

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D

**“PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN AUTOPSIAS
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA

P R E S E N T A:

Dra. Viridiana López Ladrón de Guevara

ASESORES:

Dr. Eduardo Pérez Torres

Dra. Aurora Elizabeth Serralde Zuñiga

COLABORADORAS:

Dra. Mónica Rocío Zavala Solares

Dra. Nashiely Gil Rojas

Dra. Griselda Martínez Ramírez



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	3
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
III. OBJETIVOS	18
IV. METODOLOGÍA	19
V. ASPECTOS ÉTICOS	21
VI. RESULTADOS	21
VII. DISCUSIÓN	27
VIII. CONCLUSIONES	29
IX .REFERENCIAS	30

I. INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN

La condición patológica del Hígado graso no alcohólico (HGNA) describe a la enfermedad hepática de curso crónico y progresivo que se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática en personas que consumen menos de 20g de alcohol por día y en quienes se descartan otras causas de hepatopatía. [1]

Hoy en día se acepta que el HGNA es una entidad representada por un amplio espectro patológico, desde esteatosis simple hasta cirrosis, pasando por la esteatohepatitis y los diferentes grados de fibrosis, dando las manifestaciones típicas de cirrosis por cualquier causa incluyendo la enfermedad hepática terminal e incluso carcinoma hepatocelular (CHC). Con el término de esteatosis se entiende el acumulo de grasa, principalmente triglicéridos dentro de los hepatocitos. Desde el punto de vista histopatológico el diagnóstico se establece cuando se encuentra que al menos el 5% de los hepatocitos presentan infiltración grasa. La esteatohepatitis, es además del acumulo principalmente de triglicéridos dentro de los hepatocitos, la presencia de inflamación de predominio lobulillar y degeneración globoide y que en ocasiones puede presentar también fibrosis, megamitocondrias o cuerpos de Mallory. [1, 2]

El HGNA se divide en 2 tipos, primario y secundario de acuerdo a los factores de riesgo asociados: Primario cuando está asociado a obesidad y a manifestaciones de la resistencia a la insulina, y secundario cuando está asociado a causas como medicamentos, infecciones virales, pérdida ponderal rápida y administración de nutrición parenteral. [1]

ANTECEDENTES

Las primeras descripciones y uso del término de HGNA fueron en 1979 cuando Adler y Schaffner, [3] reportaron los hallazgos de biopsias realizadas en pacientes con hepatomegalia o pruebas de función hepática alterada. Entre los datos iniciales obtenidos en este estudio se encontró la mayor frecuencia en el género femenino, y las alteraciones que se encontraron con mayor frecuencia fueron la elevación de las transaminasas, dislipidemia y resistencia a la insulina.

Un año después, el término esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) fue acuñado por Ludwig y colegas [4] cuando describieron las características de 20 pacientes con enfermedad hepática indistinguible de la hepatitis alcohólica en quienes no existía el antecedente de consumo excesivo de alcohol.

Los parámetros evaluados en la biopsia hepática fueron la presencia de esteatosis que predominantemente fue de tipo macrovesicular, y que involucraba las zonas centrales (zona acinar 3) o bien estaba distribuida difusamente por todo el parénquima más inflamación lobular con o sin necrosis focal. Se describieron además cuerpos de Mallory, en el 70% de las biopsias, en la zona acinar 3 como en las hepatitis alcohólicas. Fibrosis perisinusoidal, centrolobulillar, o septal que fue descrita en el 70% de los pacientes mientras que cirrosis fue documentada en 15% de los casos. [3, 4]

Ante la similitud con la hepatopatía asociada al alcohol, Diehl y cols. [5] realizaron un estudio para determinar las diferencias que podían existir entre la esteatohepatitis alcohólica (EHA), y la EHNA encontrando que entre los parámetros analizados (clínicos, bioquímicos e histológicos), la única diferencia era el antecedente de la ingesta de bebidas alcohólica.

EPIDEMIOLOGÍA

El HGNA y la EHNA son dos entidades con distribución mundial. La epidemiología es un área de intensa investigación; sin embargo, la exacta

incidencia y prevalencia se desconoce. Lo cual es atribuible en gran medida a la falta de marcadores no invasivos con la suficiente precisión y sensibilidad para su diagnóstico.[6]

El espectro del HGNA representa la principal causa de enfermedad hepática en occidente donde la prevalencia de la etiología viral es menor y donde se encuentra con una frecuencia cada vez mayor parámetros asociados al síndrome metabólico.[7]

Incidencia: Ciertos estudios realizados principalmente en Asia, con las limitantes relacionadas con los métodos diagnósticos disponibles, han intentado encontrar la incidencia del HGNA, reportando que parámetros relacionados con el síndrome metabólico y ganancia ponderal son predictores independientes para el desarrollo de HGNA. De igual manera el género femenino confiere un riesgo adicional. Sin embargo, se debe ser cauteloso al extrapolar estos resultados a la población occidental, donde existe mayor variabilidad étnica y diferentes aspectos demográficos de los de las poblaciones analizadas. [6]

Prevalencia: Existen más estudios que reportan prevalencia que incidencia, y que permiten analizar datos relacionados con distintas poblaciones, con diferentes métodos de diagnóstico, y con subgrupos característicos [ej. individuos con sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), etc.] reportando cifras que varían desde 3% a 36.9%. [6-8]

Se considera que la prevalencia del HGNA aumenta paralelamente con el incremento de sus factores de riesgo, por lo que numerosos análisis se han realizado para encontrar la relación particularmente con los parámetros del síndrome metabólico.

En el estudio americano llamado NHANES III [8], que evaluó en 4376 pacientes con síndrome metabólico la prevalencia y los predictores de elevaciones

de aminotransferasas no atribuidas a otra causa, se reportó que cerca del 23% de la población americana tiene alteración de estas enzimas, atribuyendo que estos casos son secundarios a HGNA.

El HGNA se describe en personas de todas las edades. Entre los adultos se sabe que la prevalencia aumenta directamente con la edad. En el estudio NHANES III, el pico de edad se encontró más temprano en el género masculino (cuarta década) que en las mujeres (sexta década). Estudios antiguos sugerían una mayor frecuencia de esta entidad en el género femenino sin embargo otros estudios poblacionales [9] contradicen esta aseveración afirmando que es más prevalente en el género masculino o sin diferencia significativa entre los 2 géneros. Las diferencias existentes en la edad de presentación entre hombres y mujeres se ha atribuido a un posible efecto protector estrogénico [6]

Las diferencias étnicas se han evaluado en numerosos estudios, en los que se ha encontrado una mayor prevalencia entre grupos hispanos y una menor prevalencia en la raza negra y caucásica. Estas diferencias pueden reflejar una verdadera diferencia o un sesgo de referencia, o bien diferencias en la presencia de los factores de riesgo presentes como obesidad y DM 2. [10]

En México, el estudio realizado por Lizardi y cols. [11] da una aproximación sobre la prevalencia de esta enfermedad en nuestra población. Se realizó una evaluación en población asintomática que acudió a una revisión de rutina y por medio de ultrasonido como método de diagnóstico se determinó la prevalencia de síndrome metabólico y la frecuencia de asociación con HGNA así como los factores de riesgo más asociados. Se encontró una prevalencia de 14.3, encontrando como factores asociados más importantes sobrepeso, obesidad e hiperlipidemia.

ASOCIACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO

El incremento en la prevalencia de HGNA en poblaciones con DM 2, hipertrigliceridemia y obesidad abdominal ha sido bien documentado. Todos estos parámetros forman parte de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico de acuerdo al ATP III (Adult Treatment Panel = Guía para el tratamiento en adultos) [12].

El síndrome metabólico confiere un riesgo 4 a 11 veces mayor de HGNA, además de que su presencia se asocia con menor tasa de reversibilidad de la enfermedad. [13] . Estos datos epidemiológicos y la presencia de hiperinsulinemia o resistencia a la insulina y la asociación del HGNA con algunos de los parámetros del síndrome metabólico sugieren que éste puede ser el componente hepático del síndrome metabólico.

En el Estudio de Dyonisos sobre nutrición e hígado [14], se refiere que no sólo existe una fuerte asociación con el HGNA, sino que también existe un mayor riesgo de la EHNA en los pacientes con los componentes del síndrome metabólico; sin embargo no hay estudios que documenten la relevancia que cada uno de los factores tienen sobre la prevalencia de la EHNA.

Datos obtenidos del mismo estudio realizado en una población del norte de Italia concluyen que la prevalencia del HGNA es similar entre sujetos con y sin sospecha de enfermedad hepática y se asocia con la mayoría de los parámetros del síndrome metabólico por lo que se sugiere que es el componente hepático de este síndrome.

FISIOPATOLOGÍA

El papel del tejido adiposo, en particular en el fenotipo de obesidad central que está asociado con el incremento de grasa visceral, es primordial en la patogénesis del HGNA. La acumulación de grasa en el hígado es dependiente de los ácidos grasos libres (AGL) recirculantes provenientes del tejido adiposo.

El tejido adiposo visceral tiene mayor potencial lipolítico que el resto del tejido adiposo, y la liberación de los AGL de los depósitos del tejido visceral directamente van a la circulación portal siendo uno de los mecanismos del daño hepático. [7]

La acumulación de triglicéridos en los hepatocitos es el resultado de ambos, el influjo de AGL y de la lipogénesis de novo. En técnicas por isótopos estables se ha estimado que en la presencia de esteatosis, el 59% de los triglicéridos presentes en el hígado provienen de la recirculación del tejido adiposo, 26% de lipogénesis de novo proveniente de carbohidratos de la dieta, un valor mucho mayor que el reportado en sujetos normales, y el 15% de lípidos de la dieta. [15, 16]

En pocos casos, la esteatosis lleva a lipotoxicidad la cual causa apoptosis, necrosis, generación de estrés oxidativo e inflamación, paso determinante para el desarrollo de EHNA. [17]

La secuencia de eventos y los mediadores que vinculan la grasa visceral con la resistencia a la insulina y la progresión de la enfermedad hepática no están totalmente definidos. Sin embargo, se considera que el tejido adiposo es un órgano endocrino, y más de 100 factores secretados por el mismo se han identificado como responsables potenciales de lipotoxicidad hepática. Su secreción esta incrementada con el aumento de tejido adiposo visceral, con la excepción de la adiponectina; y la inflamación crónica caracterizada por la infiltración de tejido adiposo por lo macrófagos y especies reactivas de oxígeno es significativa.

Estudios en modelos animales han sugerido también un posible papel de los AGL y no de los triglicéridos en los hepatocitos como probables factores promotores del daño hepatocelular.

El punto clave dentro de la fisiopatología en donde hay progresión de esteatosis a esteatohepatitis y fibrosis no es claro aún. Es probable que diferentes factores puedan intervenir de manera particular en cada sujeto, pero la grasa visceral excesiva, continua siendo una condición prácticamente necesaria. [7, 18]

CUADRO CLÍNICO

La presentación más habitual de esta entidad es un paciente asintomático, que suele buscar atención médica ante el hallazgo de elevación de las cifras de aminotransferasas, con un predominio de la alanino aminotransferasa (ALT), menos de tres veces su valor normal, alteraciones de la gama glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA) con elevaciones leves, o bien por la presencia de alteraciones en los estudios de imagen que habitualmente se realizan por otras razones. [2, 19, 20]

En los casos en los que se presenta como enfermedad sintomática se presenta con cansancio, malestar general, malestar referido a la región del cuadrante superior derecho, trastornos del sueño, hepatomegalia. En los casos de enfermedad avanzada puede presentarse estigmas de hepatopatía crónica. [20]

DIAGNÓSTICO

La importancia del diagnóstico oportuno de esta entidad radica en el hecho de que es una enfermedad hepática crónica la cual tiene el potencial para progresar a cirrosis hepática con todas las complicaciones asociadas a la misma incluyendo el desarrollo de CHC [21]

Para la realización del escrutinio, la Asociación Mexicana de Gastroenterología, sugiere que en los pacientes en los que se encuentre factores de riesgo se debe realizar determinación de aminotransferasas, prueba

ampliamente disponible y práctica, y en caso de encontrarse alteraciones, es conveniente la realización del resto de las pruebas.

La realización de un ultrasonido hepático permite la identificación del depósito anormal de grasa en el hígado por medio de los siguientes signos: incremento en la ecogenicidad o brillantez del parénquima, borramiento de la pared de los vasos hepáticos, mayor atenuación acústica con pobre visibilidad profunda del hígado y diafragma. [20]

Es un método diagnóstico que presenta una sensibilidad de 64% y especificidad de 97%, lo cual aumenta a 89.7% y 100% respectivamente cuando hay más de un 30% de esteatosis en la biopsia hepática. [22]

Aunque se debe tomar en cuenta que el ultrasonido no permite diferenciar la esteatosis de la esteatohepatitis, además que no deja de ser un procedimiento operador dependiente y en los casos que se realiza en pacientes con obesidad extrema la sensibilidad y especificidad pueden disminuir a la mitad.[20]

La tomografía computada y la resonancia magnética son métodos alternativos de imagen sin embargo, su sensibilidad y especificidad, además de los costos no ofrecen una ventaja real sobre el ultrasonido.

La biopsia hepática es considerada el estándar de oro para hacer el diagnóstico del EHNA, es el único método que permite diferenciar la esteatohepatitis de la esteatosis, y además, permite excluir otras causas de enfermedad hepática, estima la presencia y el grado de fibrosis de forma que es posible establecer un pronóstico.

No obstante, uno de los grandes inconvenientes de la biopsia hepática es la presencia de errores de muestreo, ya que se refiere que se analiza una fracción de 1/50 000 de todo el parénquima hepático. Otro aspecto a considerar es el riesgo de complicaciones, que aunque bajo (0.5%) [23] se encuentra presente, además del costo y otras implicaciones para el paciente, de manera que de forma práctica no en todos los casos es posible la realización de una biopsia hepática.

