



Universidad Nacional Autónoma de México

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

Asociación de hiperuricemia con fibrosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico un Estudio de Casos y Controles en la Fundación Clínica Médica Sur

TITULACIÓN POR TESIS

**QUÉ PARA OPTAR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

Karla Walkiria Zamudio Coronado

TUTOR:

**NORBERTO CHAVEZ TAPIA
GASTROENTEROLOGIA FUNDACIÓN CLINICA MÉDICA SUR**

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2013



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.

DEDICATORIA

Esta tesis que marca el inicio de mi vida como especialista en medicina interna se la dedico a mi familia, amigos y profesores que siempre me apoyaron y acompañaron en este camino que elegí hace 10 años.

A mi madre por ser el pilar más importante en mi vida, en mi formación y educación como persona, por la paciencia que tuvo para enseñarme, por todos los momentos que vivimos juntas en esta etapa, por su apoyo incondicional sin importar nuestras diferencias de opiniones. Por todas esas noches que se desveló conmigo, que no hacía ruido para que yo pudiera trabajar y solo estaba pendiente de lo que necesitara, por brindarme su amor y creer en mí en todo momento.

A mi padre que a pesar de la distancia física, estuvo presente durante mi formación, que confió en mis capacidades y me apoyó con espíritu alentador, contribuyendo incondicionalmente a lograr las metas y objetivos propuestos y por hacerme ver que sin importar el camino que elija siempre estará conmigo.

A mi hermana, mi mejor amiga, confidente y compañera de juegos, de travesuras, de platicas, de risas, de viajes.... y de toda la vida, que desde que tengo recuerdos siempre me ha acompañado y apoyado en los mejores y peores momentos, que sabe todo de mi y que me quiere tanto como yo a ella.

A mis monstruosos sobrinos Ray y Ximenoid que tanto adoro, por entender cuando no podíamos jugar y aun así seguir queriéndome y porque las mejores distracciones siempre venían de ellos. A mi hija Princh que desde que llegó hace 7 años me ha hecho muy feliz.

A toda mi familia en especial a mi tía Laura y Anastasio que siempre me han apoyado, a mis primos que tanto quiero, a mi cuñado Ray por acompañarme.

A mis amigos que muchos ya son mi familia, que me han acompañado en este camino, con los cuales he vivido momentos felices y tristes, que les debo en gran parte mi forma de pensar y actuar. Y aunque algunos ya no están, fueron parte muy importante en mi vida y siempre los llevo en mi corazón, a Polly, Marian, José Antonio, Bitia, Carlos, Ale, Luis, Yukie, María José, Jorge, Maricarmen, Brenda, Akram, Noemí, Jiram, Celeste y Pipe.

Y a mis profesores por confiar en mí, por toda la enseñanza y la paciencia, al Dr. Octavio González, el Dr. Alfredo López Ponce y en especial al Dr. Norberto Chavez por apoyarme hasta el final y porque sin su ayuda no se habría logrado este trabajo.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	5
II.	MARCO TEÓRICO.....	6
	Hígado graso no alcohólico.....	6
	Definición.....	6
	Epidemiología e Historia Natural de la enfermedad....	7
	Patogénesis.....	10
	Manifestaciones clínicas.....	12
	Diagnostico.....	13
	Estadificación.....	15
	Tratamiento	21
	Hiperuricemia.....	22
	Metabolismo del ácido úrico.....	22
	Definición de hiperuricemia.....	24
	Causas de hiperuricemia.....	24
	Hiperuricemia como factor protector.....	27
	Ácido úrico y su relación con síndrome metabólico..	27
	Ácido úrico y riesgo cardiovascular.....	30
	La asociación de hiperuricemia con hígado graso no alcohólico.....	32
III.	JUSTIFICACIÓN.....	35
IV.	PREGUNTA DE TRABAJO.....	35
V.	HIPÓTESIS.....	36
VI.	OBJETIVOS.....	36
VII.	VARIABLES.....	36
VIII.	TIPO DE ESTUDIO.....	37
IX.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
X.	RESULTADOS.....	42
XI.	DISCUSIÓN.....	49
XII.	CONCLUSIONES.....	52
XIII.	BIBLIOGRAFÍA	53

I. INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es el resultado de la acumulación de grasa a nivel hepático sin la historia de consumo excesivo de alcohol. El espectro de la enfermedad va desde esteatosis simple a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y cirrosis. (1)

Debido a la relación entre el síndrome metabólico y resistencia a la insulina (2), la prevalencia de HGNA ha aumentado de forma rápida y paralela a estas patologías, lo que la hace la enfermedad hepática crónica más prevalente en los países desarrollados. (3)

Al igual que el HGNA, los niveles elevados de ácido úrico se han asociado también con el síndrome metabólico y como factor de riesgo cardiovascular.

El ácido úrico, producto de la oxidación terminal del metabolismo de las purinas está involucrado en el desarrollo de artritis gotosa y litiasis renal, así mismo se ha asociado con diferentes enfermedades cardiometabólicas, como hipertensión, enfermedad renal, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. (4,5) La hiperuricemia incrementa en un 16% la mortalidad por cualquier causa y 39% por enfermedad cardiovascular. (6) Se ha demostrado el papel proinflamatorio del ácido úrico y se ha especulado sobre el involucro del ácido úrico en la patogénesis de las enfermedades antes mencionadas y del HGNA. (7)

Considerando el papel del ácido úrico en enfermedades cardiometabólicas, se debe investigar la asociación de hiperuricemia como factor causal independiente para el desarrollo de HGNA.

II. MARCO TEÓRICO

Hígado graso no alcohólico

Definición

En 1980 Ludwig y colaboradores acuñaron el término de EHNA para describir una serie de 20 pacientes evaluados en la clínica Mayo a lo largo de 10 años, que tenían evidencia histológica de hepatitis no alcohólica sin historia de abuso de alcohol. La dividieron en primaria asociada a obesidad y secundaria, que contempla complicaciones de cirugía bariátrica o de enfermedades como la enfermedad de Wilson y la abetalipoproteinemia.(8) El HGNA incluye alteraciones mínimas que van desde la esteatosis simple a su manifestación inflamatoria, la esteatohepatitis, la cual puede evolucionar a fibrosis, cirrosis y en un bajo porcentaje a carcinoma hepatocelular. (9) Ha recibido diferentes denominaciones incluyendo hepatitis grasa, enfermedad de Laënnec no alcohólica, hepatitis diabética. Se ha descrito como la manifestación del síndrome metabólico a nivel hepático. (10) El diagnóstico definitivo es histológico y se define como la acumulación macrovesicular de grasa en más del 5% de los hepatocitos, en aquellos que no consumen alcohol en cantidades que puedan dañar al hígado, lo cual se define como 1 a 2 bebidas al día en mujeres y 2 a 3 bebidas al día en los hombres (en promedio <14 copas a la semana en las mujeres y <21 copas a la semana en hombres). No se conoce la causa exacta de esta entidad, a pesar de estar muy relacionado a resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico, no todos los pacientes con estas condiciones presentan HGNA y no todos los pacientes con HGNA sufren de estas condiciones. (11)

Epidemiología e Historia natural de la enfermedad

La HGNA es la enfermedad hepática más frecuente del mundo y la causa más común de alteración de las pruebas de funcionamiento hepático en Estados Unidos.

La incidencia del HGNA está infradiagnosticada. En un estudio de empleados del gobierno Japonés se reportó una incidencia de 31 casos por 1000 personas- año. En Inglaterra se reportó en una clínica de hepatología una incidencia de 29 casos por 100,000 personas- año. (12)

En México estudios poblacionales han estimado una prevalencia de 17.05% en población asintomática. En la serie de Wanless y colaboradores de 351 autopsias de pacientes obesos y no obesos se reportó esteatosis hepática en 70% de los primeros y en 35% de los no obesos, la prevalencia de EHNA fue de 6.5%. Estudios muestran que en Estados Unidos la prevalencia es mayor en la población hispana y México-americana. (10)

La prevalencia va de un 20% a 30% en adultos occidentales y 15% en asiáticos, aumentando hasta un 90% en individuos con obesidad mórbida. En población pediátrica se reporta una afectación del 3%, aumentando al 53% en niños con obesidad. (13)

La mayoría de los estudios en EU reporta una prevalencia de HGNA del 10-35%. Debido a que un tercio de la población en EU se considera obesa, la prevalencia se considera del 30%. Se requiere de la biopsia hepática para hacer el diagnóstico definitivo de EHNA y en series de biopsias se ha estimado una prevalencia de EHNA en EU del 3% a 5%. En el resto del mundo la prevalencia va de un 6% a 35%, con una media del 20%. (12)

Historia natural

La estimación de una prevalencia del 30% se basa en reportes de autopsia, pruebas de función hepática anormales, ultrasonido y resonancia magnética con espectroscopía. En pacientes con HGNA, aproximadamente el 30% con esteatosis hepática aislada progresará a EHNA y de estos el 20% desarrollará cirrosis, de los pacientes con cirrosis el 30-40% presentará cirrosis descompensada y morirá por causa relacionada a cirrosis en los próximos 10 años. Así mismo otra complicación conocida en la cirrosis es el desarrollo de carcinoma hepatocelular, se cree que de los pacientes con cirrosis hasta un 10% puede desarrollarlo. (14).

