB, Afdhal N. Assesment of fibrosis in clinical practice. In: Update in treatment of liver disease. In: Arroyo V, Navasa M, Forns X, Bataller R, Sánchez-Fueyo A, Rodés J, editors. Barcelona: Grupo Ars XXI de Comunicación; 2005. p 463-474.
251. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. for European Liver Fibrosis Group. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704-1713.
252. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;41:935-942.
253. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005;43:78-84.
254. McCullough AJ. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. En: Arroyo V, Forns X, García-Pagán JC, editors. Porgress in the treatment of liver diseases. Barcelona: Ars Medica;2003. p. 219-225.
255. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-1517.

256. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, Adams LA, Lindor KD, Jensen MD. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human NAFLD. *J Hepatol* 2004;41:943-949.
257. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-1123.
258. Fassio E, Álvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40:820-826.
259. Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Terracciano ML, Vecchione R, et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease – a clinical-histological study. *J Hepatol* 2004;41:751-757.
260. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:262-265.
261. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39:179-187.
262. Pérez-Aguilar F, Benlloch S, Berenguer M. Estudio de pacientes remitidos por elevación de la ferritina y/o saturación de la transferrina: importancia del hígado graso no alcohólico. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:508-514.
263. Valenti L, Dongiovanni P, Fracanzani AL, Santorelli G, Fatta E, Bertelli C, et al. Increased susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in heterozygotes for the mutation responsible for hereditary hemochromatosis. *Dig Liver Dis* 2003;35:172-178.
264. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-318.
265. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:421-429.
266. Solís Herruzo JA, Solís-Muñoz P. Hierro, virus C y esteatosis hepática. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:809-817.
267. Laine F, Bendavid C, Moirand R, Tessier S, Perrin M, Guillygomarc'h A, et al. Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption. *Hepatology* 2004;39:1639-1646.
268. Klain J, Fraser D, Goldstein J, Peiser J, Avinoah E, Ovnat A, et al. Liver histology abnormalities in the morbidly obese. *Hepatology* 1989;10:873-876.

269. Cales P, Laine F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009;50:165-173.
270. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and FibroTest, *Hepatology* 2007;46:32-36.
271. Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovascular Disorders* 2005;5:26.
272. Bedogni G, Kahn HS, Bellentani S, Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterology* 2010;10:98.
273. INE: Instituto Nacional de Estadística.
<http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e245/p04/provi/10/&file=00000003.PX&type=pcaxis&L=0> [last access 15thJun2009]
274. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. GPE Discussion Paper Series: No.31. EIP/GPE/EBD. World Health Organization. Available at <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> [last access 15thJun2009]
275. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-1906.
276. Weston SR, Leyden W, Murphy R, Bass NM, Bell BP, Manos MM, Terrault NA. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005;41:372-379.
277. Abdelmalek MF, Liu C, Shuster J, Nelson DR, Asal NR. Familial aggregation of insulin resistance in first-degree relatives of patients with NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1162-1169.
278. Zhang J, Liu Y, Shi J, Larson DF, Watson RR. Side-stream cigarette smoke induces dose-response in systemic inflammatory cytokine production and oxidative stress. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:823-829.
279. Azzalini L, Ferrer E, Ramalho LN, Moreno M, Domínguez M, Colmenero J, et al. Cigarette smoking exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in obese rats. *Hepatology* 2010;51:1567-1576.
280. Mendez-Sanchez N, Motola-Kuba D, Bahena-Aponte J, Chavez-Tapia N, Pichardo-Bahena R, Uribe M. Hypertransaminasemia and severe hepatic steatosis without inflammation. A case report. *Ann Hepatol* 2003;2:183-185.

281. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286-1292.
282. Park JW, Jeong G, Kim SJ, Kim MK and Park SM. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:491-497.
283. Cortez-Pinto H, de Moura MC, Day CP. NASH: from cell biology to clinical practice. *J Hepatol* 2006;44:197-208.
284. Loria P, Lonardo A, Carulli N, Should NAFLD be renamed? *Dig Dis* 2005;23:72-82.
285. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1578-1582.
286. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, Oliveira AG, Moura MC. Nonalcoholic fatty liver another feature of the metabolic syndrome? *Clinical Nutrition* 1999;6:353-358.
287. Haukeland JW, Konopski Z, Linnestad P, Azimy S, Marit Løberg E, Haaland T, et al. Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with NAFLD. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1469-1477.
288. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008;47:1947-1954.
289. Bedogni G, Bellentani S. Fatty liver: how frequent is it and why? *Ann Hepatol* 2004;3:63-65.
290. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2005;28:2290-2304.
291. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PN. Insulin resistance, the metabolic syndrome and incident cardiovascular events in the Framingham offspring study. *Diabetes* 2005;54:3252-3257.
292. Rodilla E, González C, Costa JA, Pascual JM. Nueva definición del síndrome metabólico: ¿mismo riesgo cardiovascular? *Rev Clin Esp* 2007;207:69-74.
293. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad D. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects –a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med* 2007;24:464-472.

294. Choi KM, Kim SM, Kin YE, Choi DS, Baik SH, Lee J. Prevalence and cardiovascular disease risk of the metabolic syndrome using National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions in the Korean Population. *Metabolism* 2007;56:552-558.
295. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn T, Shaw JE. The metabolic syndrome in Australia: Prevalence using four definitions. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:471-478.
296. Sarmiento Mendez LM, Roca-Cusachs Coll A, Arroyo Díaz JA, Benet Justà MT, Solé Villa MJ, Franco Peral M. Comparación de las definiciones de síndrome metabólico según ATP III e IDF. *Rev Clin Esp* 2008;208:333-338.
297. Bener A, Zirie M, Musallam M, Khader Y, Al-Hamaq A. Prevalence of metabolic syndrome according to Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria: a population-based study. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:221-230.
298. Sung KC, Kim BJ, Kim BS, Lee WY, Park JB, Wilson AM. A comparison of the prevalence of the MS and its complications using three proposed definitions in Korean subjects. *Am J Cardiol* 2009;103:1732-1735.
299. Martinez Candela J, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Canovas Domínguez C, Gallardo Martin A, López Yepes ML. Capacidad predictiva de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico sobre la resistencia a la insulina y el riesgo coronario. *Med Clin* 2007;129:601-606.
300. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-2449.
301. Alvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin* 2003;120:172-174.
302. Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Tylor AW, Dal E, Chittleborough et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2777-2779.
303. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-581.
304. Ascaso J, Gabriel R, Franch J, Goday A, Fernández de Bobadilla j, Ortega R et al. Grado de concordancia de los distintos criterios que definen el síndrome metabólico en el estudio DESIRE. *Avances en Diabetología* 2004;20 Supl 1:23.
305. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003;52:2160-2167.

306. Llanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Hamalainen H, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, et al; for Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. *Diabetes Care* 2004;27:2135-2140.
307. Álvarez Cosmea A, López Fernández V, Suárez García S, Arias García T, Prieto Díaz MA, Díaz González L. Diferencias en la prevalencia del síndrome metabólico según las definiciones del ATP-III y la OMS. *Med Clin* 2005;124:368-370.
308. Gadd M, Johansson SE, Sundquist J, Wandell P. Are there differences in all-cause and coronary heart disease mortality between immigrants in Sweden and in their country of birth? A follow-up study of total populations. *BMC Public Health* 2006;6:102.
309. Carlsson AC, Wändell PE, Halldin M, de Faire U, Hellénus ML. Is a unified definition of metabolic syndrome needed? Comparison of three definitions of metabolic syndrome in 60 years old men and women. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:231-242.
310. Assman G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D et al. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol* 2007;99:541-548.
311. Tong PC, Kong AP, So WY, Yang X, Ho CS, Ma RC, et al. The usefulness of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:1206-1211.
312. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SD. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the U.S. populations from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-436.
313. Luksiene DI, Baceviciene M, Tamosiunas A, Cerniauskiene LR, Margeviciene L, Reklaitiene R. Prevalence og the metabolic syndrome diagnosed using three different definitions and risk of ischemic heart disease among Kaunas adult population. *Medicina (Kaunas)* 2010;46:61-69.
314. Day C. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:32-38.
315. Ryan MC, Fenster Farin HM, Abbasi F, Reaven GM. Comparison of waist circumference versus body mass index in diagnosing MS and identifying

apparently healthy subjects at increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2008;102:40-46.

316. Sung KC, Ryu S, Reaven GM. Relationship between obesity and several cardiovascular disease risk factors in apparently healthy Korean individuals: comparison of body mass index and waist circumference. *Metabolism* 2007;56:297-303.

317. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Best LG, Lee ET, Galloway JM, Resnick HE: Strong Heart Study Investigators. Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2007;30:1851-1856.

318. Lee CM, Huxley RR, Woodward M, Zimmet P, Shaw J, Cho NH, et al. Comparisons of metabolic syndrome definitions in four populations of the Asia-Pacific region. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6:37-46.

319. Santos AC, Barros H. Impact of metabolic syndrome definitions on prevalence estimates: a study in a Portuguese community. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:320-327.

320. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, d'Agostino RB jr, Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005;54:3140-3147

321. Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Broli G, Pagano G et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with ATP III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008;31:562-568.

322. Hamaguchi M, Kokima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarut H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterology* 2007;13:1579-1584.

323. Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009;8:Suppl s18-s24.

324. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell G, Holmes-Walker J, Hui J, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-379.

325. Jiang J, Torok N. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6:1-8.

326. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *GUT* 2010;59:1265-1269.

327. Farin HM, Abbasi F, Reaven GM. Body mass index and waist circumference correlate to the same degree with insulin-mediated glucose uptake. *Metabolism* 2005;54:1323-1328.
328. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1237-1247.
329. DurninJV, Womersley J. Total body fat, calculated from body density, and its relationship to skinfold thickness in 571 people aged 12-72 years. *Proc Nutr Soc* 1973;32:45A.
330. Targher G, Day CP and Bonora E, Eisk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341-1350.
331. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, mitrakou A, Balkau B and The Risc Investigators. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large european population. *Hepatology* 2009;49:1537-1544.
332. Balkau B, Lange C, Vol S, Fumeron F, Bonnet F, Study Group TD. Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. *BMC Gastroenterology* 2010;10:56.
333. Kahn HS. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison. *Diabetes Care* 2006;29:151-153.
334. ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hoogwerf BJ. The lipid accumulation product and all-cause mortality in patients at high cardiovascular risk: a PreCIS database study. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1836-1844.
335. Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, Janssen I, Kahn HS, Katzmarzyk PT, et al. Does the relationship between waist circumference morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev* 2008;9:312-325.
336. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Sci* 2009;13:545-563.
337. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008;51:1947-1953.
338. Loria P, Lonardo A, Targher G. Is liver fat detrimental to vessel?: intersections in the pathogenesis of NAFLD and atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)* 2008;115:1-12.
338. Perseghin G. Viewpoints on the way to a consensus sessions:where does insulin resistance start? The liver. *Diabetes Care* 2009;32 (Suppl2):S164-S167.

339. Albu JB, Heilbronn LK, Kelley DE, Smith SR, Azuma K, Berk ES, et al. Metabolic changes following a 1-year diet and exercise intervention in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2010;59:627-633.

340. Hwang JH, Stein DT, Barzilai N, Cui MH, Tonelli J, Kishore P, Hawkins M. Increased intrahepatic triglyceride is associated with peripheral insulin resistance: in vivo MR imaging and spectroscopy studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E1663-E1669.

ANNEXOS

Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain

Llorenç Caballeria^{a,b}, Guillem Pera^b, Maria Antònia Auladell^{a,b}, Pere Torán^b, Laura Muñoz^b, Dolores Miranda^c, Alba Alumà^d, José Dario Casas^e, Carmen Sánchez^f, Dolors Gil^g, Josep Aubà^h, Albert Tibau^a, Santiago Canutⁱ, Jesús Bernad^j and Miren Maite Aizpurua^k

Background/aims The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is unknown in Spain. The purpose of detecting NAFLD patients is to determine the associated factors and prevent its evolution to more severe forms. The aim of this study is to determine the prevalence and factors associated with NAFLD.

Methods This is a multicentre, cross-sectional, populational study. Individuals between 15 and 85 years of age were randomly selected from 25 primary healthcare centres in the province of Barcelona, Spain. Clinical histories were reviewed, and anamnesis, physical examination, blood analysis and hepatic echography were performed. Individuals with an alcohol intake greater than 30 g/day in men and greater than 20 g/day in women or with known liver disease were excluded.

Results Seven hundred and sixty-six individuals with a mean age of 53 ± 14 years (range 17–83, 42.2% men) were included in the study. One hundred and ninety-eight individuals presented NAFLD with echographic criteria (prevalence 25.8, 33.4% men and 20.3% women $P < 0.001$). On multivariate analysis, the following were associated with NAFLD: male sex [odds ratio (OR): 2.34, 95% confidence interval (95% CI): 1.57–3.49], age (OR: 1.04 per year, 95% CI: 1.02–1.05), metabolic syndrome (OR: 2.19, 95% CI: 1.29–3.72), insulin resistance (OR: 6.00, 95% CI: 3.43–10.5) and alanine aminotransferase (OR: 4.21, 95% CI: 2.23–7.95). Of the individuals who consumed alcohol, 29.4% consumed alcohol within the inclusion criteria, with a mean of 9.17 ± 6.75 standard beverage units

per week. Moderate alcohol intake was not related to NAFLD, although a possible protector effect was found with the quantity consumed among the drinkers who did not consume excessive amounts of alcohol (OR: 0.93 per standard beverage units, 95% CI: 0.88–0.98).