Aun cuando se logre establecer el diagnóstico de EHNA pocas veces es posible iniciar un plan de tratamiento efectivo, capaz de mejorar el curso de la enfermedad por lo que es más controversial la realización de biopsia en este grupo de pacientes. Todo lo anterior ha hecho que recientemente se tenga particular interés en encontrar un método no invasivo, como escalas de evaluación clínica, pruebas serológicas y algunos estudios de imagen. Actualmente el consenso de la Asociación Mexicana de Gastroenterología [20] recomienda la realización de biopsia hepática de forma indispensable cuando el paciente participe en un protocolo de investigación para evaluar la respuesta a nuevos tratamientos, o bien en los casos con sospecha de EHNA, con la finalidad de estadificar el grado de fibrosis y establecer así un plan de seguimiento y escrutinio para complicaciones tales como el desarrollo de várices esofágicas o bien de CHC.

Métodos no invasivos:

Sistemas de calificación clínica. Paul Angulo y cols. [24] realizaron un estudio de cohorte internacional en un grupo de pacientes con HGNA, usando marcadores no invasivos fácilmente disponible. Tras realizar un análisis multivariado se identificó seis variables que se asociaron de manera independiente con la presencia de fibrosis avanzada y fueron: edad, índice de masa corporal (IMC), relación AST/ALT, cuenta de plaquetas, hiperglucemia y albúmina. Se integraron estas variables en el diseño de una puntuación de fibrosis para HGNA, la cual tenía características predictivas para fibrosis muy satisfactorias con un área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic = operación característica del receptor) de 0.88 y 0.82. Se predijo entonces la presencia o ausencia de fibrosis en el 75%, pudiendo en este porcentaje no ser necesaria la realización de la biopsia hepática. [20]

Pruebas serológicas: Steato-test y NASH test: Paneles de marcadores bioquímicos derivados del diseño del *Fibrotest* (FT) y *Actitest* que se basan en

algoritmos o sistemas de inteligencia artificial para la obtención de un valor que correlaciona con un grado de fibrosis o actividad, se han estudiado para el diagnóstico de esteatosis y esteatohepatitis,. Se han denominaron *NASH test* y *EsteatoTest* [20] y los valores de diagnóstico mostraron una especificidad para EHNA de 94% (VPP = 66%), y una sensibilidad de 33% (VPN = 81%). [25]

Estos paneles representan por tanto una alternativa ya presente en nuestro país, pero con un costo elevado, presentado una sensibilidad aun pobre, teniendo su utilidad en relación a que un resultado negativo permite descartar de forma aceptable el diagnóstico de EHNA.

Otros marcadores no invasivos: Actualmente continúa la búsqueda de métodos alternativos para el diagnóstico entre los que se encuentran la determinación de niveles séricos de ácido hialurónico, niveles de citoqueratina, de los que se ha observado en estudios experimentales una sensibilidad y especificidad importantes para predecir EHNA en pacientes con HGNA. [26]

Otras alternativas en estudio son el Fibroscan y la espectroscopia por resonancia magnética, para evaluar el grado de fibrosis y esteatosis en pacientes con HGNA; sin embargo, todavía son estudios poco disponibles y de alto costo, y que en el mejor de los casos no aportan información que iguale o supere a los métodos anteriores. [27]

TRATAMIENTO

De acuerdo a la AMG se debe indicar tratamiento a todo paciente con HGNA en el que se pueda identificar algún factor de riesgo, entendiéndose como tal la presencia de obesidad, hiperlipidemia, hipertensión arterial sistémica, DM 2 o resistencia a la insulina, aquellos con diagnóstico confirmado de esteatohepatitis, pacientes con HGNA y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático sin la

evidencia de otra causa, y en los casos en los que se encuentra datos compatibles con cirrosis.[28]

Manejo de condiciones asociadas: En los pacientes con DM 2 o hiperlipidemia, siempre se recomienda un buen control metabólico, aunque esta intervención no siempre resulta efectiva para revertir la enfermedad por HGNA. Generalmente se encuentra una mejoría en los parámetros bioquímicos, con las reducciones ponderales. De igual manera el grado de infiltración grasa disminuye con la reducción de peso, aunque el grado de necroinflamación y fibrosis puede empeorar. [2]

Medidas Generales: Son medidas enfocadas a tratar la resistencia a la insulina, por medio de la reducción del tejido adiposo, parámetro con el cual se ha demostrado que mejoran las alteraciones en los estudios de laboratorio y en los parámetros histológicos. No siempre se alcanza la meta sobre la obesidad, a pesar de que no se logren estas metas, se logra mejoría en los parámetros metabólicos.[28]

En los pacientes con un alto grado de infiltración grasa, las pérdidas ponderales grandes pueden promover la lesión necroinflamatoria, fibrosis portal y la estasis biliar. [2, 29]. Se ha estudiado sobre la cantidad que idealmente evitaría estos efectos adversos y se describe que una meta de pérdida ponderal de 10% del peso basal debería ser el paso inicial para IMC mayores a 25 kg/m²; esta medida logra reducir los niveles de aminotransferasas y disminuye la hepatomegalia. La pérdida de peso por ejercicio y cambios nutricionales debe ser gradual, ya que pérdidas de 1.6 kg por semana tiene el potencial de empeorar la esteatohepatitis y de formar litos en vesícula biliar. [29-31]

Tratamiento médico: No hay en la actualidad medicamentos que directamente reduzcan o reviertan el daño hepático. Sin embargo, algunos están enfocados en tratar condiciones asociadas.

- *Para reducir el peso:* En México, existe un producto aprobado para la disminución de peso, se denomina orlistat que representa un inhibidor de la lipasa entérica de manera que se produce una absorción intestinal deficiente las grasas ingeridas.

Su efectividad es conocida para bajar de peso pero su utilidad en el manejo de la enfermedad por HGNA es aún controversial, y no se recomienda como manejo per se para esta condición[28, 32, 33].

- *Sensibilizadores de insulina:* Tiazolidinedionas: Son capaces de mejorar la sensibilidad a la insulina por medio de la activación del factor de transcripción nuclear, el receptor gama de los peroxisomas (PPAR gama). Este grupo de medicamentos ha demostrado disminuir la esteatosis y la inflamación aunque en forma temporal, gran parte de los estudio son pequeños y de corta duración.

Sanyal y cols. [34] realizaron un estudio con pioglitazona comparada con placebo en pacientes con EHNA encontrando efectos benéficos en cuanto mejoría de perfil lipídico, parámetros antropométricos y en reducción de transaminasas sin traducirse en un efecto relevante en el grado de fibrosis.

En el mismo estudio se evaluó el efecto de la vitamina E comparado con placebo encontrando resultados prometedores para mejorar el estadio de fibrosis.

La troglitazona dentro de este grupo de medicamentos se encuentra fuera del mercado por evidencia de hepatotoxicidad.