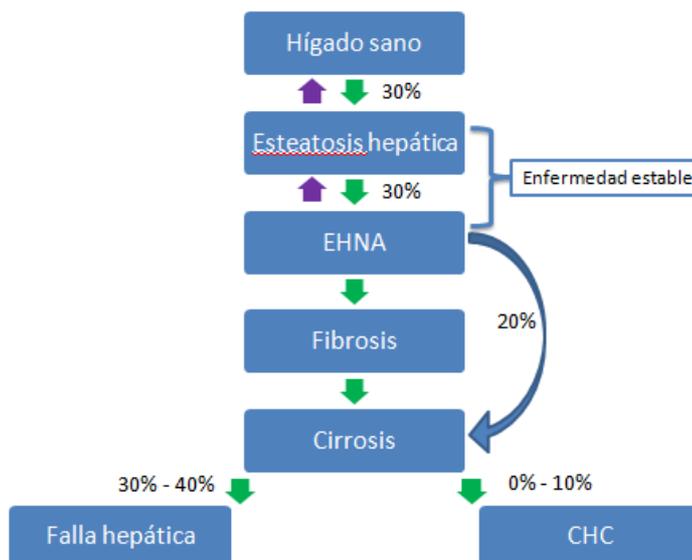


Figura 2. Historia natural del HGNA. Porcentajes según McCullough
▲ = pasos reversibles (14)

Factores de riesgo

Edad

La prevalencia de HGNA aumenta con la edad. Los ancianos presentan más factores de riesgo (hipertensión, diabetes, obesidad y dislipidemia) para la presencia de esta entidad. Los pacientes ancianos con HGNA tienen una mayor probabilidad de progresión y mortalidad de la enfermedad. En este grupo poblacional se ha visto mayor desarrollo de fibrosis hepática severa, carcinoma hepatocelular y diabetes tipo 2. (12)

Género

Existe discrepancia en los reportes que existen hasta el momento sobre la predilección de género en esta enfermedad. En Asia y en India se han reportado estudios donde se observa mayor prevalencia en hombres, sin embargo Sorrentino y colaboradores reportaron que el género femenino es un factor de riesgo independiente para el HGNA. Se requieren más estudios con poblaciones mayores para aclarar este punto.

Raza y etnia

Los hispanos tienen la mayor prevalencia de HGNA, esteatohepatitis y elevación de aminotransferasas, seguidos por los blancos no hispanos. La menor prevalencia se reporta en Afroamericanos. La prevalencia en la población Indoamericana y nativos de Alaska es del 0.4 a 2%. (5)

Se han postulado variantes genéticas que podrían influir en la presentación del HGNA, las más importante es el alelo I148M del gen *PNPLA3* que codifica adiponutrina. Este alelo se encuentra más prevalente en la población hispana.

También se han identificado las variantes genéticas *NCAN*, *GCKR* y *LYPLAL1*.

(12)

Condiciones metabólicas

El HGNA es más prevalente en las series de pacientes con condiciones metabólicas preexistentes. La prevalencia del HGNA incrementa en paralelo con los componentes del síndrome metabólico.

Se ha propuesto que el síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la manifestación en el ovario del síndrome metabólico. En un estudio se reportó que el 55% de las pacientes con SOP tenían esteatosis hepática y resistencia a la insulina.

La prevalencia de esteatosis simple en individuos obesos va del 30% a 37% y el HGNA se presenta en un 57% de las personas con sobrepeso hasta un 98% en aquellos con obesidad. (12)

Patogénesis

Actualmente no se comprende del todo porque algunos pacientes desarrollan esteatosis aislada y otros esteatohepatitis. Sin embargo los niveles incrementados de ácidos grasos libres en el hígado y la resistencia a la insulina están fuertemente asociados con EHNA. La insulina causa esterificación de los ácidos grasos libres y almacenamiento de los triglicéridos en el tejido adiposo. Cuando existe resistencia a insulina los ácidos grasos libres se mueven hacia tejido no adiposo como el hígado por la disminución en la lipólisis y aumento en la lipogénesis. Se cree que la resistencia a la insulina puede estar regulada por

citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y adipocinas como la adiponectina y la leptina.

El TNF- α es una citocina proinflamatoria que se sobreexpresa en el tejido adiposo de modelos de ratones con obesidad. (15) En modelos experimentales se observa que los ácidos grasos libres inducen la producción de TNF- α , a través de la lipotoxicidad hepática, la inactivación de TNF- α en modelos de ratón mejora el HGNA. En pacientes con EHNA se ha observado un incremento en la expresión de TNF- α en comparación con pacientes con esteatosis aislada. (16)

Estrés oxidativo

La oxidación de los ácidos grasos libres en los hepatocitos es una fuente de especies reactivas de oxígeno (ROS). En condiciones fisiológicas normales la β - oxidación mitocondrial es la principal ruta del metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta, mediana y larga. Cuando existe sobrecarga de ácidos grasos en el hígado y disfunción mitocondrial como en los pacientes con EHNA, diabetes y obesidad, aumenta la β - oxidación en los peroxisomas y activación del citocromo P450 (CYP2E1 y CYP4A) que catalizan la ω - oxidación en el retículo endoplásmico, lo que incrementa la carga de ROS en el hepatocito. Cuando la cantidad de ROS excede la capacidad antioxidante de la célula lleva a daño del DNA nuclear y mitocondrial, así como a la liberación de citocinas proinflamatorias y la lipoperoxidación directa de las membranas mitocondriales, lo que produce pérdida del citocromo C de las mitocondrias, la depleción progresiva de este citocromo promueve la apoptosis de los hepatocitos.(17) (18)

Adiponectina y Leptina

Antagoniza la actividad fibrogénica de la leptina y sus niveles se encuentran reducidos en la fibrosis hepática. La mayor producción de esta adipocina es en el tejido adiposo. Con la resistencia a la insulina y la obesidad visceral los niveles de adiponectina disminuyen.

La leptina es una adipocina circulante que promueve la fibrogénesis por las células estelares del hígado, a través de la síntesis de colágeno. (18)

Fas

Se ha postulado que una de las maneras en las que la grasa provoca lesión intrahepática es la regulación positiva de la molécula proapoptótica Fas (CD95). La expresión de Fas aumenta en el hígado de pacientes con EHNA y se sugiere que juega un papel en la apoptosis que acompaña la esteatohepatitis. Coloca a las células en riesgo por el ataque de células inflamatorias que expresan el ligando Fas y por la señalización espontánea inducida por agregación de moléculas receptoras densamente expresadas en la superficie celular. (18)

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes están asintomáticos, por lo que pueden presentar enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. La obesidad abdominal y hepatomegalia son los hallazgos clínicos más frecuentes. Se puede encontrar fatiga, malestar y dolor en cuadrante superior derecho del abdomen. Puede presentarse acantosis nigricans en niños con HGNA. La mayoría de las

ocasiones el diagnóstico se realiza por laboratorios de rutina o estudios de imagen. (11)

Diagnóstico

El diagnóstico debe ser fuertemente sospechado en la presencia de obesidad, diabetes y apnea obstructiva del sueño. Se deben excluir otras causas que alteran las pruebas de función hepática como hepatitis virales, consumo excesivo de alcohol, hemocromatosis, enfermedad autoinmune hepática, deficiencia de alfa – 1 antitripsina, enfermedad de Wilson y fármacos que produzcan disfunción hepática.

La mayoría de los individuos con HGNA son asintomáticos al diagnóstico por lo que el diagnóstico se sospecha al encontrar unas transaminasas elevadas en un examen de rutina, a pesar de que dos terceras partes de estos pacientes no presentan elevación de transaminasas. El valor de ALT es usualmente mayor que el de AST y rara vez presenta una elevación mayor de tres veces el límite normal superior. El radio AST:ALT mayor a 1 sugiere enfermedad avanzada. La gammaglutamiltransferasa está elevada frecuentemente. Se puede observar elevación de la ferritina en el 50% y elevación de la saturación de transferrina en 10%.

El índice de hígado graso (FLI por sus siglas en inglés), se creó para predecir hígado graso por ultrasonido en la población general. Contempla 4 variables, el índice de masa corporal, circunferencia de cintura, GGT y triglicéridos séricos y alcanza una precisión de 0.84 para detectar hígado graso. (19)

Métodos de imagen

Existen varios estudios de imagen para detectar esteatosis hepática y fibrosis. El ultrasonido es el método más común para tamizaje de los pacientes asintomáticos con sospecha de HGNA. Los hallazgos de este incluyen hepatomegalia, incremento difuso de la ecogenicidad del parénquima hepático, pérdida de la definición del diafragma y una pobre delimitación de la arquitectura intrahepática. Este método es incapaz de cuantificar la cantidad de grasa presente o de determinar el grado de fibrosis, además de ser operador dependiente. Su sensibilidad aumenta conforme el grado de esteatosis. (11) El grado de infiltración grasa se basa en la intensidad de la ecogenicidad. Grado 0, se considera ecogenicidad normal; grado 1 aumento leve de los ecos en el parénquima hepático con visualización normal del diafragma y los vasos intrahepáticos; grado 2 aumento moderado de los ecos con compromiso en la visualización de los vasos intrahepáticos y el diafragma; grado 3 aumento marcado en los ecos finos, con visualización pobre o nula de los bordes de los vasos intrahepáticos.(20)

La tomografía computada no contrastada puede detectar el contenido intrahepático de grasa pero únicamente en un umbral del 30%. El hígado normal tiene una atenuación ligeramente mayor que el bazo y la sangre. Los vasos sanguíneos son visibles como estructuras ligeramente hipodensas. El hígado graso puede diagnosticarse si se encuentra por lo menos 10 UH menos que la del bazo o si la densidad es menor a 40 UH. En la esteatosis hepática grave los vasos pueden observarse hipodensos en comparación con el tejido hepático esteatósico.