Conclusion NAFLD prevalence in our population is very high. Male sex, age, metabolic syndrome, insulin resistance and alanine aminotransferase are the factors associated with NAFLD. Furthermore, studies should be carried out with respect to the controversial effect of alcohol on NAFLD. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22:24–32 © 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2010, 22:24–32

Keywords: abdominal echography, alcohol intake, metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, prevalence

^aPrimary Healthcare Centre Premià de Mar, ^bPrimary Healthcare Research Support Unit Metropolitana Nord, IDAP Jordi Gol, ^cDepartment of Radiology, Primary Healthcare El Masnou, ^dDepartment of Laboratory, Primary Healthcare Centre Badalona, ^eDepartment of Radiology, Primary Healthcare Badalona, ^fDepartment of Radiology, Primary Healthcare Santa Coloma de Gramenet, ^gDepartment of Radiology, Primary Healthcare Sant Adrià de Besòs, ^hPrimary Healthcare Metropolitana Nord, ⁱPrimary Healthcare Centre Vilassar de Dalt, ^jPrimary Healthcare Centre Vilassar de Mar and ^kPrimary Healthcare Centre Guberna, Catalan Health Institute, Spain

Correspondence to Llorenç Caballeria Rovira, Unitat de Suport a la Recerca, Àmbit Metropolitana Nord, CAP El Masnou, C/ Camí del Mq, 36, 08303-Masnou, Barcelona, Spain
Tel: +34 93 741 53 38; fax: +34 93 799 93 17;
e-mail: lcaballeria.bnm.ica@gencat.net

Received 23 April 2009 Accepted 18 June 2009

Introduction

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) consists of the accumulation of fat in the hepatocytes of patients who do not consume toxic quantities of alcohol [1]. This disease covers a wide spectrum of lesions from simple hepatic steatosis to steatohepatitis with a variable grade of fibrosis until hepatic cirrhosis to, in some cases, hepatocarcinoma [2]. This disease is very prevalent in Western countries, and is currently considered one of

the most common liver diseases [3]. Through various epidemiological populational studies (analytical, histological and echographical studies) carried out to date, it has been calculated that between 20 and 30% of the adult populations in these countries present NAFLD [4–9]. In contrast, in Eastern countries, in which the disease is infrequent, increasingly more studies are reporting a rise in its prevalence, thereby showing a change in customs towards an ever more Westernized society (changes in

dietetic habits, less physical activity and an increase in obesity) [10,11]. The factors most frequently associated with NAFLD are overweight, obesity, diabetes, dyslipemia and metabolic syndrome (MS) [12]. Among these, obesity is of note because of its increasing prevalence in Western societies, beginning in adolescence and being deemed a significant health problem in these countries. In contrast, NAFLD is considered the hepatic component of MS [13], which consists of central obesity, hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia, low high-density lipoprotein (HDL) levels and arterial hypertension [14].

In general, few populational epidemiological studies have been carried out to evaluate the prevalence of NAFLD, and to date none have been carried out in Spain. Thus, the objectives of this study were to determine in a general population the prevalence of NAFLD using echographic criteria and to evaluate the factors associated with it.

Methods

Study design

The protocol of the main characteristics of the study has been published earlier [15]. This was a transversal, multicentre study with a populational base of adult individuals ascribed to 25 primary healthcare centres in the area of Barcelonès Nord i Maresme (Catalonia, Spain).

The individuals were randomly selected from the population assigned through the primary healthcare information system (SIAP), a system used in our healthcare centres, which is equivalent to the municipal census. Participant selection was stratified only by the proportion of people assigned to each of the centres participating in the study to ensure that each centre was appropriately represented. The study was carried out between February 2007 and June 2008.

Inclusion criteria

An adult population between 15 and 85 years of age provided written informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria

The exclusion criteria were alcohol intake greater than 30 g/day in men and greater than 20 g/day in women, patients with known chronic liver disease, the presence of the hepatitis B virus surface antigen or hepatitis C virus antibodies, individuals with incapacitating diseases or cognitive deterioration, institutionalized patients or those with no fixed address in any of the centres participating in the study.

Procedure

The clinical histories of all the participants were reviewed, and the participants were submitted to anam-

nesis, a physical examination, and a complete blood analysis. Abdominal echography was performed within a maximum period of 3 months after the consultation.

In the anamnesis, alcohol intake focused on the years of intake, type of beverages and the quantity consumed being expressed in standard drink units (SDU), differentiating consumption during the week from that of the weekend (teetotallers were considered persons who did not currently drink alcohol and had not drunk alcohol in the past). SDU was defined as 10 g of alcohol.

The analytical determination included a complete blood analysis, basal glycaemia, lipid profile [total cholesterol, HDL, low-density lipoprotein (LDL), triglycerides], liver profile [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyl transferase (GGT)], and hepatitis B virus surface antigens and hepatitis C virus antibodies. The cutoff values of the biochemical variables were considered according to the usual parameters of the reference laboratory of the participating centres, and are unique for all of the centres. The baseline insulin level was determined by immunochemoluminescence, defining insulin resistance (IR) with the homeostasis model assessment (HOMA) method $\{[\text{glycaemia (mmol/l)} \times \text{insulinemia (mU/l)}]/22.5\}$ and IR was considered with HOMA at least 3.8.

Diagnosis of MS was performed using the American criteria of the ATP-III NCEP [16], which includes abdominal perimeter greater than 102 cm in men and greater than 88 cm in women, arterial hypertension ($\geq 135/\geq 85$ mmHg), basal glycaemia at least 110 mg/dl, HDLc less than 50 mg/dl in women and less than 40 mg/dl in men and triglycerides at least 150 mg/dl. A patient must present three or more of these components to be considered as having MS.

The diagnosis of NAFLD was achieved by abdominal echography according to standard criteria [17]. Given the extension of the population reference area in this study, the echographies were undertaken in each of the four radiology reference centres available. A total of four radiologists participated, and among them a consensus was arrived at of the criteria for the diagnosis of NAFLD. None were aware of either the clinical or analytical results. The apparatus used for performing the echographies was identical in each of the centres. The criteria for the diagnosis of NAFLD included an increase in hepatic echogenicity using renal echogenicity as a reference, the presence of enhancement and a lack of differentiation of periportal and bile duct walls reinforcement because of great hyperechogenicity of the parenchyma. The grade of involvement was standardized using a semiquantitative scale of the grade of hepatic enhancement.