Metformina: Este fármaco es el tratamiento considerado de elección para los pacientes con obesidad más DM 2. Su acción es reducir la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia de manera que se disminuye la producción de glucosa hepática aumentando el uso de glucosa periférica por los músculos. Puede revertir la resistencia a la insulina generada por efecto del factor de necrosis tumoral alfa en los hepatocitos y además este fármaco ha demostrado lograr mejorías en las pruebas de funcionamiento hepático además de los parámetros histológicos. [28]

- *Inhibidores de la respuesta inflamatoria:* Pentoxifilina: Su función deriva de disminuir los niveles del factor de necrosis tumoral alfa, y por tanto del proceso inflamatorio. Los estudios disponibles con respecto a este fármaco no aportan datos contundentes para su uso en la EHNA. [28, 35]

Losartán: Este fármaco es un inhibidor del angiotensina II, teniendo su efecto en el hígado relacionado con la disminución de la expresión de las citocinas inflamatorias en el hígado reduciendo la actividad de las células estelares y mejorando la bioquímica y la histología en los pacientes con EHNA. [28, 36]

- *Manejo de esteatosis:* Ningún fármaco comprobado para reducir la esteatosis

Otros: Esfuerzos se han realizado en encontrar en otros fármacos un efecto benéfico sobre el impacto de la enfermedad por HGNA entre los que se encuentran Betaína, ácido ursodeoxicólico, estatinas, adenosin metionina, fibratos, oligofruktosa, ácido fólico, n-acetil cisteína entre los más investigados. A pesar de esto, no se recomiendan ya que los estudios que los apoyan son abiertos, de pequeño tamaño y corta duración. [28, 37]

Cirugía bariátrica: La cirugía bariátrica representa una de las opciones de tratamiento exitosas para los casos de obesidad mórbida, produciéndose en ellos una reducción cercana al 61% del peso. Es capaz por tanto de mejorar los parámetros que componen al síndrome metabólico y en el control de la DM 2, la esteatosis, inflamación y la fibrosis en los pacientes con esteatohepatitis bien establecida. Sin embargo, debe siempre considerarse que como procedimiento quirúrgico aun en los centros especializados no se encuentra libre de enfermedad por lo que dependerá en cada caso la recomendación para la realización de este procedimiento como terapéutica del HGNA.

Dadas las limitaciones encontradas con las modificaciones en el estilo de vida y las medidas farmacológicas, la cirugía bariátrica surge como una opción

atractiva para lograr una pérdida ponderal sostenida y así lograr revertir varios de los factores de riesgo asociados con HGNA y EHNA.

De acuerdo a los institutos Nacionales de Salud (INS), son criterios para considerar a un paciente a cirugía bariátrica aquellos con un IMC mayor a 40 kg/m² o en personas con un IMC de 35 kg/m² o más que tienen comorbilidades de alto riesgo como enfermedad cardíaca, DM 2, hiperlipidemia y Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

A pesar de que la enfermedad hepática asociada a obesidad es una complicación de la obesidad que puede llevar a insuficiencia hepática e incluso a requerimiento de trasplante, aun no es considerada la enfermedad hepática como una indicación para cirugía bariátrica. [33]

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

Desde la primera descripción de la EHNA, se ha reconocido que la fibrosis hepática puede ser progresiva resultando en cirrosis con las complicaciones propias de la misma. No obstante el HGNA parece tener una progresión lenta, con una morbilidad desacelerada y mortalidad que ocurre en la minoría de los sujetos. [38]

Recientemente se reconoce que una proporción sustancial de pacientes con cirrosis criptogénica pudieron haber cursado con HGNA, ya que una vez que la enfermedad se encuentra en fase avanzada, se pierden datos característicos de esta entidad siendo indistinguible de cirrosis por cualquier causa. [39]

La falla hepática subfulminante es una presentación rara de la HGNA, que se ha reportado en pacientes con cirrosis que se descompensa por un insulto.

Se ha investigado la progresión histológica a fibrosis avanzada así como progresión clínica a cirrosis, falla hepática y muerte. Los factores de riesgo para

evolucionar a fibrosis avanzada valorados en estudios transversales incluidos son la edad, resistencia a la insulina y clínicamente se relaciona con la obesidad, diabetes e hipertrigliceridemia.

Algunos otros estudios prospectivos han evaluado por medio de biopsias hepáticas seriadas el grado de progresión a fibrosis en pacientes con EHGNA. La fibrosis progresiva parece ser más común entre los pacientes con EHNA comparado con aquellos con esteatosis simple. Aproximadamente un tercio de los pacientes con EHNA tendrán fibrosis progresiva en 3 a 4 años, mientras que más de la mitad evolucionara en un promedio de 6 años. El pequeño número de pacientes con esteatosis simple revela evolución a fibrosis de 0-8% de los pacientes tras un seguimiento por hasta 16 años. La diabetes y la obesidad son factores de riesgo independientes para la evolución a fibrosis entre los pacientes con EHGNA pero si contribuyen en una pequeña proporción para este riesgo

En la progresión clínica de EHNA a cirrosis, CHC y mortalidad relacionada a enfermedad hepática se ha establecido que entre los pacientes con EHNA de centros de referencia de tercer nivel seguidos por un mínimo de 8 años, la ocurrencia de cirrosis es de 20%, la incidencia de CHC es del 1% y la mortalidad por causa hepática es del 9%. En los estudios poblacionales la ocurrencia de cirrosis, CHC y mortalidad con un seguimiento similar es considerablemente menor (5%, 0.5% and 3%, respectivamente) probablemente secundario a la existencia menor cantidad de sesgo de selección. La EHGNA se asocia con un mayor riesgo de mortalidad global comparado con la población general siendo los factores de riesgo la presencia de cirrosis y DM2. [38, 40]

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El HGNA es un diagnóstico poco común en la práctica clínica a pesar de que su prevalencia tiende al incremento junto con la de la obesidad, la DM2 y el síndrome metabólico. Si el HGNA se manifiesta en su espectro de esteatosis puede permanecer estable por un periodo y puede no progresar en muchos casos. Sin embargo en algunos pacientes, particularmente aquellos en los que se ha establecido el diagnóstico de EHNA, condición que puede progresar a fibrosis avanzada y cirrosis, se observa un aumento en la morbi-mortalidad relacionada con causas hepáticas y cardiovasculares. Debido a los rangos epidémicos de la obesidad, DM2 y otras enfermedades metabólicas en los últimos años, se espera que el HGNA y la EHNA puedan convertirse en la enfermedad hepática más común alrededor del mundo, de manera que es necesario entender el comportamiento epidemiológico, fisiopatológico y clínico de esta entidad en nuestra población, para así establecer métodos de detección temprana con el objetivo de aplicar las medidas preventivas y terapéuticas y así las complicaciones asociadas a esta patología que se traducen en altos costos para el sistema de salud.

III. OBJETIVOS

Objetivo Principal:

Reportar la prevalencia de HGNA valorada en hígados provenientes de necropsias de población mexicana.

Objetivos secundarios

Reportar la frecuencia de factores de riesgo asociados al desarrollo del HGNA

Hipótesis: Dada la naturaleza descriptiva del estudio, no se requiere establecer hipótesis.