En la resonancia magnética los protones de agua son la principal fuente para lograr señal, en ciertas regiones del cuerpo los protones de lípidos obtenidos de ácidos grasos pueden contribuir a la imagen. Las diferencias entre los protones de agua y lípidos crean gradientes químicos que producen imágenes en fase y en fase opuesta, son las técnicas más utilizadas para el diagnóstico de esteatosis hepática por este método. (11) En el hígado graso la intensidad de la señal se pierde en la se opuesta sin perderse en la otra fase, la cantidad de grasa se establece con el grado de intensidad de la señal perdida. (21)

La resonancia por espectroscopía permite observar las frecuencias de todas las especies de protones en una región de interés. Para el diagnóstico de esteatosis hepática se requiere la evaluación de dos picos dominantes dentro del espectro, agua y lípidos. En caso de aumento del contenido graso se observa aumento en la intensidad de los picos lipídicos. (11)

En un meta-análisis reciente de Anneloes y colaboradores donde se evaluó la precisión de los diferentes estudios de imagen, ultrasonido, TAC, MRI y H-MRI para la evaluación de esteatosis hepática comparados con biopsia hepática. Se reportaron las siguientes sensibilidades, para US 73- 90.5%, TAC 46.1- 72%, MRI 82-97.4% y H-MRS 72.7- 88.5%. La especificidad fue la siguiente, US 69.6-85.2%, TAC 88.1-94.6%, MRI 76.1- 95.3% y H-MRS 92- 95.7%. Lo que demuestra un mejor desempeño la MRI y H-MRI sobre el US y la TAC. (22)

Estadificación de HGNA

Teniendo el diagnóstico el siguiente paso es determinar la severidad y establecer un pronóstico. Usualmente se requería de biopsia hepática sin embargo se han establecido múltiples métodos no invasivos para determinar el

estadio. Cuando se clasifica el HGNA se deben de considerar dos aspectos: el grado de fibrosis y el grado de inflamación y degeneración balonoide de hepatocitos.

Histología

La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico y la valoración de la severidad de la lesión, sus desventajas son el costo, la variabilidad entre observadores y no se requiere en pacientes con presentación típica (alteración de pruebas de función hepática y factores de riesgo como obesidad, Diabetes y dislipidemia) y ultrasonido con presencia de esteatosis.

El espectro histológico de HGNA va de esteatosis simple a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. No existen cambios por patología que puedan distinguir entre HGNA enfermedad hepática por alcohol (EHA), por lo tanto es esencial conocer el consumo de alcohol para hacer el diagnóstico. Los cambios histológicos son en el parénquima y perivenulares, aunque se pueden encontrar lesiones portales y periportales.

En 2002 se creó el una red de información e investigación clínica para HGNA, el CRN (Clinical Research Network), que desarrollo una escala histológica validada para su uso en HGNA, la escala de actividad de HGNA (NAS por sus siglas en inglés). Esta escala comprende 14 características histológicas, nueve de éstas se evalúan como presencia o ausencia (como cuerpos de Mallory – Denk) y tres de ellas se evalúan de forma semicuantitativa (esteatosis 0-3, inflamación lobular 0-3 y degeneración balonoide de hepatocitos (0-2). Se da un score de 0-8, correlacionando con HGNA cuando es ≥ 5 y negativo cuando es ≤ 2 . La fibrosis se evalúa por separado y va del 0 al 4. (18)

Sistema de estadiaje de fibrosis para HGNA por la CRN

0: ninguno

1a: Fibrosis leve perisinusoidal en la zona 3

1b: Fibrosis moderada perisinusoidal en la zona 3

1c: Fibrosis portal

2: Fibrosis periportal y periportal en zona 3

3. Fibrosis en puente

4. Cirrhosis

(18)

Evaluación no invasiva de la severidad de HGNA

Para la evaluación de fibrosis se han desarrollado varias herramientas no invasivas, generalmente se basan en parámetros como el índice de masa corporal, edad y sexo. Estos sistemas han mostrado ser más útiles en la detección de fibrosis avanzada que en grados intermedios y tempranos.

Sistemas de estadificación clínica

El score de BARD está diseñado para identificar pacientes con HGNA con bajo riesgo de enfermedad avanzada. Combina tres variables, IMC, radio AST/ALT, y presencia de diabetes, el puntaje va de 0 a 4. En el estudio de McPherson y colaboradores donde se compararon cinco sistemas de evaluación no invasiva (score de BARD, NAFLD score, FIB-4 score, APRI y radio ALT/AST), el área

bajo la curva ROC fue de 0.77 con sensibilidad de 89%, especificidad del 44%, valor predictivo negativo de 95% y valor predictivo positivo de 25%.

El índice radio AST- plaquetas (APRI) se desarrollo originalmente para su uso en hepatitis C crónica. McPherson reportó un área bajo la curva ROC de 0.67 para el diagnóstico de fibrosis avanzada. (19) En un estudio reciente de Pérez O., y colaboradores realizado en población mexicana con HGNA se validaron diferentes escalas no invasivas para valoración de fibrosis, se observó que para el score de APRI el AUROC fue 0.66, sensibilidad del 37%, especificidad del 86% y VPN 0.91 para el diagnóstico de fibrosis avanzada. (23)

El radio AST/ALT (AAR) es útil como marcador individual y también es componente de otras escalas como el score de NAFLD y el score de BARD. MaPherson demostró un AUROC de 0.83, con sensibilidad de 74%, especificidad del 78% y valor predictivo negativo de 93% para el diagnóstico de fibrosis. (20) Pérez O., y colaboradores reportaron un AUROC 0.67, sensibilidad del 66%, especificidad del 62% y VPN de 93 para el diagnóstico de fibrosis. (23)

El test FIB-4 combina edad con tres valores bioquímicos (plaquetas, ALT y AST) para evaluar fibrosis. Se han reportado valores similares a los de AAR, un AUROC de 0.86, sensibilidad de 85%, especificidad de 65% y VPN de 95% para el diagnóstico de fibrosis avanzada.

El incremento de los niveles de GGT también se han asociado con la presencia de fibrosis avanzada en HGNA. En un estudio en 50 pacientes con HGNA se reportó un AUROC de 0.74, sensibilidad de 83% y especificidad de 69% para la predicción de fibrosis avanzada, usando un valor de corte de 96.5 U/l. (19)

FibroMeter es un panel de marcadores séricos que originalmente se desarrolló para valorar los estadios de fibrosis en pacientes con HVC, sin embargo ha mostrado ser buena herramienta para la estadificación de fibrosis por esteatosis hepática. Este panel combina 7 variables (edad, peso, glucosa de ayuno, AST, ALT, ferritina y cuenta plaquetaria). En un estudio de 235 pacientes con HGNA se mostró un AUROC de 0.943 para fibrosis significativa, de 0.937 para fibrosis severa y 0.904 para cirrosis. La sensibilidad, especificidad y VPN para FibroMeter en el diagnóstico de fibrosis fue 78.5%, 95.9%, 87.9% y 92.1% respectivamente. (24)

El NAFLD fibrosis score (NFS) es un panel que comprende seis variables, edad, hiperglucemia, IMC, cuenta plaquetaria, albúmina, AAR. Se realizó con un panel de 733 pacientes con diagnóstico de HGNA por biopsia a través de varios centros en el mundo. Se dieron dos valores de corte para la predicción de la presencia o ausencia de fibrosis. Aplicando el valor de corte bajo -1.455 se observó un VPN de 93% y 88% en la estimación y validación de grupos respectivamente para excluir la presencia de fibrosis. Aplicando el valor de corte alto 0.676 el PPV fue de 90% y 82% en la estimación y validación de grupos respectivamente en la predicción de fibrosis avanzada. El AUROC fue 0.84 y la aplicación de este modelo habría evitado la biopsia en 75% de los pacientes. (25). En el estudio de McPherson y colaboradores el NFS demostró un AUROC de 0.81 con VPN de 92% y VPP de 72% (es el valor más alto para los 4 test examinados previamente). (19) En el estudio de Pérez O., y colaboradores se observó una sensibilidad de 53%, especificidad de 87%, VPN de 95% y AUROC de 0.72. Esta escala ha mostrado excelente precisión en la exclusión de fibrosis en pacientes con obesidad mórbida. Por lo tanto el

NFS facilita la identificación de pacientes con HGNA con fibrosis avanzada que requiere seguimiento y reduce de forma considerable el uso de biopsia hepática. (23)

Paneles de biomarcadores

Dentro de las herramientas para la valoración de fibrosis en HGNA están los paneles de biomarcadores. Estos equipos son costosos y son incapaces de identificar los estadios leve y moderado.

El FibroTest – FibroSURE se basa en $\alpha 2$ macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total y niveles de GGT. En una cohorte de 170 pacientes con NAFLD se observó un VPN de 90% y VPP de 70% para fibrosis avanzada, con un AUROC de 0.92 (F3-F4). La precisión disminuía en casos de fibrosis leve (F1-F2).

Otro panel es el Enhanced Liver Fibrosis Panel (ELF), detecta tres marcadores, el ácido hialurónico, factor inhibidor de metaloproteinasa 1 y el péptido de procolágena III aminoterminal (P3NP). El AUROC fue de 0.9 para distinguir fibrosis severa, de 0.82 fibrosis moderada y 0.76 para no fibrosis.