This study was approved by the Clinical Investigation Ethics Committees of the Fundación IDIAP Jordi Gol and the Instituto de Salud Carlos III.

Statistical analysis

The description of the data was carried out using frequency tables and their respective percentages (categorical variables) and the mean and the standard deviation (continuous variables). The prevalence of NAFLD was computed with raw scores and standardized by the Spanish [18] and European [19] age and sex distribution. The prevalence of NAFLD was compared in each category of the categorical variables using the χ^2 and Fisher's exact tests, and the means of the continuous variables among the individuals with and without NAFLD using the Student's *t*-test and the Mann-Whitney nonparametric tests.

Logistic regression was performed with NAFLD as a dependent variable and adjusted for potential confounders to determine the factors independently associated with the presence of NAFLD. The likelihood ratio test was used to test whether the terms of interaction included in the models were statistically significant. Seven patients who did not currently consume alcohol but who had done so in the past were excluded from the analysis in which alcohol was considered. Receiver operating characteristic curves were used to determine the best cutoff of ALT to discriminate patients with and without NAFLD. All the comparisons were carried out at a bilateral level with a significance of 5%.

Results

There was 40% participation in the study, and this was lower among the young and men. Initially, 773 patients were included, of whom seven were excluded because one had a clinical history of alcoholism, five were hepatitis C virus-positive and one was hepatitis B virus-positive.

Finally, 766 individuals were included: 323 men (42.2%) and 443 women (57.8%) with a mean age of 53 ± 14 years with a range between 17 and 83 years. Of these, 198 patients presented NAFLD by echographic criteria, representing a prevalence of 25.8%; 33.4% in men and 20.3% in women ($P < 0.001$). Table 1 shows the prevalence by age and sex strata, standardized by the Spanish and European population. Table 2 describes the sample and the differences between the individuals with or without NAFLD. Two hundred and twenty-five patients (29.4%) consumed alcohol within the limits established in the inclusion criteria, with a mean current intake of 9.17 ± 6.75 SDU per week. The prevalences of other factors potentially associated with NAFLD were as follows: 25.2% patients with obesity (BMI ≥ 30 kg/m²), 44.0% overweight (BMI between 25 and 30 kg/m²), 19.8%

Table 1 Age and sex sample distribution and its NAFLD prevalence and standardized NAFLD prevalence by the Spanish and European age and sex distribution

Age (years)	Sex					
	Male		Female		Total	
	<i>n</i>	Prev. (%)	<i>n</i>	Prev. (%)	<i>n</i>	Prev. (%)
<40	83	16.9	82	8.5	165	12.7
40–60	125	37.6	206	16.5	331	24.5
Above 60	115	40.9	155	31.6	270	35.6
Total	323	33.4	443	20.3	766	25.8
Total (standardized by the Spanish age and sex distribution)						23.0
Total (standardized by the European age and sex distribution)						22.3

NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; Prev., NAFLD prevalence.

with diabetes (glycaemia ≥ 110 mg/dl), 42.2% with hypertension (≥ 130 or ≥ 85 mmHg), 22.1% with low HDLc (< 40 mg/dl in men and < 50 mg/dl in women), 21.2% with hypertriglyceridaemia (≥ 150 mg/dl), 8.0% with high ALT levels, 12.0% with high GGT values, 12.4% with IR and 13.5% with MS.

Risk factors for the presence of NAFLD according to univariate analysis

Table 3 shows the results of the individual analysis of the risk factors associated with the presence of NAFLD according to the logistic regression model adjusted for age, sex and radiologist. Positive significant association was found in male sex, age, obesity, arterial hypertension, diabetes, HDLc, triglycerides, ALT, GGT, IR and MS. Neither total cholesterol nor LDLc achieved statistical significance.

On stratifying this analysis by alcohol intake (never/current), the effect of age and male sex was greater among the individuals with moderate alcohol consumption, whereas overweight, obesity, arterial hypertension, diabetes, HDLc, triglycerides, transaminases, IR and MS were more strongly associated with NAFLD among the teetotalers. Nonetheless, the interaction of these variables with never/current drinker did not achieve statistical significance, except for IR.

Risk factors for the presence of NAFLD on multivariate analysis

Table 4 shows the variables significantly associated with NAFLD on multivariate analysis adjusted by radiologists: male sex [odds ratio (OR): 2.34, 95% confidence interval (95% CI): 1.57–3.49], age (OR: 1.04 per year, 95%CI: 1.02–1.05), MS (OR: 2.19, 95% CI: 1.29–3.72), IR (OR: 6.00, 95% CI: 3.43–10.5) and elevated ALT (OR: 4.21, 95% CI: 2.23–7.95).

When MS was substituted by its components in this model, all were associated with risk except HDLc, with none of the remaining factors predominating in determining the risk of NAFLD (Table 5).