IV. METODOLOGÍA

Se revisarán los reportes de autopsia del servicio de patología del Hospital General de México llevados a cabo de 2000 a 2005. Se analizarán aquellos casos de autopsia, con hallazgo de hígado graso en cualquiera de sus espectros y se determinará los factores de riesgo implicados en cada caso

Diseño del estudio: Se planea la realización estudio trasversal y descriptivo.

Estrategias para el análisis: Se reportará la prevalencia de HGNA en sus diferentes espectros de enfermedad: esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis asociadas. Se reportará también la frecuencia de asociación con factores de riesgo conocidos como diabetes mellitus, obesidad e ingesta de medicamentos asociados con esteatosis. Se utilizará para el análisis estadística descriptiva haciendo uso de medias, porcentajes, varianza y desviación estándar.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

- Criterios de inclusión

Se incluirán todos los reportes de autopsias realizadas en el servicio de Patología del Hospital General de México, en el periodo comprendido de 2000 a 2005 en los que se documente por hallazgos histopatológicos la presencia de HGNA en cualquiera de sus fases, así como los casos asociados a HGA.

- Criterios de exclusión

Se excluirán aquellos casos en donde no se pueda obtener un expediente completo.

Definición de las variables

VARIABLE	TIPO	
Hígado graso Estetatosis EHNA Cirrosis	Cualitativa, Dicotómica Cualitativa, Dicotómica Cualitativa, Ordinal Cualitativa, Dicotómica	Variables de Resultado
Diabetes Mellitus	Cualitativa, Dicotómica	Variable Predictora
Obesidad IMC/complejión	Cualitativa, Ordinal	Variable Predictora
Medicamentos asociados	Cualitativa, Nominal	Variable Predictora
Ingesta de alcohol riesgoso	Cualitativa, Dicotómica	Variable Predictora

VARIABLE	TIPO	
Hígado graso Estetatosis EHNA Cirrosis	Acumulación de lípidos dentro de los hepatocitos con o sin presencia de marcadores de inflamación o fibrosis en sus diferentes estadios.	
Diabetes Mellitus	Se tomará en cuenta pacientes con el diagnóstico ya establecido de diabetes mellitus o aquellos en los que se encuentra cifras de glucemia sérica igual o mayores a 200 mg/dL.	
Obesidad IMC/complejión	De acuerdo complejión, IMC o peso indicados en el resumen de la historia clínica y reportes de autopsia.	
Medicamentos asociados	Dirigidamente se buscará el antecedente de medicamentos con potencial de causar HGNA como esteroides, componentes de quimioterapia o inmunosupresores, amiodarona, antifímicos.	
Ingesta de alcohol riesgoso	Consumo de 20g o más de etanol por día, o que condicione complicaciones socio-psicológicas. .	

V. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

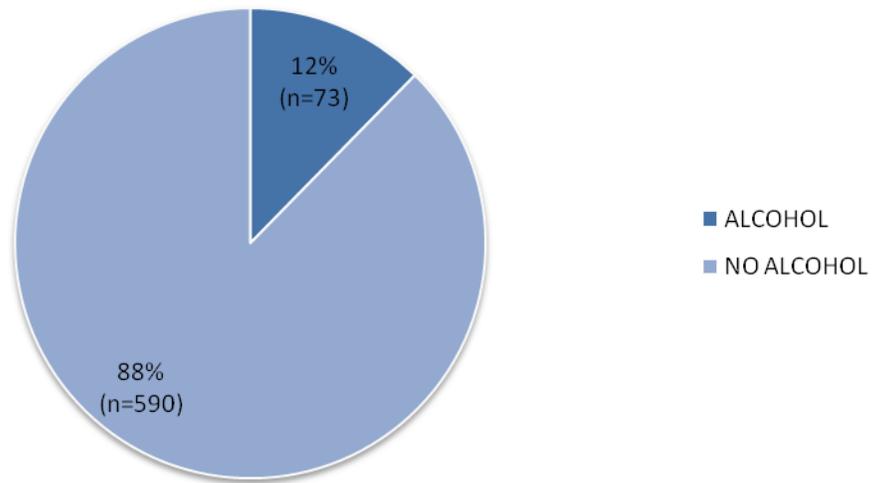
En el presente protocolo de investigación, al tratarse de un estudio retrospectivo los datos se obtendrán directamente de los expedientes de autopsias realizadas en el servicio de patología del Hospital General de México. La información obtenida será manejada respetando la confidencialidad de los pacientes y sólo se obtendrán datos para fines estadísticos.

VI. RESULTADOS

Se analizaron 3623 autopsias comprendidas en un periodo de 5 años (2000-2003 y 2005) encontrando 673 casos de esteatosis encontrándose en la mayor parte de los casos etiología no relacionada con el alcohol como se observa en la siguiente figura.

FIGURA 1. Distribución de casos de esteatosis por alcohol y no relacionada con el mismo.

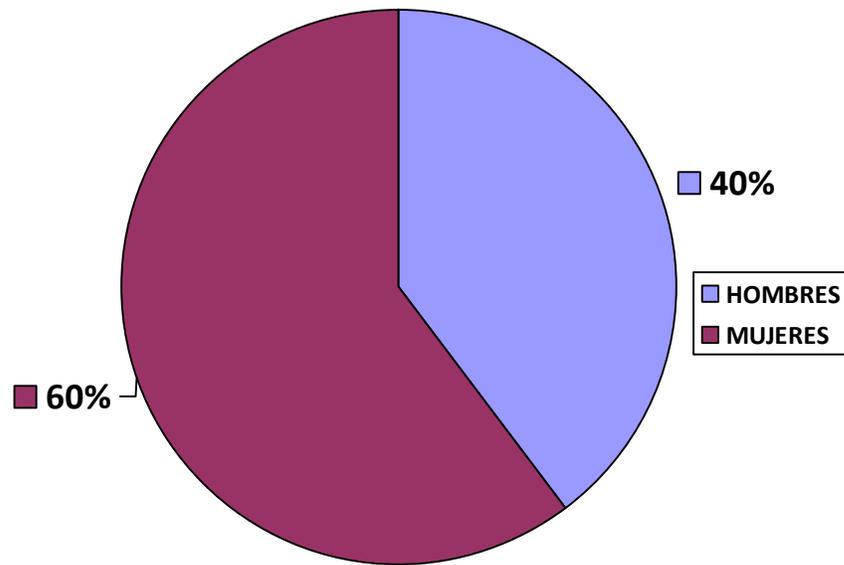
ESTEATOSIS EN AUTOPSIAS 2000-2005



Este grupo en el que se descartó el consumo de alcohol y en el que se encontraron todas las demás características propias del HGNA equivalió al 16 % (n= 590) del total de las muestras evaluadas.

De los casos con esteatosis, se encontró una mayor frecuencia de presentación en mujeres que en hombres como se muestra en la siguiente gráfica.

FIGURA 2. Distribución entre géneros.



Sin embargo, al realizar una prueba de T de student para encontrar diferencias entre las medias de la edad entre los dos géneros no se encontró significancia estadística entre ambos ($p= 0.90$).