El FibroSpect II es un índice bioquímico que usa tres biomarcadores (ácido hialurónico, factor inhibidor de metaloproteinasa 1 y $\alpha 2$ macroglobulina. En una cohorte de 696 pacientes con carcinoma hepatocelular, se mostró una sensibilidad de 80.6% y especificidad de 71.4% en la predicción de fibrosis avanzada. En una cohorte de 129 pacientes con obesidad mórbida en espera para cirugía de bypass, el FibroSpect II tuvo un VPN de 100%, VPP 15%, sensibilidad de 100% y especificidad de 42% para predecir fibrosis estadio 2 o mayor. (11)

Fibroscan

La elastografía es un método no invasivo para valorar fibrosis hepática, puede ser realizado en la cama del paciente o de forma ambulatoria. Utiliza tecnología basada en la ultrasonografía y valora la rigidez del hígado. Se ha validado su uso en pacientes con VHC crónica, coinfección HIV/HCV y enfermedad colestásica del hígado. La falla en la obtención de lectura sucede en el 5% de los casos y es más común en pacientes con obesidad. A pesar de que esta herramienta está menos validada en HGNA en un estudio en Japón con 97 pacientes con diagnóstico de HGNA el AUROC fue de 0.88, 0.91 y 0.99 para el diagnóstico de fibrosis significativa, fibrosis severa y cirrosis. (26) En otro estudio que evaluó 246 pacientes con HGNA demostró un AUROC para fibrosis moderada $\geq F2$, fibrosis en puentes $\geq F3$ o cirrosis F4 de 0.84, 0.93 y 0.95 respectivamente. En este estudio el mejor valor de corte de la medición de rigidez hepática para la predicción de $F \geq 2$, $F \geq 3$ y $F \geq 4$ fue de 7 kPa, 8.7 kPa y 10.3 kPa respectivamente. Si la biopsia hepática se reservara para pacientes con ≥ 8.7 kPa, 32% habría requerido el procedimiento que fallaría en detectar solo el 4.8% de los pacientes con F3 Y 0.6% de los pacientes con cirrosis. Si la biopsia se hubiera realizado solo en los pacientes con scores entre 7.9 y 9.6 kPa, solo 16% la hubiera requerido. (19)

Tratamiento

No se dispone de un tratamiento farmacológico o quirúrgico que muestre beneficio para la reducción de fibrosis. Los únicos estudios controlados han demostrado un efecto marginal en comparación con placebo. Existen retos en el diseño y la ejecución de ensayos clínicos sobre HGNA.

Al ser el componente hepático del síndrome metabólico y el tratamiento inicial de todas las formas de HGNA debe estar dirigido a mejorar las comorbilidades como obesidad central, dislipidemia y diabetes. Por lo tanto fuera de los cambios del estilo de vida las demás estrategias terapéuticas son consideradas experimentales. (10)

Hiperuricemia

Metabolismo del ácido úrico

El ácido úrico es el producto terminal del metabolismo de las purinas, por lo tanto depende directamente de la producción intrínseca y de la ingesta de purinas. El balance entre la producción y la excreción determinan su nivel. (27)

Los uratos son la forma ionizada del ácido úrico, predominan en el plasma, líquido extracelular y líquido sinovial, el 98% se encuentra como urato monosódico a un pH de 7.4. El plasma se satura con urato monosódico a una concentración de 6.8 mg/100 ml) a 37° C. A concentraciones superiores existe la posibilidad de precipitación de cristales de urato. (28)

Las bases de purinas son capturadas por el hígado y convertidas en xantinas. La generación de ácido úrico por xantina ocurre vía hipoxantina por la acción de la xantina oxidasa. La síntesis de los nucleótidos de purina y su degradación tiene lugar en todos los tejidos, sin embargo el urato sólo se sintetiza en los tejidos que contienen xantinooxidasa, sobre todo en hígado e intestino delgado. (29)

Los niveles normales se encuentran entre 4 y 6 mg/dl. Los niños presentan concentraciones entre 3 y 4 mg/100 ml. La concentración aumenta durante la

pubertad en los hombres y en las mujeres permanece baja hasta la menopausia, posterior a esto las concentraciones se elevan hasta el nivel de los hombres. Los niveles de ácido úrico en hombres y mujeres adultos son de 6.8- 6 mg/100 ml respectivamente. Los individuos con niveles elevados de ácido úrico crean depósitos ocultos o en forma de masas (tofós). (27)

En condiciones normales la eliminación renal constituye el 75% y el resto lo hace a través del intestino. El 10 % del urato filtrado por el glomérulo se excreta por la orina en forma de ácido úrico, el 90 % se reabsorbe a la circulación. Los riñones eliminan el ácido úrico del plasma a través de transportadores específicos de aniones orgánicos que incluyen el transportador de urato 1 (URAT1) y el transportador de ácido úrico humano (hUAT), éstos transportan urato al interior de las células tubulares desde el lado apical al interior del túbulo. Una vez dentro de las células, el urato debe pasar al lado basolateral del conducto interior controlado por el portador hUAT que depende de voltaje. (28)

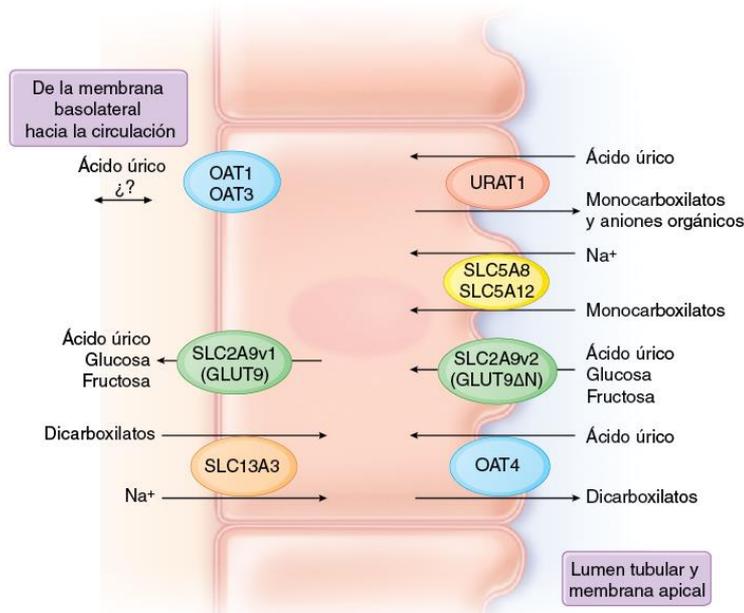


Figura 1: Reabsorción del ácido úrico. La mayor parte de los compuestos uricosúricos inhiben el URAT1 en la región apical, así como el OAT1, OAT3 y GLUT9 en la membrana basolateral. Imagen tomada de Harrison's principles of internal medicine 18 ed. (28)

Definición de hiperuricemia

Se puede definir como una concentración plasmática o sérica de urato mayor a 6.8 mg/100 ml. (27)

Causas de hiperuricemia

Es primaria o secundaria dependiendo de si la causa es innata o el resultado de un trastorno adquirido.

Síntesis de urato aumentada (10% de las causas):

- Hiperuricemia por aumento del catabolismo de purinas, lo cual se observa en situaciones de alto recambio celular como enfermedades

mieloproliferativas y linfoproliferativas, mieloma y otros tumores, en especial si se tratan con quimioterapia. También se observa en hemólisis, policitemia vera, psoriasis y enfermedad de Paget.

- La dieta del humano es pobre en purinas, la producción de ácido úrico depende de la ingesta, sin embargo una dieta rica en purinas solo es responsable de un aumento de 1- 2 mg/dl de AU. Por lo que la dieta tiene un papel menos importante en el aumento de AU.
- Defectos hereditarios enzimáticos: aumento de la actividad de fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPP), trastorno ligado al cromosoma X. el aumento de la actividad incrementa la síntesis de PRPP y acelera la biosíntesis de novo. Existe sobreproducción de purinas, hiperuricemia e hiperaciduria por lo que presentan cálculos y gota antes de los 20 años
- Déficit de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT). Trastorno ligado al cromosoma X. El déficit puede ser completo o parcial, el primer caso se conoce como síndrome de Lesch- Nyhan y se manifiesta por hiperuricemia, hiperaciduria, cálculos de ácido úrico y gota por sobreproducción de uratos, se acompaña de automutilación, coreatetosis y trastornos neurológicos. El déficit parcial de HPRT se conoce como síndrome de Kelley- Seegmiller, se caracteriza por gota y cálculos renales. (28)

Excreción disminuida de ácido úrico (90 % de las causas). Puede deberse a un aumento de la absorción de uratos o una disminución de la secreción, o a la disminución de la filtración.

- El aumento de la absorción ocurre en situaciones de disminución del volumen extracelular (diuréticos, diabetes insípida).
- La reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal es competitiva con ácidos orgánicos y puede ser inhibida por ácido oxálico, ácido láctico y cuerpos cetónicos. Por lo que en situación metabólicas con alta producción de dichos ácidos se acompaña de hipoexcreción de ácido úrico por la orina.
- Otras causas de disminución de la excreción es la insuficiencia renal, enfermedad renal poliquística, diabetes insípida, sarcoidosis, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo.

Fármacos que disminuyen la excreción: salicilatos, diuréticos, etambutol, pirazinamida, ciclosporina A, ácido nicotínico, levodopa. (28) (29)

Mecanismos combinados

- Déficit de glucosa 6 fosfatasa, déficit de fructosa 1 fosfato aldolasa que se presenta como intolerancia a la fructosa, hiperuricemia por aumento de la síntesis y disminución de la secreción tubular.

Alcohol: por aumento de la síntesis de uratos y puede causar hiperlactacidemia que bloquea la secreción de ácido úrico. (28)

Papel del ácido úrico en el metabolismo

Se han postulado tanto factores protectores como deletéreos del papel que ejerce el ácido úrico en el humano.