Table 2 Sample characteristics regarding presence of NAFLD

	NAFLD						P value*
	Yes		No		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Sex							<0.0005
Female	90	20.3	353	79.7	443	57.8	
Male	108	33.4	215	66.6	323	42.2	
Age (years)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
All	57.97	12.61	51.21	14.39	52.96	14.26	<0.0005
Categorized							<0.0005
<40	21	12.7	144	87.3	165	21.5	
40–60	81	24.5	250	75.5	331	43.2	
≥60	96	35.6	174	64.4	270	35.2	
Education							0.001
No school	38	36.5	66	63.5	104	13.7	
Primary school	107	28.8	265	71.2	372	48.9	
Secondary/high school	35	17.0	171	83.0	206	27.1	
University	17	21.5	62	78.5	79	10.4	
Alcohol consumption*							0.006
Never (teetotalers)	122	22.8	412	77.2	534	70.4	
Current	73	32.4	152	67.6	225	29.6	
Years drinking alcohol*	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Current consumers	30.03	12.92	21.45	14.37	24.26	14.45	<0.0005
Current SDU consumed per week*	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Current consumers	8.78	5.97	9.36	7.10	9.17	6.75	0.551
Tobacco smoking							0.011
Never smoker	106	25.0	318	75.0	424	55.4	
Former smoker	53	34.6	100	65.4	153	20.0	
Current smoker	39	20.6	150	79.4	189	24.7	
Obesity							<0.0005
Infra-weight/average (BMI < 25 kg/m ²)	22	9.3	214	90.7	236	30.8	
Overweight (25 ≤ BMI < 30 kg/m ²)	87	25.8	250	74.2	337	44.0	
Obese (BMI ≥ 30 kg/m ²)	89	46.1	104	53.9	193	25.2	
Central obesity							<0.0005
No	94	19.7	383	80.3	477	62.4	
Yes [waist circumference ≥ 102 cm (men), 88 cm (women)]	103	35.9	184	64.1	287	37.6%	
Hypertension (direct measurement)							<0.0005
No (systolic pressure < 130 mmHg and diastolic pressure < 85 mmHg)	81	18.3	361	81.7	442	57.8	
Yes	116	35.9	207	64.1	323	42.2	
Diabetes (direct measurement)							<0.0005
No	119	20.1	473	79.9	592	80.2	
Yes (glycaemia ≥ 110 mg/dl)	77	52.7	69	47.3	146	19.8	
Total cholesterol (direct measurement)							0.579
Low	80	27.7	209	72.3	289	39.2	
High (> 200 mg/dl)	116	25.8	333	74.2	449	60.8	
HDL (direct measurement)							0.003
High	129	23.8	414	76.2	543	77.9	
Low (< 40 mg/dl men, < 50 mg/dl women)	55	35.7	99	64.3	154	22.1	
Triglycerides (direct measurement)							<0.0005
Low	119	21.2	443	78.8	562	78.8	
High (≥ 150 mg/dl)	69	45.7	82	54.3	151	21.2	
ASAT (direct measurement)							0.036
Normal	180	25.9	514	74.1	694	95.5	
High (≥ 35 U/l men, ≥ 31 U/l women)	14	42.4	19	57.6	33	4.5	
ALAT (direct measurement)							<0.0005
Normal	162	23.9	515	76.1	677	92.0	
High (≥ 45 U/l men, ≥ 34 U/l women)	34	57.6	25	42.4	59	8.0	
GGT (direct measurement)							<0.0005
Normal	154	24.0	489	76.0	643	88.0	
High (≥ 56 U/l men, ≥ 39 U/l women)	40	45.5	48	54.5	88	12.0	
Insuline resistance							<0.0005
No	132	20.7	505	79.3	637	87.6	
Yes (homeostasis model assessment ≥ 3.0)	61	67.8	29	32.2	90	12.4	
Metabolic syndrome (NCEP criteria)							<0.0005
No	136	21.9	486	78.1	622	86.5	
Yes	52	53.6	45	46.4	97	13.5	

ALAT, alanineaminotransferase; ASAT, aspartateaminotransferase; GGT, γ -glutamyl transferase; HDL, high-density lipoprotein; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; SD, standard deviation; SDU, standard drink units of alcohol.

*Seven former alcohol consumers excluded.

*P value for a χ^2 test (categorical variable) and t-test (continuous variable). Fisher's exact test and rank sum tests have been also performed for categorical and continuous variables, respectively, leading to similar P values.

Table 3 Association between NAFLD and potential risk factors

	Overall (n=766) ^a			Teetotallers (n=534)			Current alcohol consumers (n=225)		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Sex (ref Female)									
Male	2.21	1.56–3.14	<0.0005	1.70	1.07–2.69	0.024	3.06	1.44–6.50	0.004
Age (years)	1.04	1.03–1.06	<0.0005	1.04	1.02–1.05	<0.0005	1.05	1.02–1.08	<0.0005
Categorized (ref <40)									
40–60	2.71	1.58–4.65	<0.0005	1.90	1.01–3.58	0.047	6.61	1.85–23.6	0.004
≥ 60	4.56	2.64–7.87	<0.0005	3.42	1.80–6.48	<0.0005	9.84	2.72–35.6	<0.0005
Education (ref No school)									
Primary school	0.99	0.60–1.62	0.965	0.81	0.46–1.42	0.465	1.86	0.56–6.20	0.310
Secondary/high school	0.69	0.37–1.28	0.236	0.47	0.22–1.00	0.051	1.55	0.40–5.97	0.522
University	1.01	0.47–2.18	0.975	0.98	0.36–2.68	0.968	1.60	0.37–7.01	0.530
Alcohol consumption (ref Never) ^b									
Current	1.33	0.89–1.99	0.171						
Years drinking alcohol ^b							1.01	0.98–1.03	0.711
Current standard drink units of alcohol consumed per week ^b							0.94	0.89–0.99	0.016
Tobacco smoking (ref Never)									
Former smoker	1.56	0.98–2.47	0.060	1.51	0.79–2.87	0.212	1.33	0.62–2.88	0.467
Current smoker	1.00	0.63–1.60	0.988	1.02	0.56–1.86	0.944	0.76	0.33–1.73	0.509
Obesity [ref Infraweight/average (BMI < 25 kg/m ²)									
Overweight (25 ≤ BMI < 30 kg/m ²)	2.19	1.29–3.74	0.004	3.44	1.63–7.22	0.001	1.12	0.49–2.55	0.788
Obese (BMI ≥ 30 kg/m ²)	6.78	3.88–11.8	<0.0005	10.5	4.95–22.4	<0.0005	3.67	1.39–9.67	0.009
Central obesity (ref No)									
Yes [waist circumference ≥ 102 cm (men), 88 cm (women)]	2.97	2.00–4.43	<0.0005	3.64	2.21–6.01	<0.0005	2.27	1.12–4.59	0.023
Hypertension (direct measurement) [ref No (systolic pressure < 130 mmHg and diastolic pressure < 85 mmHg)]									
Yes	2.04	1.41–2.94	<0.0005	2.12	1.34–3.35	0.001	2.07	1.08–3.95	0.028
Diabetes (direct measurement) (ref No)									
Yes (glycaemia ≥ 110 mg/dl)	3.22	2.12–4.89	<0.0005	4.75	2.84–7.95	<0.0005	1.59	0.74–3.43	0.236
Total cholesterol (direct measurement) (ref Low)									
High (> 200 mg/dl)	0.94	0.65–1.35	0.739	1.07	0.68–1.68	0.785	0.72	0.37–1.37	0.315
HDL (direct measurement) (ref High)									
Low (< 40 mg/dl men, < 50 mg/dl women)	1.84	1.20–2.82	0.005	2.66	1.59–4.44	<0.0005	0.86	0.36–2.09	0.746
Triglycerides (direct measurement) (ref Low)									
High (≥ 150 mg/dl)	3.36	2.22–5.07	<0.0005	4.48	2.68–7.51	<0.0005	1.88	0.92–3.84	0.083
AST (direct measurement) (ref Normal)									
High (≥ 35 U/l men, ≥ 31 U/l women)	1.91	0.99–4.09	0.096	2.66	1.04–6.82	0.042	1.16	0.29–4.53	0.835
ALT (direct measurement) (ref Normal)									
High (≥ 45 U/l men, ≥ 34 U/l women)	4.93	2.72–8.95	<0.0005	6.51	3.06–13.8	<0.0005	2.75	0.99–7.68	0.053
GGT (direct measurement) (ref Normal)									
High (≥ 56 U/l men, ≥ 39 U/l women)	2.99	1.82–4.91	<0.0005	3.25	1.76–5.99	<0.0005	3.47	1.38–8.71	0.008
Insuline resistance (ref No)									
Yes (homeostasis model assessment ≥ 3.8)	8.18	4.82–13.9	<0.0005	14.3	7.15–28.6	<0.0005	2.90	1.18–7.11	0.020
Metabolic syndrome (NCEP criteria) (ref No)									
Yes	3.61	2.23–5.84	<0.0005	5.32	2.96–9.57	<0.0005	1.83	0.73–4.60	0.196