TABLA 1. FRECUENCIA DE EDADES POR GÉNEROS

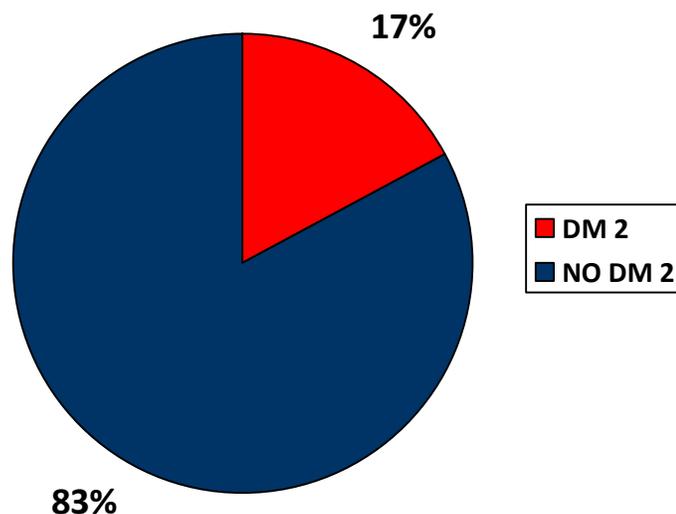
GÉNERO	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
HOMBRES EDAD	235	14	94	52.70	17.764
MUJERES EDAD	355	13	96	51.75	18.930

Del total de los casos de hígado graso evaluados, histológicamente 24 casos tenían marcadores de inflamación siendo compatibles con esteatohepatitis,

de las cuales el 63% (n=15) tenían como etiología hepatopatía por alcohol. El resto que se encontraba relacionada con HGNA se encontró en el 37% (n=9), no encontrándose etiología de la hepatopatía en el 50% de estos casos, del resto se reportó un porcentaje cercano al 25% de hepatitis fulminante y 25% restante se encontró hepatitis tóxica por antecedente de consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos.

De todos los expedientes analizados se encontró que 17.4 % (n=102) de los casos tenía un diagnóstico conocido de DM 2.

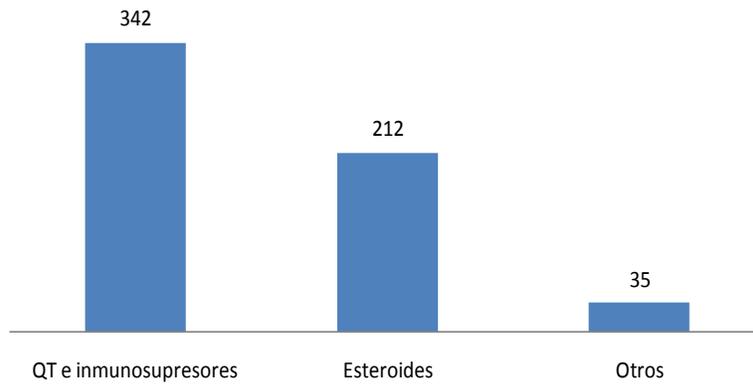
FIGURA 3. Presencia de DM 2 en los casos de HGNA



En una muestra del total de casos (n=170), se logró obtener cifras de glucemia central detectada durante el último internamiento de los pacientes en donde se encontró que un 24% tenía cifras superiores a 200mg/dL sin tener diagnóstico previo de DM2.

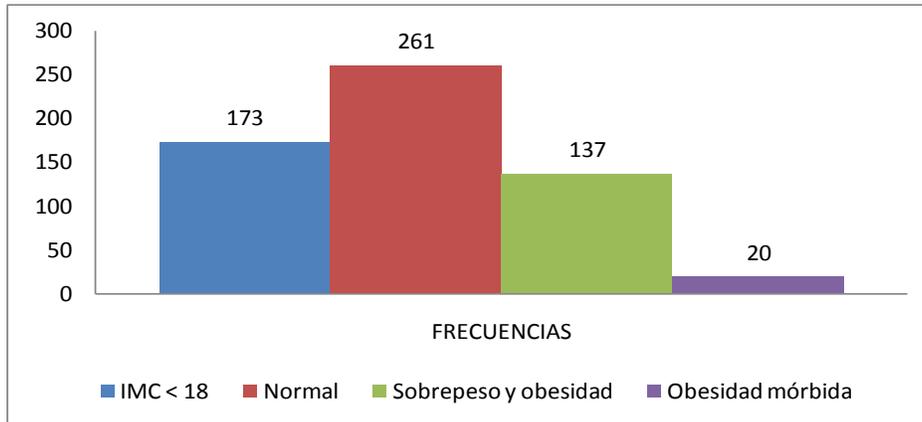
Con respecto al uso de fármacos asociados con el desarrollo de HGNA se encontró la presencia del uso de los mismos en 130 casos. Se encontró que en el 36 % de los casos con HGNA se encontraba el antecedente de tratamiento con esteroides, en 58% bajo tratamiento con quimioterapia y otros agentes inmunosupresores en particular metotrexate. Otros fármacos asociados aunque en menor porcentaje fueron tamoxifeno y productos de herbolaria.

FIGURA 4. Fármacos asociados con presencia de HGNA



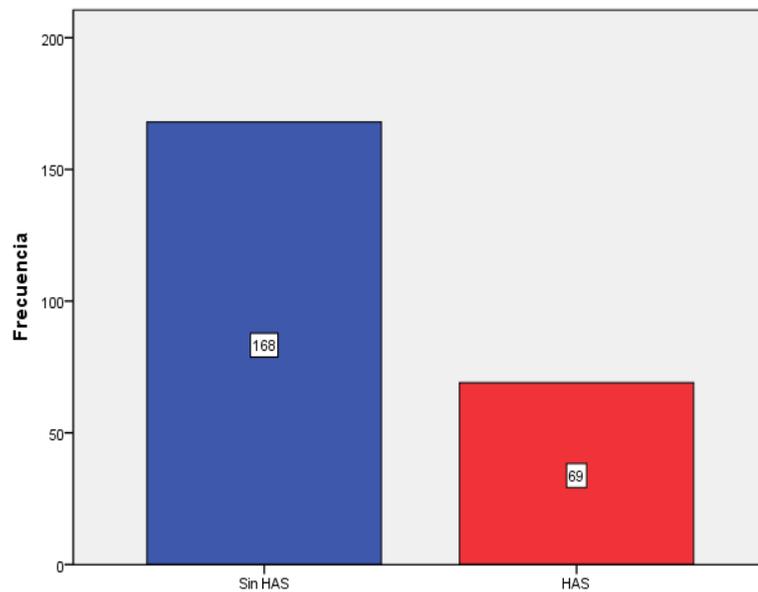
Con respecto a obesidad se encontró datos compatibles con la misma en el 23.2% de los pacientes de los cuales se encontró obesidad mórbida en 3.4 %.

FIGURA 5. Frecuencia de obesidad en casos de HGNA



De una pequeña muestra del total analizado, se logró tener expedientes completos encontrando algunos factores de riesgo relacionados también con el síndrome metabólico como la hipertensión arterial encontrada en 29 % de la muestra analizada.