Hiperuricemia como factor protector

Se desconoce si el AU es un factor causal o protector antioxidante contra el estrés oxidativo. Mientras que elevaciones crónicas se asocian a incremento del riesgo cardiovascular, las elevaciones agudas parecen ser protectoras. (29)

El ácido úrico suprime la acumulación de especies reactivas de oxígeno y la peroxidación lipídica, así mismo estabiliza la homeostasis del calcio y la preservación de la función mitocondrial. (30)

El AU estabiliza la actividad de la vitamina C y E. (31)

La actividad antioxidante también se ha visto en el sistema nervioso central donde se le ha conferido un rol de protección en enfermedades como esclerosis múltiple y enfermedades neurodegenerativas. Altas concentraciones se asocian con bajo riesgo de desarrollo de enfermedad de Parkinson. (32)

Ácido úrico y su relación con síndrome metabólico

De acuerdo al NHANES (Third National Health and Nutrition Examination Survey), 62.8% de los individuos con gota tienen síndrome metabólico comparado con un 25.4% de los que no lo padecen. (33)

Los niveles plasmáticos de AU frecuentemente están elevados en los sujetos con síndrome metabólico. Onat et al estimó cuantitativamente el riesgo de la concentración de AU con la presencia de síndrome metabólico en una población de ancianos y observó que por cada incremento en una desviación estándar de los niveles de ácido úrico existía un incremento del 35% en la presencia de síndrome metabólico, después de ajustarlo para edad, tabaquismo, consumo del alcohol, colesterol total, uso de diuréticos y niveles

de proteína C reactiva. Se observó una asociación menor con el perímetro de cintura. (34)

En los pacientes con síndrome metabólico es común encontrar hiperuricemia. A menor depuración de ácido úrico, mayor concentración sérica del mismo y mayor resistencia a la insulina, esto último por inhibición del óxido nítrico que es esencial para la absorción de glucosa estimulada por insulina. En un metaanálisis reciente se sugieren asociaciones causales y no causales entre los niveles de ácido úrico y el desarrollo de diabetes tipo 2, de forma que el ácido úrico se puede considerar un predictor independiente para el desarrollo de diabetes tipo 2. (35,36)

Recientemente en un estudio de 3518 sujetos se mostró asociación entre ácido úrico y niveles incrementados de PCR, incremento del ratio triglicéridos y HDL, así como esteatosis hepática, independiente del síndrome metabólico y obesidad.

En una cohorte longitudinal de hombres en China se encontró que los niveles de ácido úrico pueden ser un factor de riesgo independiente para obesidad, hipertensión y dislipidemia, sin embargo un factor protector para hiperglucemia. (37)

Los niveles elevados de ácido úrico junto con el incremento de los niveles de enzimas hepáticas, gamma glutamil transferasa (GGT) y alanin aminotransferasa (ALT), se asocian con el desarrollo de síndrome metabólico. La elevación de la concentración de RBP-4 se ha asociado con el incremento de la grasa visceral y contribuye directamente con la resistencia a la insulina

hepática a través del aumento de la producción de glucosa a nivel hepático.

Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. (38)

Algunos estudios han mostrado la relación de las concentraciones altas de triglicéridos con hiperuricemia, ya que durante la síntesis de triglicéridos existe mayor necesidad por NADPH. (39, 40)

La síntesis de ácidos grasos en el hígado está asociada con la producción de novo de purinas, acelerando la producción de AU. (41) Así mismo se ha observado una correlación negativa entre los niveles de colesterol HDL y AU, el mecanismo probable de esta asociación es la relación entre la disminución del HDL y la resistencia a la insulina. (42) Sin embargo al ajustar para otros componentes del síndrome metabólico la relación entre AU y HDL se pierde. (43)

La obesidad visceral está asociada a niveles elevados de ácido úrico, los cuales disminuyen al reducir el peso corporal. Una posible explicación para la asociación entre circunferencia de cintura e hiperuricemia es la relación independiente de las concentraciones de AU y los niveles de leptina que se producen en el tejido adiposo, lo que sugiere que esta podría ser un factor que ayude al incremento del AU en personas obesas. Otra posibilidad es el rol de la hiperinsulinemia en incrementar la absorción de AU en los túbulos renales, debida a la resistencia a insulina y a la adiposidad visceral. (39)

En algunos estudios se ha reportado al ácido úrico como un factor para la elevación de la presión arterial y en otros se muestra a la hipertensión como un factor de riesgo para hiperuricemia. El AU inhibe la biodisponibilidad del óxido nítrico, que es un vasodilatador y por otro lado la hipertensión incrementa

la resistencia vascular renal, que conlleva a una reducción en el flujo de sangre cortical, disminución en la llegada de AU a los sitios de secreción y por lo tanto disminución en su excreción. (44, 29)

Ácido úrico y riesgo cardiovascular

La asociación entre el ácido úrico y la enfermedad cardiovascular se conoce desde el siglo pasado, después de la descripción de la asociación entre gota, hipertensión, obesidad y enfermedad cardiovascular. Ahora se sabe que no solo los individuos con gota sino aquellos con niveles elevados de ácido úrico tienen asociación con todas las patologías mencionadas.

Se ha encontrado una asociación independiente entre el AU y marcadores inflamatorios como leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva, interleucina y factor de necrosis tumoral. (45)

En un estudio de 559 individuos brasileños sin diagnóstico de enfermedad coronaria, con niveles de ácido úrico elevados (>7.1 mg/dl) fue asociado de forma independiente a calcificación arterial coronaria, medida por tomografía computada (TAC), que es un marcador de aterosclerosis. (46) Sin embargo en un estudio en población no hispana del Genetic Epidemiology network of Arteriopathy (GENOA), el AU se asoció a la presencia y severidad de calcificación arterial coronaria ajustado para edad y género, pero no fue así al ajustarse a los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. (47)

En un estudio se encontró que el grosor de la íntima media estaba incrementado en pacientes con hipertensión independiente de hiperuricemia cuando se comparaba con sujetos control. Sin embargo los sujetos que

presentaron hipertensión e hiperuricemia tenían incremento en el grosor de la íntima media comparado con aquellos que tenían niveles normales de AU. (48)

En el estudio MONICA que incluyó 1044 hombres, los niveles de AU aumentados fueron un factor independiente para todas las causas de muerte (riesgo relativo 2.8, IC 1.6-5) y mortalidad cardiovascular (hazard ratio 2.2, IC 1-4.8). En el estudio LIFE (losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) por cada 0.16 mg/dl de elevación de la concentración de AU (ajustado para el score de riesgo de Framingham) tenía un riesgo relativo de 1.013, IC 1-1.025: $p= 0.0457$ de eventos cardiovasculares en mujeres. Los datos de NHANES I (National Health and Nutrition Study) sugieren que por cada incremento de 1.01 mg/dl de la concentración de AU, existe un incremento del 48% del riesgo de enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémico en la mujer. En el estudio Rotterdam después de un seguimiento de 8.4 años se observó que los niveles elevados de AU se asociaban a un incremento del riesgo de infarto del miocardio y EVC, después del ajuste para edad y sexo, los riesgos relativos fueron los siguientes, para enfermedad cardiovascular 1.87 (1.12-3.13), para infarto del miocardio 1.57 (1.11-2.22), para EVC isquémico 1.77 (1.10-2.83) y para EVC hemorrágico 1.68 (0.68-4.15). las asociaciones fueron más fuertes en personas sin hipertensión que en las que si tenían este diagnóstico. En el estudio MRFIT (multiple risk Factors) realizado en 12,866 hombres que se siguieron por 6.5 años, se mostró una relación independiente entre hiperuricemia y el riesgo de infarto del miocardio, con un riesgo relativo de 1.11 (IC 95% 1.08-1.15; $p<0.001$), ajustado para consumo del alcohol, uso de diuréticos, diabetes, obesidad y la presencia de síndrome metabólico. (49)

En un meta-análisis reciente se concluyó que la hiperuricemia incrementa levemente el riesgo de EVC y mortalidad por este. (50)

La asociación de hiperuricemia con hígado graso no alcohólico

Debido a la relación de hiperuricemia con resistencia a la insulina, obesidad central y homeostasis de la glucosa se ha especulado sobre la relación de los niveles de AU con el HGNA.

A pesar de que el HGNA es una manifestación del síndrome metabólico y como se estableció anteriormente, los niveles altos de AU están relacionados con el síndrome metabólico, es un tema de controversia si el AU está directamente relacionado con el desarrollo de HGNA o sólo es un epifenómeno. Se ha observado en estudios previos la relación del incremento de los niveles de AU y el diagnóstico de HGNA por medio de ultrasonido. (51, 52, 53, 54)

En estudios prospectivos se ha observado que el nivel sérico de ácido úrico es un predictor independiente para el desarrollo de esteatosis hepática diagnosticada por ultrasonido. (55, 56, 57)

El estudio más grande hasta el momento es el de Afzali y colaboradores que utilizaron los datos de la cohorte de NHANES y determinaron la asociación positiva de valores elevados de ácido úrico basales con el desarrollo de cirrosis, muerte o elevación de enzimas hepáticas como marcadores de necroinflamación, demostrando que los niveles altos de AU se asocian a HGNA con un riesgo relativo de 1.29. (58)

En un estudio reciente en 166 individuos con HGNA diagnosticados por biopsia, se determinó que la hiperuricemia se asocia de forma independiente con la severidad del daño hepático evaluada por histología. (59)

Debido a que solo contamos con estudios observacionales, no se ha podido establecer si la hiperuricemia es un factor causal o un marcador de fibrosis.