Logistic regression models adjusted by age, sex and radiologist and stratified by never/current alcohol consumption. ALT, alanineaminotransferase; AST, aspartateaminotransferase; CI, confidence interval; HDL, high-density lipoprotein; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; OR, odds ratio.

^aSeven former alcohol consumers included.

^bSeven former alcohol consumers excluded.

Table 4 Association between NAFLD and potential risk factors

	OR ^a	95% CI	P value
Men	2.34	1.57–3.49	<0.0005
Age (per year)	1.04	1.02–1.05	<0.0005
Metabolic syndrome (NCEP criteria)	2.19	1.29–3.72	0.004
Insuline resistance (homeostasis model assessment ≥ 3.8)	6.00	3.43–10.5	<0.0005
ALT High (≥ 45 U/l men, ≥ 34 U/l women)	4.21	2.23–7.95	<0.0005

Multivariate logistic regression models adjusted by radiologist. ALT, alanineaminotransferase; CI, confidence interval; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; OR, odds ratio.

^aOn the basis of 186 NAFLD and 522 non-NAFLD individuals.

There did not seem to be any effect when the variable never/current drinker was added to the models in Tables 4 and 5. However, the amount of alcohol intake appeared as a variable with a slight protector effect (OR: 0.93 for SDU, 95% CI: 0.88–0.98) when it was included in the models restricted to drinkers (Table 6). The years of alcohol intake did not show any effect. The introduction of amount or duration of intake in the multivariate models in drinkers did not substantially modify the risk of the remaining factors, but on stratification of never/current drinker, greater effects were observed for age and sex among moderate alcohol consumers, with higher effects

for MS (or its components), IR and ALT among the teetotalers (Table 6).

Discussion

The prevalence of NAFLD is not well known and is possibly underestimated, as a large proportion of the patients are asymptomatic, present discrete biological alterations and do not undergo liver biopsy. The latter is the best test to diagnose liver diseases, and, in the case

of NAFLD, it allows simple steatosis to be distinguished from steatohepatitis [20]. However, carrying out such biopsies in this type of study is not viable because of the difficulty and cost. Therefore, populational studies such as this use hepatic echography for the diagnosis of NAFLD. The diagnostic value of abdominal echography in NAFLD has been estimated to have a sensitivity greater than 80% and a specificity greater than 90% [21]. Thus, in this study based on the diagnosis of NAFLD by abdominal echography, the prevalence of this disease was 25.8%, which is in agreement with the percentages referred to in recent years of between 20 and 30% in Western countries.

NAFLD was significantly more prevalent in men compared with women. Initially, epidemiologic studies on NAFLD showed a higher prevalence among women [1,22]. However, recent studies have reported a greater prevalence in men [23–25]. The results of these studies may, nonetheless, be biased because of the inclusion criteria used, especially those based on alterations in transaminases, a parameter that, as commented on later, a significant percentage of patients with NAFLD present as normal [8].

In our study, age, especially of above 60 years, was an independent risk factor for NAFLD. In contrast, in Italian and Taiwanese studies, an age of above 66 years

Table 5 Association between NAFLD and potential risk factors using metabolic syndrome components

	OR*	95% CI	P value
Men	2.28	1.44–3.62	<0.0005
Age (per year)	1.03	1.01–1.05	0.001
Central obesity [waist circumference ≥ 102 cm (men), 88 cm (women)]	1.94	1.22–3.06	0.005
Hypertension (systolic pressure ≥ 130 mmHg or diastolic pressure ≥ 85 mmHg)	2.04	1.32–3.14	0.001
Diabetes (glycosamia ≥ 110 mg/dl)	1.76	1.07–2.88	0.026
Low HDL (<40 mg/dl men, <50 mg/dl women)	1.14	0.69–1.88	0.603
High triglycerides (≥ 150 mg/dl)	1.71	1.06–2.78	0.029
Insuline resistance (homeaostasis model assessment ≥ 3.8)	4.39	2.43–7.92	<0.0005
High ALT (≥ 45 U/l men, ≥ 34 U/l women)	3.76	1.93–7.35	<0.0005

Multivariate logistic regression models adjusted by radiologist. ALT, alanineaminotransferase; CI, confidence interval; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; OR, odds ratio.
*On the basis of 182 NAFLD and 504 non-NAFLD individuals.

Table 6 Association between NAFLD and potential risk factors

Model	Variable	OR	95% CI	P value
1 (n=701)	Men	2.07	1.34–3.18	0.001
	Age (per year)	1.04	1.02–1.05	<0.0005
	Metabolic syndrome (NCEP criteria)	2.37	1.38–4.07	0.002
	Insuline resistance (HOMA ≥ 3.8)	5.94	3.38–10.4	<0.0005
	ALT High (≥ 45 U/l men, ≥ 34 U/l women)	3.93	2.07–7.45	<0.0005
	Current drinker ^a	1.44	0.91–2.27	0.118
2a Teetotalers only (n=491)	Men	1.85	1.07–3.21	0.027
	Age (per year)	1.04	1.02–1.06	<0.0005
	Metabolic syndrome (NCEP criteria)	2.89	1.49–5.61	0.002
	Insuline resistance (HOMA ≥ 3.8)	9.50	4.57–19.8	<0.0005
	ALT High (≥ 45 U/l men, ≥ 34 U/l women)	5.27	2.31–12.0	<0.0005
	Current drinker ^a	1.44	0.91–2.27	0.118
2b Current drinkers only (n=210)	Men	2.90	1.33–6.31	0.007
	Age (per year)	1.04	1.01–1.07	0.005
	Metabolic syndrome (NCEP criteria)	1.46	0.54–3.95	0.452
	Insuline resistance (HOMA ≥ 3.8)	2.46	0.95–6.35	0.063
	ALT High (≥ 45 U/l men, ≥ 34 U/l women)	2.50	0.87–7.19	0.089
	Current drinker ^a	1.44	0.91–2.27	0.118
3 Current drinkers only (n=210)	Men	4.08	1.77–9.40	0.001
	Age (per year)	1.05	1.02–1.08	0.001
	Metabolic syndrome (NCEP criteria)	1.41	0.51–3.92	0.512
	Insuline resistance (HOMA ≥ 3.8)	2.32	0.88–6.13	0.091
	ALT High (≥ 45 U/l men, ≥ 34 U/l women)	3.03	1.03–8.87	0.044
	Current SDU consumed per week (per unit)	0.93	0.88–0.98	0.017
4 Current drinkers only (n=208)	Men	3.88	1.65–9.10	0.002
	Age (per year)	1.05	1.01–1.09	0.011
	Metabolic syndrome (NCEP criteria)	1.40	0.50–3.89	0.520
	Insuline resistance (HOMA ≥ 3.8)	2.27	0.86–6.04	0.099
	ALT High (≥ 45 U/l men, ≥ 34 U/l women)	3.00	1.02–8.83	0.046
	Current SDU consumed per week (per unit)	0.93	0.88–0.99	0.017
	Years drinking alcohol (per year)	1.01	0.97–1.04	0.753