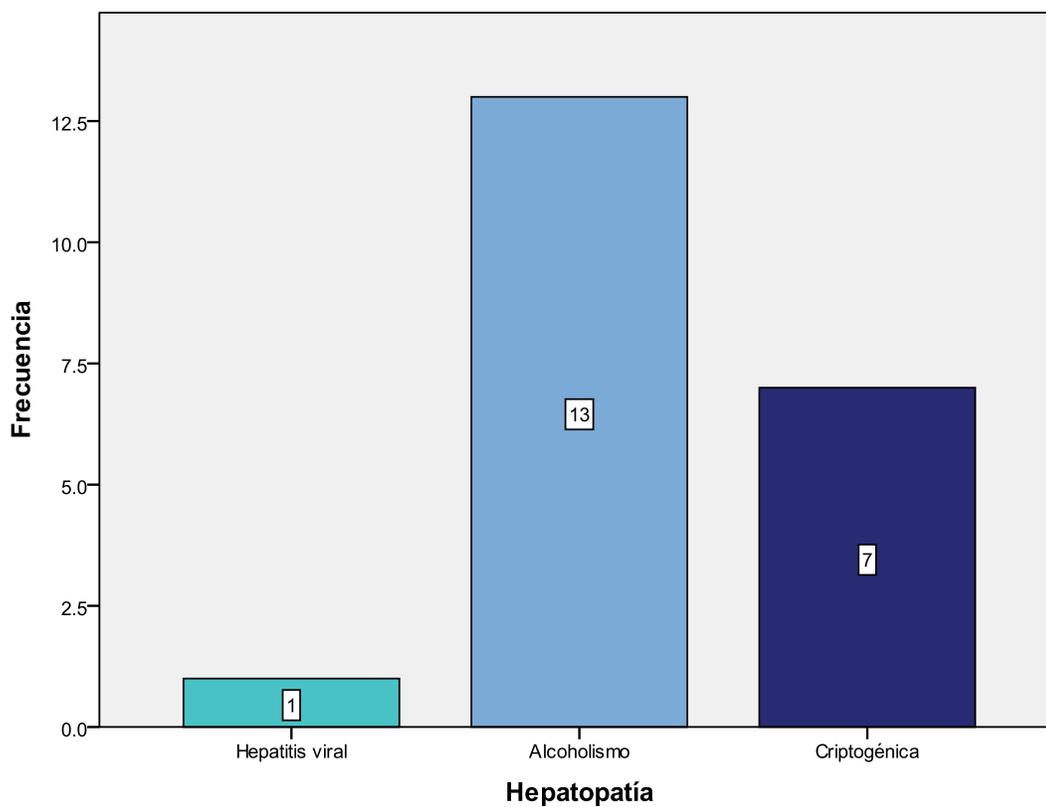
FIGURA 6. Frecuencia de hipertensión en muestra con HGNA



HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

Se encontraron en este mismo subgrupo de la muestra que además de criterios de hígado graso, 8.1% (n=21) casos cumplían con criterios histopatológicos de cirrosis de los cuales se encontró con mayor frecuencia una etiología por alcohol, y dentro del grupo de HGNA se encontró más frecuencia cirrosis criptogénica.

FIGURA 7. PRESENCIA DE CIRROSIS EN HÍGADOS CON ESTEATOSIS



VII. DISCUSIÓN:

El estudio realizado, pretende reportar una aproximación de la prevalencia de todo el espectro de enfermedad de HGNA en una población mexicana. Sin embargo debe tenerse en cuenta que por el tipo de muestra, los resultados pudieran estar influenciados por sesgo de referencia, ya que al ser casos de autopsia, la información obtenida sobre muchos antecedentes relevantes en el contexto del HGNA no podían ser confirmados además de que la causa de muerte en cada caso pudiera influir sobre la mayor presencia de esteatosis.

A pesar de lo anterior, la prevalencia reportada en nuestro estudio de 16% de HGNA, proviene de una muestra no despreciable de 590 autopsias que aunque propiamente no permite aseverar que es una muestra íntegra de la población mexicana permite una aproximación sobre la misma.

Esta cifra además no es lejana de las que se reportan en estudios encontrados en la literatura mundial y también en estudios realizados en México como en el estudio de Lizardi y cols.[11] en donde se encontró en 2006 una prevalencia de 14.34% en pacientes evaluados por medio de ultrasonido, durante una visita rutinaria.

Obtuvimos mayor frecuencia de la presentación de HGNA en el género femenino, sin embargo esta diferencia no alcanzo significancia estadística. Los datos que se encuentran reportados en el estudio NHANES III y en el publicado por Clark y cols. [8, 9, 41] sobre la prevalencia de HGNA entre ambos géneros son contradictorios entre sí, siendo este uno de los aspectos demográficos sobre la presentación del HGNA en donde hay más controversia, en los estudios [6, 8] en donde se reporta mayor frecuencia en el género femenino, se ha atribuido a influencia estrogénica sobre el metabolismo de los lípidos, sin embargo se requeriría la realización de estudios dirigidos a controlar estos parámetros para establecer diferencias entre géneros.

La presencia de esteatohepatitis fue mayor en el grupo de hepatopatía alcohólica, y en los casos que se presentaron en el contexto de HGNA no se

encontró etiología de la hepatopatía en 50% de los casos. Nuevamente debe considerarse que los expedientes de autopsia pudieran haber omitido datos relevantes para la etiología, pero debe tomarse en cuenta además que el bajo número de casos que encontramos en nuestro estudio en el grupo de HGNA no permite hacer conclusiones sobre el tipo de hepatopatía que más frecuentemente cursa con EHNA.

Ya es conocida la asociación de la esteatosis con la resistencia a la insulina [7, 24, 42] de manera que buscamos la frecuencia en la que se presentaron obesidad y DM2 en esta población encontrando que la primera se encontró en el 17% de la muestra, sin embargo al hacer un análisis de los expedientes en los cuales contábamos con reporte de glucemias centrales, encontramos que hasta en un 24% existía cifras por arriba de 200 mg/dL (tomando este valor como corte y no un valor menor ya que desconocíamos el momento en el que se tomó la muestra) de pacientes en los que no se había establecido diagnóstico de DM 2, de manera que se puede sugerir que es mayor la prevalencia de DM 2 en el HGNA.

Con respecto al sobrepeso, no en todos los expedientes se logró obtener peso y talla para el cálculo del IMC, de manera que se tomó en cuenta para clasificar a los pacientes el somatotipo que se le asignó a cada paciente en el reporte de autopsia. Se encontró de esta manera que en 23% de los casos había sobrepeso u obesidad sin llegar a rangos de obesidad mórbida, la cual se encontró en el 3.4% del total de los casos con HGNA, estas cifras se alejan de lo reportado por Lizardi y cols,[11] con cifras cercanas al 50% de la población estudiada con obesidad. Estos resultados obtenidos en nuestro estudio pueden estar relacionados con las comorbilidades presentes en esta población, ya que son reportes de autopsia y la presencia de enfermedades degenerativas es mayor condicionando pérdida ponderal.