Debido a las asociaciones anteriores se ha investigado cual podría el mecanismo por el que el ácido úrico produce esteatosis hepática y probablemente fibrosis. Se ha vinculado al aumento de la obesidad, diabetes e HGNA con el incremento del consumo de azúcares principalmente sucrosa y fructosa. Un componente importante de los azúcares añadidos es la fructosa. La fructosa es diferente a la glucosa en su capacidad para inducir características del síndrome metabólico como la resistencia a la insulina, hígado graso, dislipidemia y acumulación de grasa intraabdominal). Una de las diferencias entre la glucosa y la fructosa es al inicio del metabolismo ya que la fructosa se metaboliza en el hígado a través de la fructokinasa (ketoheksokinasa, KHK), que utiliza ATP para fosforilar a la fructosa a fructosa-1- fosfato. A diferencia de otras hexokinasa que fosforilan a la glucosa y tienen un sistema de retroalimentación negativa para prevenir la fosforilación excesiva, la KHK fosforila a la fructosa rápidamente y esto deriva en depleción de fosforo. Los niveles de fosforo intracelular bajos resultan en la activación de AMP deaminasa que convierte el AMP en IMP (inosina) y eventualmente a ácido úrico, este último se eleva en el interior de las células y posteriormente se va a la circulación. En resumen la fructosa es diferente a la glucosa en su capacidad para depletar potasio, ATP y elevación de ácido úrico dentro de la

célula. El AU intracelular produce efectos inflamatorios y estrés oxidativo en células vasculares y adipocitos. (60)

La exposición a fructosa eleva la expresión de KHK en los hepatocitos de animales y en humanos con lo que sensibiliza a las células a efectos metabólicos y lipogénicos. Se ha demostrado que el AU estimula el incremento de KHK en respuesta a fructosa y que el bloqueo de la producción de AU por inhibidores de xantina oxidasa resulta en disminución de los niveles de KHK, lo que disminuye los efectos lipogénicos de la fructosa. (61)

La mayoría de los mamíferos tiene niveles de ácido úrico entre 0.5 y 2 mg/dl. En contraste los humanos y otros primates tenemos niveles más elevados entre 4 y 6 mg/dl, la base bioquímica de esto ha sido bien descrita, durante la era del mioceno (hace 10 a 25 millones de años), las mutaciones en varios primates y algunas especies de monos resultó en la inactivación del gen de la uricasa, que codifica para la enzima que degrada el ácido úrico a ácido alantoico. La uricasa sufrió múltiples mutaciones independientes con pérdida de la función, lo que hace pensar que este aumento en la generación de ácido úrico confería un beneficio en la supervivencia. (27) En esa era los homínidos en Europa se enfrentaban a escasez de alimentos en las temporadas de invierno por lo que se postula que esta mutación pudo darles ventajas al amplificar la habilidad de la fructosa de incrementar las reservas de grasa. (60)

III. JUSTIFICACIÓN

El hígado graso se considera la manifestación hepática de resistencia a la insulina y por lo tanto tiene una fuerte asociación a síndrome metabólico, obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia e hipertensión.

Se ha encontrado asociación de los niveles de ácido úrico con enfermedades cardiovasculares, hipertensión, enfermedad renal y síndrome metabólico. Por lo tanto se cree que podría estar involucrado en la patogénesis de estos desórdenes.

Dada la relación que tiene la hiperuricemia con enfermedades metabólicas se estudio su asociación con el hígado graso, encontrándose en múltiples estudios que los niveles elevados de AU se relacionan de forma independiente con la presencia de esteatosis hepática. Así mismo se demostró en un estudio con población americana la presencia de daño hepático asociada a niveles altos de ácido úrico en pacientes con diagnóstico de HGNA. No se cuenta con estudios en población mexicana con diagnóstico de HGNA que evalúen la asociación de los niveles de ácido úrico con la presencia de fibrosis.

IV. PREGUNTA DE TRABAJO

¿La hiperuricemia es un factor independiente para la presencia de fibrosis en los pacientes con HGNA?

V. HIPÓTESIS

Hipótesis nula: En pacientes con hígado graso no alcohólico, la hiperuricemia no es un factor de riesgo independiente para la presencia de fibrosis valorada por métodos no invasivos.

Hipótesis alterna: En pacientes con hígado graso no alcohólico, la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para la presencia de fibrosis valorada por métodos no invasivos.

VI. OBJETIVOS

Objetivo primario

Determinar si los niveles elevados de ácido úrico se asocian a la presencia de fibrosis en pacientes con HGNA

Objetivo secundario

1. Determinar si el antecedente de hiperuricemia o gota se relaciona con la presencia de fibrosis en pacientes con HGNA
2. Determinar si los niveles elevados de ácido úrico se relacionan con la presencia de síndrome metabólico
3. Determinar si el antecedente de hiperuricemia o gota se relaciona con la presencia de síndrome metabólico

VII. VARIABLES

Variables dependientes: grado de fibrosis evaluado por NAFLD score y por fibroscan, criterios de síndrome metabólico (ATP III e IDF)

Variables independientes: Edad, género, tabaquismo, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, niveles de ácido úrico, pruebas de función hepática, perfil de lípidos, glucosa, plaquetas, antecedente de hiperuricemia, gota, prediabetes, diabetes, hipertensión arterial sistémica, enfermedades cardiovasculares, dislipidemia.

VII. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de casos y controles; anidado en un ensayo clínico aleatorizado (NCT01874249).

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de estudio: sujetos que acudieron a valoración preventiva en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) de la Fundación Clínica Médica Sur, a los cuales se les realizó toma de muestras de laboratorio, interrogatorio de antecedentes, registro de índice de masa corporal y ultrasonido de abdomen superior, como parte del protocolo de revisión. En un subgrupo de 144 pacientes representativos de la población se realizó fibroscan. Esto se realizó en un periodo comprendido entre enero del 2012 a marzo del 2013.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años que acudieron al CIDyT, con cualquier grado de esteatosis hepática no alcohólica, que acepten participar en el estudio, el diagnóstico de esteatosis se basara en hallazgo ultrasonográfico y por historia de consumo menor de 21 copas de

alcohol a la semana en los hombres y menos de 14 copas de alcohol a la semana en las mujeres.

- Pacientes a los cuales se les realizó evaluación clínica completa, antropométrica y bioquímica completa.

Criterios de exclusión

- Se excluirán pacientes menores de 18 años y mayores de 75 años
- Consumo de alcohol >21 copas en el hombre por semana y > 14 copas en las mujeres por semana
- Otras causas de hepatopatías crónicas: hepatitis C, hepatitis B, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de α 1-antitripsina, enfermedad autoinmune del hígado.
- Infección por el virus de inmunodeficiencia humana
- Tratamiento previo con fármacos inductores de esteatosis (evaluado por la entrevista): tamoxifeno, metotrexate, amiodarona, diltiazem o antirretrovirales.
- Transfusiones previas al año de 1990
- Pacientes que no se realice el estudio correspondiente, así como también aquellos que no cuenten con los datos necesarios para realizarles marcadores séricos o extravío de resultados.

Pacientes: A todos los pacientes incluidos en el protocolo se les diagnosticó esteatosis hepática por método de ultrasonido.

- a) Valoración clínica: a todos los pacientes se les realizó historia clínica completa con interrogatorio y exploración física por un médico internista. Se recolectaron variables demográficas; edad, género; historia de diabetes, hipertensión arterial sistémica, hiperuricemia y gota; consumo de medicamentos, consumo de alcohol, tabaquismo. Se realizó toma de signos vitales y exploración física
- b) Valoración antropométrica: se midió peso en kilogramos, talla en centímetros, perímetro de cintura y perímetro de cadera en centímetros por parte de una enfermera calificada y se calculó índice cintura cadera (ICC) dividiendo el resultado obtenido del perímetro de cintura entre el perímetro de la cadera. El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo con la siguiente fórmula, $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$. Considerando sobrepeso con un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y obesidad con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- c) Estudios de laboratorio: a todos los pacientes se les tomaron muestras de sangre en ayuno las cuales incluían biometría hemática completa, química sanguínea la cual incluye glucosa, ácido úrico, perfil de lípidos y pruebas de función hepática. Fueron medidos con técnicas de laboratorio de rutina mediante técnica calorimetría y enzimática.
- d) Hiperuricemia: se definió cuando el ácido úrico en hombres era $>7 \text{ mg/dl}$ y en mujeres $>6 \text{ mg/dl}$.
- e) Fibrosis: se definió de acuerdo a dos métodos no invasivos
- a. Se invitó a todos los pacientes a realizarse Fibroscan y lo aceptaron 144. Se clasificó en F0-F1 sin fibrosis y $\geq F2$ fibrosis moderada - severa

- b. Se realizó NAFLD score en todos los pacientes: se tomaron en cuenta los valores de corte validados. Un límite bajo < -1.455 , límite alto > 0.676
- f) Síndrome metabólico. Se definió SM de acuerdo a los criterios de acuerdo al panel de tratamiento de adultos III (ATP III) y a la Federación Internacional de Diabetes (IDF):
 - a. ATP III: presencia de tres o más criterios
 - i. Obesidad abdominal: circunferencia de cintura >102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres
 - ii. Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
 - iii. Colesterol HDL <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres
 - iv. Hipertensión arterial $\geq 130/85$, o uso de medicamentos previos
 - v. Glucosa de ayuno ≥ 100 mg/dl.
 - b. IDF: obesidad central definido como circunferencia de cintura ≥ 94 cm para hombres y ≥ 80 cm para mujeres, más dos de los siguientes 4 criterios:
 - i. Triglicéridos: ≥ 150 mg/dL o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica
 - ii. Colesterol HDL: < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica

- iii. Tensión arterial (TA) elevada: TA sistólica ≥ 130 o TA diastólica ≥ 85 mm Hg, o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada
- iv. Glucosa plasmática en ayunas elevada ≥ 100 mg/dL o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada.

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado y se les informó el resultado de las pruebas realizadas, ultrasonido, NAFLD Score y Fibroscan. Los resultados fueron enviados por correo electrónico, aun cuando estos no fueron evaluables (Fibroscan y NAFLD Score indeterminado). Aquellos pacientes con resultados discordantes, se informó acerca de los resultados obtenidos, así como la eficacia diagnóstica de cada una de las pruebas.

Tamaño de la muestra: Es un estudio de casos y controles anidado en un ensayo clínico aleatorizado, por lo que incluyeron todos los pacientes incluidos hasta marzo del 2013.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron utilizando medias y desviación estándar. La comparación de medias se realizó mediante la prueba de T de Student. Las variables categóricas se describen con números y porcentajes, se compararon mediante la prueba exacta de Fisher. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

X. RESULTADOS

Las características basales de la población se muestran en la tabla 1. Se incluyeron un total de 386 pacientes con HGNA, con una edad media de 48 años. Se encontró predominio del sexo masculino 76.2%. La mayor parte de la población se encontraba en sobrepeso, sin embargo casi la mitad se encontró en obesidad. El 7% de los pacientes tenía diagnóstico de diabetes y el 9.8% de prediabetes, sin embargo la media de glucosa en ayuno fue de 103 ± 26 mg/dL, encontrándose en el rango de glucosa alterada de ayuno. El 21% tenía diagnóstico de hipertensión arterial sistémica y 37% de dislipidemia.