Multivariate logistic regression models adjusted by radiologist with different alcohol consumption variables or individual's characteristics. ALT, alanineaminotransferase; CI, confidence interval; HOMA, homeaostasis model assessment; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; OR, odds ratio; SDU, standard drink units of alcohol.
^aSeven former alcohol consumers excluded.

and 65 years, respectively, was inversely associated with the presence of NAFLD, leading those investigators to suggest that age may have a protector effect for NAFLD [8,11]. In other studies, age was not associated with the presence of NAFLD [9]. Given the protector effect found by some investigators, we analysed the effect of age adjusted for sex in persons aged more than 65 years (OR = 1.00) and more than 70 years (OR = 1.11) and found that it was not significant. Thus, we cannot support the contention of a protector effect of age above 65 years.

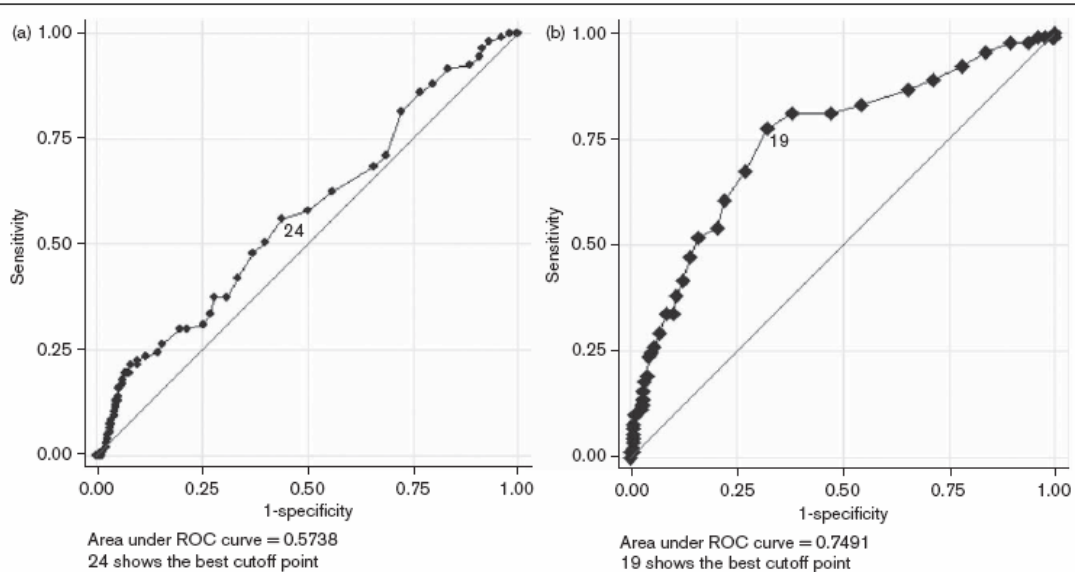
In this study, ALT (< 45 U/l men and < 34 U/l women), AST (< 35 U/l men and < 31 U/l women) and GGT (11–55 U/l men and 7–38 U/l women) were significantly elevated in individuals with NAFLD. As AST and GGT are highly correlated with ALT, the variable with the greatest effect, ALT was the variable introduced into the analysis. Thus, an elevation in ALT was present in 8.0% and was an independent risk factor for NAFLD on multivariate analysis. Some authors have reported similar results [11]. However, of these, only 57.6% (34/59) had NAFLD. These percentages also coincide with those reported by other authors [8,11,26]. This is important, as we hypothesized that patients with an increase in transaminases may present NAFLD, yet, as observed in this study, almost half of the patients with NAFLD had normal transaminase values. This has important clinical repercussions, as shown in studies based on liver biopsy in

which patients with NAFLD and normal transaminases present severe lesions [27,28]. This is why several authors have proposed that the value of normality of ALT be redefined to improve its sensitivity [8,26,29,30]. To this end, we performed a receiver operating characteristic curve (Fig. 1) and the values with the best discrimination were 24 U/l in men and 19 U/l in women, with areas under the curve of 57 and 75%, respectively.

IR was a powerful and constant independent risk factor for NAFLD. In this study, the close relationship between NAFLD and the different components of MS support the already-described theory that NAFLD is the hepatic component of MS [31]. IR is the most constant pathogenic factor in patients with liver disease because of fat deposits, and produces an increase in free fatty acids in skeletal muscle, decreases glucose uptake and inhibits glucogenesis in the hepatocytes and stimulates glucogenolysis and gluconeogenesis. Moreover, IR causes a lesser release of triglycerides outside the hepatocytes. The accumulation of triglycerides also contributes to an increase in IR [32].

We analysed MS according to the criteria of the ATPIII-NCEP [16]. In our study, 53.6% of the patients with MS had NAFLD, similar to the percentages found in other series [25,33]. In addition, on multivariate

Fig. 1



Receiver operating characteristic (ROC) curves for men (a) and women (b) for the accuracy of alanine aminotransferase levels in discriminating nonalcoholic fatty liver disease. The selected cutoff points have a sensitivity and specificity of 56 and 56% (men) and 78 and 68% (women).

logistic regression, MS was an independent risk factor of NAFLD. These results agree with those from other studies [22], which have shown that MS is an important risk factor for NAFLD. On analysing the different components of MS mutually adjusted in the multivariate analysis, all were independent risk factors for NAFLD except for HDLc, with OR values between 1.7 and 2, and with none predominating on determination of risk.