Otra patología analizada, que forma parte de los criterios de diagnóstico de acuerdo al ATP III [12] para el síndrome metabólico es la presencia de hipertensión arterial sistémica que se encontró presente en el 29% de los casos, dato que podría confirmarnos la asociación entre estas dos entidades.

VIII. CONCLUSIONES:

En nuestro estudio se encuentra que la prevalencia obtenida de 16% es muy similar con los datos obtenidos en la literatura tanto nacional como mundial. Se encontró que los factores de riesgo más frecuentemente encontrados fueron la presencia de DM2, obesidad y sobrepeso y consumo de fármacos en particular inmunosupresores como el metotrexate y los esteroides.

De esta manera podemos concluir que el HGNA es un diagnóstico común en la práctica clínica y su prevalencia tiende al incremento junto con la de la obesidad, DM 2 y en general con el síndrome metabólico. La esteatosis puede permanecer estable por un periodo y puede no progresar en muchos casos. Sin embargo en algunos pacientes particularmente aquellos con diagnóstico de EHNA, condición que puede progresar a fibrosis avanzada y cirrosis, se observa un aumento en la morbi-mortalidad relacionada con causas hepáticas y cardiovasculares. Debido a los rangos epidémicos de la obesidad, DM2 y otras enfermedades metabólicas en los últimos años, se espera que el HGNA y la EHNA puedan convertirse en la enfermedad hepática más común alrededor del mundo, haciendo necesaria la detección temprana con el objetivo de aplicar las medidas preventivas y terapéuticas para evitar las complicaciones asociadas a esta entidad.

IX. REFERENCIAS:

1. Dominguez, L.U., *Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica. Definición*. Revista de Gastroenterología de México, 2008. **73**(2): p. 126-128.
2. Angulo, P., *Nonalcoholic fatty liver disease*. N Engl J Med, 2002. **346**(16): p. 1221-31.
3. Bondini, S., et al., *Pathologic Assessment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease*. Clinics in Liver Disease, 2007. **11**(1): p. 17-23.
4. Ludwig, J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. Mayo Clin Proc, 1980. **55**(7): p. 434-8.
5. Diehl, A.M., Z. Goodman, and K.G. Ishak, *Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury*. Gastroenterology, 1988. **95**(4): p. 1056-62.
6. Ong, J. and Z. Younossi, *Epidemiology and Natural History of NAFLD and NASH*. Clinics in Liver Disease, 2007. **11**(1): p. 1-16.
7. Marchesini, G., et al., *Obesity-Associated Liver Disease*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(11_Supplement_1): p. s74-s80.
8. Liangpunsakul, S. and N. Chalasani, *Unexplained elevations in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the third National Health and Nutrition Survey (NHANES III)*. Am J Med Sci, 2005. **329**(3): p. 111-6.
9. Clark, J.M., F.L. Brancati, and A.M. Diehl, *The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(5): p. 960-7.
10. Browning, J.D., et al., *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity*. Hepatology, 2004. **40**(6): p. 1387-1395.
11. Lizardi, J., et al., *Prevalencia de hígado grado no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática*. Rev Gastroentrol Mex, 2006. **71**(453): p. 453-459.
12. *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**(19): p. 2486-97.
13. Hamaguchi, M., et al., *The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease*. Ann Intern Med, 2005. **143**(10): p. 722-8.
14. Bedogni, G., et al., *Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos nutrition and liver study*. Hepatology, 2005. **42**(1): p. 44-52.
15. Donnelly, K.L., et al., *Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. J Clin Invest, 2005. **115**(5): p. 1343-51.
16. Moore, J.B., *Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome*. Proceedings of the Nutrition Society, 2010. **69**(02): p. 211.
17. Marra, F., et al., *Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis*. Trends Mol Med, 2008. **14**(2): p. 72-81.
18. Yamaguchi, K., et al., *Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2007. **45**(6): p. 1366-74.
19. Farrell, G.C. and C.Z. Larter, *Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis*. Hepatology, 2006. **43**(2 Suppl 1): p. S99-S112.
20. Bosques, F.P. and E. al., *Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica. Diagnóstico*. Rev Gastroentrol Mex, 2008. **73**(2): p. 129-133.
21. Bugianesi, E., *Review article: steatosis, the metabolic syndrome and cancer*. Aliment Pharmacol Ther, 2005. **22** Suppl 2: p. 40-3.

22. Torres, D.M. and S.A. Harrison, *Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis*. Gastroenterology, 2008. **134**(6): p. 1682-98.
23. Rockey, D.C., et al., *Liver biopsy*. Hepatology, 2009. **49**(3): p. 1017-44.
24. Angulo, P., et al., *The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD*. Hepatology, 2007. **45**(4): p. 846-54.
25. Poynard, T., et al., *Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. BMC Gastroenterol, 2006. **6**: p. 34.
26. Ahmad, W., et al., *A brief review on molecular, genetic and imaging techniques for HCV fibrosis evaluation*. Virol J, 2011. **8**(1): p. 53.
27. Lall, C.G., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(4): p. 993-1002.
28. Nogueira, J.R.d.R., et al., *Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica. Tratamiento*. Rev Gastroentrol Mex, 2009. **73**(2): p. 134-136.
29. Andersen, T., et al., *Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects*. J Hepatol, 1991. **12**(2): p. 224-9.
30. Palmer, M. and F. Schaffner, *Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients*. Gastroenterology, 1990. **99**(5): p. 1408-13.
31. Rafiq, N. and Z.M. Younossi, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Approach to Evaluation and Management*. Clinics in Liver Disease, 2009. **13**(2): p. 249-266.
32. Zelber-Sagi, S., et al., *A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(5): p. 639-44.
33. Pillai, A.A. and M.E. Rinella, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Is Bariatric Surgery the Answer?* Clinics in Liver Disease, 2009. **13**(4): p. 689-710.
34. Sanyal, A.J., et al., *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis*. N Engl J Med, 2010. **362**(18): p. 1675-85.
35. Satapathy, S.K., et al., *Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22**(5): p. 634-8.
36. Yokohama, S., et al., *Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(2): p. 322-6.
37. Adams, L. and P. Angulo, *Role of Liver Biopsy and Serum Markers of Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease*. Clinics in Liver Disease, 2007. **11**(1): p. 25-35.
38. Adams, L. and K. Lindor, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Annals of Epidemiology, 2007. **17**(11): p. 863-869.
39. Powell, E.E., et al., *The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years*. Hepatology, 1990. **11**(1): p. 74-80.
40. Hickman, I. and G. Macdonald, *Impact of Diabetes on the Severity of Liver Disease*. The American Journal of Medicine, 2007. **120**(10): p. 829-834.
41. Liangpunsakul, S. and N. Chalasani, *Relationship between unexplained elevations in alanine aminotransferase and serum leptin in U.S. adults: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Gastroenterol, 2004. **38**(10): p. 891-7.
42. Akinlosotu, B.A., J.R. Diehl, and T. Gimenez, *Prostaglandin E2 counteracts the effects of PGF2 alpha in indomethacin treated cycling gilts*. Prostaglandins, 1988. **35**(1): p. 81-93.