En cuanto al ácido úrico, el 7.7% de los pacientes tenía diagnóstico previo de hiperuricemia sin embargo en este estudio se encontraron 118 pacientes (30.5%) con hiperuricemia y la media de ácido úrico fue de 6.22 ± 1.36 mg/dl.

Usando el NAFLD score en el total de la población se encontró que la gran parte de los pacientes no tenía fibrosis, encontrándose 240 (62.2%) en el límite bajo y solo en 7 pacientes el 1.8% se diagnosticó fibrosis. Por el método de fibroscan realizado en 144 pacientes se encontraron los mismos resultados, con ausencia de fibrosis (F0-F1) 126 (87.5%) y con fibrosis avanzada 18 pacientes (12.5%).

Tabla 1

Características demográficas, bioquímicas, metabólicas y de elastografía de 386 pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (NASH)

Variable	NASH (n=386)
Edad media (años)	48.69 ± 7.88
Género masculino	294 (76,2%)
Género femenino	92 (23.8%)
Índice de masa corporal (kg/ m ²)	29.83 ±3.61
<25	14 (3.6%)
25-29.9	204 (52.8%)
≥30	168 (43.5%)
Circunferencia de cintura (cm)	102.79 ± 10.48
Índice cintura cadera	0.96 ± 0.86
Alanin aminotransferasa	36.92 ± 21.02
Fosfatasa alcalina	71.74 ± 21.87
Plaquetas (10 ³ mm ³)	226.39 ± 71.01
Colesterol (mg/dl)	206.74 ±41.74
Colesterol HDL (mg/dl)	42.64 ± 9.88
Triglicéridos (mg/dl)	198.74 ±113.88
Glucosa (mg/dl)	103.45 ± 26.39
Diabetes tipo 2	27 (7%)
Prediabetes	38 (9.8%)
Hipertensión arterial sistémica	81 (21%)
Enfermedades cardiovasculares	18 (4.7%)
Dislipidemia	143 (37%)

Síndrome metabólico IDF	245 (63.5%)
Síndrome metabólico ATP3	190 (49.2%)
Ácido úrico (mg/dl)	6.22 ± 1.36
Hiperuricemia	118 (30.5%)
Historia de hiperuricemia	30 (7.77%)
NAFLD score	
1	240 (62.2%)
2	139 (36%)
3	7 (1.8%)
Grado de fibrosis por fibroscan	144 (100%)
F0- F1	126 (87.5%)
≥F2	18 (12.5%)

En la tabla 2 se comparan los pacientes que tuvieron hiperuricemia contra los que presentaron valores normales por laboratorio y se observó que de la población con hiperuricemia la mayoría eran hombres el 92.5%, contaban con índices de masa corporal significativamente mayores (29 ± 2.46 vs 30.92 kg/m²; no hiperuricemia e hiperuricemia respectivamente; P= 0.0001), mayores niveles de ALT (34 ± 18 vs. 42 ± 26 U/L; no hiperuricemia e hiperuricemia respectivamente; P=0.0005), menores niveles de plaquetas (331 ± 79.55 vs 215 ± 44.36 μ l; no hiperuricemia, hiperuricemia respectivamente; P= 0.0406), menores cifras de colesterol HDL (44 ± 9.99 , 40 ± 9.18 mg/dl; no hiperuricemia, hiperuricemia; P= 0.0009), tendencia a tener cifras más elevadas de triglicéridos en el grupo de hiperuricemia (191.4 ± 113.54 vs 215.39 ± 113.38 mg/dl; P= 0.0565). Así mismo hubo una mayor presencia de síndrome

metabólico evaluada por los dos criterios (APT III e IDF) en el grupo de hiperuricemia en comparación con el grupo de valores normales de AU y esto fue significativo, se observó que hasta el 82.2% de los pacientes con niveles elevados de AU lo presentan. No se encontraron diferencias en el diagnóstico de fibrosis por cualquiera de los dos métodos para ambos grupos, al evaluarlos con NAFLD score límite alto los pacientes sin hiperuricemia fueron 6 (2.2%) y en hiperuricemia 1 (0.8%). Al determinarlo por fibroscan $\geq F2$ en el grupo sin hiperuricemia fueron 8 (16.8%) y en hiperuricemia 10 (10.3%).

Tabla 2

Análisis de de los factores de riesgo asociados con hiperuricemia en 386 pacientes con esteatosis hepática no alcohólica

Variable	No hiperuricemia n=268	Hiperuricemia n=118	P
Edad media (años)	48.75 \pm 8.01	48.57 \pm 7.62	0.8366
Género			
Hombre	185 (69%)	109 (92.5%)	0.0001
Mujer	83 (31%)	9 (7.6%)	0.0001
IMC (kg/m ²)	29.36 \pm 2.46	30.92 \pm 2.78	0.0001
Circunferencia de cintura (cm)	100.8 \pm 10.27	107.31 \pm 9.54	0.0001
Índice cintura cadera	0.94 \pm 0.08	0.99 \pm 0.67	0.2292
Alanin aminotransferasa U/l	34.45 \pm 17.87	42.51 \pm 26.08	0.0005
Fosfatasa alcalina	71.39 \pm 23.01	72.54 \pm 19.08	0.6346
Plaquetas (10 ³ mm ³)	331.3 \pm 79.55	215.25 \pm 44.36	0.0406

Colesterol (mg/dl)	207.53 ± 42.99	204.94 ±38.88	0.5751
Colesterol HDL (mg/dl)	43.75 ± 9.99	40.13 ± 9.18	0.0009
Triglicéridos (mg/dl)	191.4 ± 113.54	215.39 113.38	± 0.0565
Glucosa (mg/dl)	103.82 ± 29.51	102.61 17.41	± 0.6787
Diabetes tipo 2	18 (6.7%)	9 (7.6)	0.8288
Prediabetes	25 (9.3%)	13 (11%)	0.5839
Hipertensión arterial sistémica	53 (19.8%)	28 (23.7%)	0.4162
Enfermedades cardiovasculares	15 (5.6%)	2 (1.7%)	0.1078
Hipercolesterolemia	30 (11.2%)	11 (9.3%)	0.7203
Hipertrigliceridemia	29 (10.9%)	12 (11%)	1
Síndrome metabólico IDF	148 (55.2%)	97 (82.2%)	0.0001
Síndrome metabólico ATP3	116 (43.3%)	74 (62.7%)	0.0006
NAFLD score			
Alto	6 (2.2%)	1 (0.8%)	0.676
Bajo	172 (64.2%)	68 (57.6%)	
Elastografía			
F0-F1	40 (83.3%)	86 (89.6%)	0.296
≥F2	8 (16.8%)	10 (10.3%)	

En la tabla 3 se comparan los pacientes que tenían diagnóstico previo de hiperuricemia contra los que no lo tenían y solo se encontró que los pacientes diagnosticados previamente con hiperuricemia tenían también mayor diagnóstico previo de hipertrigliceridemia un 23% vs 9%, P=0.0325. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros comparados, tampoco en la presencia de síndrome metabólico y en el diagnóstico de fibrosis.

Tabla 3

Análisis de de los factores de riesgo asociados con hiperuricemia en 386 pacientes con esteatosis hepática no alcohólica

Variable	No hiperuricemia n=356	Hiperuricemia n=30	Valor de p
Edad media (años)	48.59 ±7.77	49.9 ±9.163	0.3830
Género			
Hombre	267 (75%)	27 (90%)	0.074
Mujer	89 (25%)	3 (10%)	0.074
IMC (kg/m2)	29.82 ± 3.64	30 ± 3.22	0.7937
Circunferencia de cintura (cm)	102.6 ± 10.53	105 ± 9.79	0.2291
Índice cintura cadera	0.95 ± 0.088	0.9834 ± 0.058	0.1468
Alanin aminotransferasa	37.24 ± 21.69	33.06 ± 11.48	0.2957
Fosfatasa alcalina	72.19 ± 22.24	66.43 ± 16.23	0.1662
Plaquetas (10 ³ mm ³)	227.74 ± 72.82	210.43 ± 41.62	0.2001

Colesterol (mg/dl)	206.74 ± 42.33	206.73 ± 34.6	0.9988
Colesterol HDL (mg/dl)	42.57 ± 9.9	43.53 ± 9.74	0.6101
Triglicéridos (mg/dl)	196.49 ± 113.04	225.5 ± 122.32	0.1806
Glucosa (mg/dl)	103.18 ± 26.62	106.66 ± 23.54	0.4879
Diabetes tipo 2	24 (6.7%)	3 (10%)	0.4549
Prediabetes	34 (9.6)	4 (13.3%)	0.5193
Hipertensión arterial sistémica	245 (69%)	42 (12%)	0.1496
Enfermedades cardiovasculares	16 (4.5%)	1 (3.3%)	1
Hipercolesterolemia	37 (10.4%)	4 (13.3%)	0.5436
Hipertrigliceridemia	35 (9.8%)	7 (23.3%)	0.0325
Síndrome metabólico IDF	222 (62.4%)	23 (76.6%)	0.1660
Síndrome metabólico ATP3	172 (48.3%)	18 (60%)	0.2570
NAFLD score			
Alto	7 (2%)	0	1
Bajo	219 (61.5%)	21 (70%)	
Elastografía			
F0-F1	115	11	0.679
≥F2	17	2	

XI DISCUSIÓN

En este estudio de 386 pacientes con diagnóstico de HGNA, en su mayoría con sobrepeso u obesidad y con una alta prevalencia de síndrome metabólico, encontramos que la hiperuricemia no se relaciona con fibrosis determinada por métodos no invasivos. Se encontraron asociaciones previamente establecidas como el incremento de la prevalencia de síndrome metabólico y de sus componentes a mayores niveles de ácido úrico.