One important finding in this study was the high percentage of individuals with obesity (25.2%), a value that rises to 69.2% if we add the overweight individuals. Of these, 46.1% obese and 25.8% overweight patients present NAFLD, and these factors are strongly associated with the disease (OR = 2.19 and 6.78 for overweight and obesity, respectively, compared with normal weight). An important value is abdominal obesity, which was present in 37.6% of the study participants and was also associated with NAFLD (OR = 2.97). Despite general obesity being more strongly associated with NAFLD than central obesity, the latter was included in the model, as it is included in the definition of MS. The two were not included at the same time because of the high correlation between them.

An important aspect of this study was to ensure that the patients did not consume quantities of alcohol considered toxic. The criteria used to define excessive alcohol intake was 30 g/day for men and 20 g/day for women, which are the criteria used in most studies undertaken in recent years. In addition to alcohol consumption, we reviewed the clinical histories of the individuals to determine a possible history of elevated alcohol intake, and in doubtful cases alcohol intake was evaluated by laboratory tests, mean corpuscular volume of erythrocytes and GGT.

Of the participants, 29.4% consumed alcohol within the limits established, with a mean intake of 9.17 SDU per week. Being a teetotaler did not have any effect on NAFLD. This may be affected by the high correlation between this variable and sex. In this study, 83% of the women were teetotalers whereas only 51% of the men did not drink. On stratifying the multivariate analysis by sex, being a teetotaler was a protector factor among men (OR: 0.58, 95% CI: 0.33–1.00) and did not affect the women (OR: 0.93, 95% CI: 0.40–2.20), with the coefficients of the remaining factors studied remaining relatively unaltered.

Paradoxically, among the drinkers, the SDUs consumed showed a protector effect in the men (OR: 0.93, 95% CI: 0.88–0.99) and not in the women (OR: 0.98, 95% CI: 0.72–1.34). These results should be interpreted with caution, as an important limitation of our study is the lack

of knowledge of the historical alcohol consumption of these patients, that is, patients who drank more in the past but now drink little by their own free will or because of the diagnosis of some disease related to alcohol intake. These considerations were also taken into account in another study [34], and when these patients were excluded the results were not modified. Our study evaluated whether the protector effect observed for the SDUs among the drinkers was reproduced in those drinking up to 7 SDUs/week and those who drank more than this quantity. No significant results were found, probably because of the reduction in the power produced by the reduction in the sample and the range of the variable studied.

The years of alcohol intake did not show any effect or stratification by sex and/or age, even on excluding the SDUs from the models. Seven persons who had drunk in the past (with no known history of alcoholism) but did not presently do were excluded from the analysis of alcohol to avoid potential contamination of never/current drinker categories. The inclusion of these individuals in the models did not alter any of the results.

Other studies have reported a lower probability of presenting NAFLD among moderate alcohol drinkers, although the protector effect found in being a teetotaler, at least among men, should be emphasized. Thus, Bedogni *et al.* [8] found that the percentage of teetotalers was significantly higher in the patients with NAFLD (48%) than in the individuals with normal liver (31%), supporting the hypothesis by Dixon *et al.* [35] in which moderate alcohol intake is associated with a lower risk of NAFLD.

One limitation of the study was the participation rate of 40%. Those least willing to participate were young people and men. Standardizing for the Spanish population age and sex distribution NAFLD prevalence diminishes from 25.8 to 23.0%, which can be considered the selection bias because of nonresponse. Another limitation is the diagnosis of NAFLD by abdominal echography. Despite echography being a good diagnostic method, it is not useful for diagnosing liver fat when its presence represents less than 30% of the liver volume [4,5,8,9,15,36], or in cases of morbid obesity [37].

In conclusion, NAFLD is very prevalent in our region. Age, male sex, MS, IR and ALT levels are the risk factors most associated with NAFLD. In view of our results, in relation to alcohol intake, abstinence is recommended, contrary to the suggestion made in some studies that moderate alcohol intake may have a protector effect. Further studies are required to confirm these possible effects of alcohol.

Acknowledgements

This study received a grant from the Ministry of Health, Carlos III Institute, Proyectos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; PI06/90462. The authors thank Dr Joan Caballería and Dr Albert Parés for critical review of the manuscript.

Conflicts of interest: the authors declare that they have no competing interests.

References

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BGJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980; **55**:434–438.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histologic scoring system for NAFLD. *Hepatology* 2005; **41**:1313–1321.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**:960–967.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; **37**:1202–1219.
- Bedogni G, Bellentani S. Fatty liver: how frequent is it and why? *Ann Hepatol* 2004; **3**:63–65.
- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; **132**:112–117.
- Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007; **47**:239–244.
- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos Nutrition and Liver Study. *Hepatology* 2005; **42**:44–52.
- Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int* 2006; **26**:856–863.
- Fan JG, Saibara T, Chitturi S, Kim BI, Sung JJ, Chutsuputti A. Asia-Pacific Working Party for NAFLD. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**:794–800.
- Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH, Yueh SK. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of Taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**:745–752.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; **346**:1221–1231.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianese E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; **50**:1844–1850.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; **365**:1415–1428.
- Caballería LL, Auladell MA, Torán P, Miranda D, Aznar J, Pera G, et al. Prevalence and factors associated with the presence of non alcoholic fatty liver disease in an apparently healthy adult population in primary care units. *BMC Gastroenterology* 2007; **7**:41.
- Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**:2486–2497.
- Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **123**:1705–1725.
- INE: Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es/jaxi/ tabla.do?path=/t20/e245/p04/provi/10/&file=00000003.PX&type=pcaxis&L=0> [last accessed on 15 June 2006].
- Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. GPE Discussion Paper Series: No.31. EIP/GPE/EBD. World Health Organization. Available at <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> [last access 15thJun2009].
- Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of the liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; **128**:1898–1906.
- Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; **43**:26–31.
- Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; **21**:17–26.
- Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; **39**:179–187.
- Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of NAFLD: a clinical histopathologic study. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**:2042–2047.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Corelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; **37**:917–923.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; **40**:1387–1395.
- Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; **37**:1286–1292.
- Park JW, Jeong G, Kim SJ, Kim MK, Park SM. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**:491–497.
- Elkstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; **44**:865–873.
- Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Int Med* 2002; **137**:1–10.
- Loria P, Lonardo A, Carulli N. Should NAFLD be renamed? *Dig Dis* 2005; **23**:72–82.
- Charlton M, Angulo P, Chalasani N, Merriman M, Viker K, Charatcharoenwithaya P, et al. Low circulating levels of dehydroepiandrosterone in histologically advanced nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008; **47**:482–492.
- Radu C, Grigorescu M, Crisan D, Lupșor M, Constantin D, Dina L. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; **17**:255–260.
- Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008; **47**:1947–1954.
- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; **121**:91–100.
- Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **123**:745–750.
- Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, Repetto G. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; **14**:635–637.