Es el primer estudio en evaluar la asociación de los niveles de ácido úrico con la presencia de fibrosis valorada con métodos no invasivos como el fibroscan y el NAFLD score y replica los resultados de reportes previos donde no se encuentra asociación de ácido úrico con fibrosis.

Los datos de la literatura muestran que los niveles elevados de ácido úrico tienen relación con el síndrome metabólico y sus componentes y esto se replica en este estudio.

En un estudio en China se reportó que 8925 empleados de una compañía química, los niveles de ácido úrico se asociaron a HGNA diagnosticado por US después de ajustarse a confusores. (52) En un estudio italiano con 60 pacientes con HGNA por US tuvieron niveles más elevados de AU que el grupo control, ajustado a la insulina sérica. (62) Estos estudios sugirieron que la hiperuricemia podía estar relacionada con el HGNA y esto era esperado debido a que como se mencionó previamente la hiperuricemia se asocia a muchos de los factores de riesgo para HGNA como obesidad, resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. Es por esto que cobran interés los niveles de AU en la presencia de esteatosis hepática y se desarrollan múltiples

estudios donde se observa que existe relación entre los niveles de AU y la presencia de HGNA por ultrasonido. Más tarde se realizan estudios prospectivos donde se relaciona al ácido úrico como un predictor independiente de esteatosis hepática. (55, 56, 57)

En estudios previos se busco determinar si la hiperuricemia tiene un papel directo en la causa de necroinflamación y cirrosis o si es solo un marcador para un perfil metabólico adverso que llevará al desarrollo de HGNA o si promueve la progresión de daño hepático preexistente. En los estudios que se han realizado hasta el momento al ser de tipo retrospectivo no se podría distinguir entre alguna de estas posibilidades por lo que se especularía si es un marcador o un factor causal.

A pesar de que este estudio no tenía el objetivo de determinar si los niveles de ácido úrico se relacionan a la presencia de HGNA, encontramos que un gran porcentaje de los pacientes tiene hiperuricemia (30.5%) que apoya los reportes previos. Sin embargo con los resultados obtenidos en este estudio no podemos confirmar que los niveles de ácido úrico se relacionen con fibrosis, aunque si se tratara solo de un marcador como se ha expuesto previamente podríamos estar observando un espectro temprano de la enfermedad. Así mismo no podemos afirmar que aquellos pacientes que se encuentran en estadios intermedios de fibrosis no presentan ya algún tipo de daño hepático, como se demostró en el estudio de Petta y colaboradores donde encontraron más inflamación lobular, mayor degeneración balonoide de los hepatocitos, mayor puntuación de NAS y mayores grados de esteatosis en los pacientes con hiperuricemia, sin encontrar diferencias en la presencia de fibrosis.

Los datos obtenidos de este estudio junto con los registrados por Petta y colaboradores se apoyan para descartar la relación entre niveles altos de ácido úrico y fibrosis. Es de notar que estos datos contrastan con los encontrados por Afzali y colaboradores, que en su estudio de una gran cohorte de pacientes americanos mostró como los niveles altos de ácido úrico se asociaban con un aumento del riesgo de hospitalizaciones o muerte relacionadas a cirrosis, sin embargo este estudio cuenta con importantes limitaciones, ya que al ser una cohorte de tipo retrospectiva no contaba con perfiles virales para virus C y aunque se ajustaron los resultados a los posibles confusores como diabetes, esta se encontraba infradiagnostica en la época en que se evaluó por primera vez a la población. Así mismo el estudio de Petta et tiene la gran limitación de ser transversal y por lo tanto hace imposible determinar la relación temporal de la hiperuricemia con la severidad de HGNA.

Este trabajo tiene varias limitaciones, a pesar de ser un estudio prospectivo de casos y controles no se valora la relación en el tiempo para el desarrollo de fibrosis. No se determinó el valor de insulina por lo que no se pudo establecer un estimado de la resistencia a la insulina, que como sabemos es parte del espectro de la diabetes y esta es un determinante importante de HGNA y se considera un factor predictor para el desarrollo de fibrosis. (63) Otra limitación es el tamaño de la muestra, como notamos en el estudio de Afzali y colaboradores una de sus fortalezas fue el gran número de sujetos que se estudiaron. Probablemente ampliando nuestra muestra encontraremos alguna asociación. Otro cuestionamiento en cuanto a nuestra población es la limitación en la validez externa para otras poblaciones y escenarios ya que incluimos pacientes mexicanos de un hospital privado que podrían ser

diferentes de la mayoría de los casos prevalentes con HGNA en la población general.

Se requieren más estudios prospectivos de cohorte para establecer si el ácido úrico puede tener un rol a través del tiempo en el desarrollo de fibrosis en los pacientes con hígado graso no alcohólico.

XII CONCLUSIONES

En conclusión en este estudio de casos y controles, en una población con diagnóstico de HGNA, no se mostró asociación entre hiperuricemia y la presencia de fibrosis. Estos hallazgos requieren evaluaciones posteriores en estudios a mayor escala que se sigan a lo largo del tiempo para descartar el ácido úrico como un factor asociado a fibrosis en pacientes con HGNA.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Day CP, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (suppl 3): S377-84
2. Rector RS, thyfault JP, Wei Y, et al. Non –alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008;14(2):185-92
3. Amarapurkar D, Kamani P, Paterl N, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol* 2007;6(3):161-3
4. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008;51:1947-53
5. Edwards NL. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 132-7
6. Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, Yeh WT, Pan WH: Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum* 2009, 61:225-232
7. Sirota J., McFann K., Targher G., Johnson R., Chonchol M., Jalal D., Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from de National Heath an Nutrition Survey. *Metabolism* 2012; 62(7):1-8
8. Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B., & Oh, B. J. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto

- unnamed disease. In *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* (Vol. 55, No. 7, pp. 434-438)
9. Sánchez, N. M., Grobe, Y. G., Tapia, N. C. C., Arturo, R., Kobashi Margain, D., & Uribe, M. (2010). Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica: conceptos actuales. *Rev Gastroenterol Mex*, 75(Supl 2).
 10. Méndez Sánchez, N., Chávez-Tapia, N. C., & Uribe, M. (2004). Hígado graso no alcohólico. Nuevos conceptos. *Revista de investigación clínica*, 56(1), 72-82.
 11. Paredes, A. H., Torres, D. M., & Harrison, S. A. (2012). Nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease*, 16(2), 397-419.
 12. Vernon, G., Baranova, A., & Younossi, Z. M. (2011). Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 34(3), 274-285.
 13. Farrell, G. C., & Larter, C. Z. (2006). Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*, 43(S1), S99-S112.
 14. McCullough, A. J. (2004). The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease*, 8(3), 521-533.
 15. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87-91
 16. Crespo, J., Cayón, A., Fernández-Gil, P., Hernández-Guerra, M., Mayorga, M., Domínguez-Díez, A., ... & Pons-Romero, F. (2001). Gene

- expression of tumor necrosis factor α and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology*, 34(6), 1158-1163
17. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282: G193- G199
 18. Levene, A. P., & Goldin, R. D. (2012). The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. *Histopathology*, 61(2), 141-152
 19. Dowman, J. K., Tomlinson, J. W., & Newsome, P. N. (2011). Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 33(5), 525-540
 20. Roldan-Valadez, E., Favila, R., Martínez-López, M., Uribe, M., & Méndez-Sánchez, N. (2008). Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*, 7(3), 212-20
 21. Hamer, O. W., Aguirre, D. A., Casola, G., Lavine, J. E., Woenckhaus, M., & Sirlin, C. B. (2006). Fatty Liver: Imaging Patterns and Pitfalls¹. *Radiographics*, 26(6), 1637-1653.
 22. Bohte, A. E., van Werven, J. R., Bipat, S., & Stoker, J. (2011). The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and ¹H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *European radiology*, 21(1), 87-97
 23. Pérez-Gutiérrez, O. Z., Hernández-Rocha, C., Candia-Balboa, R. A., Arrese, M. A., Benítez, C., Brizuela-Alcántara, D. C., ... & Chávez-Tapia, N. C. Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population

24. Calès, P., Lainé, F., Boursier, J., Deugnier, Y., Moal, V., Oberti, F., ... & Lunel, F. (2009). Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *Journal of hepatology*, 50(1), 165-173
25. Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., ... & Day, C. P. (2007). The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 45(4), 846-854
26. Yoneda, M., Fujita, K., Inamori, M., Nakajima, A., Tamano, M., & Hiraishi, H. (2007). Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut*, 56(9), 1330-1331
27. Budd, R. C., Gabriel, S. E., O'Dell, J. R., & McInnes, I. B. (2012). *Kelley's textbook of rheumatology* (Vol. 1). Elsevier Health Sciences.
28. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2011
29. de Oliveira, E. P., & Burini, R. C. (2012). High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr*, 4(1), 12
30. Yu, Z. F., Bruce-Keller, A. J., Goodman, Y., & Mattson, M. P. (1998). Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *Journal of neuroscience research*, 53(5), 613-625.
31. Ma, Y. S., Stone, W. L., & LeClair, I. O. (1994, May). The effects of vitamin C and urate on the oxidation kinetics of human low-density lipoprotein. In *Proceedings of the Society for Experimental Biology and*

Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)
(Vol. 206, No. 1, pp. 53-59). Royal Society of Medicine.

32. Cipriani, S., Chen, X., & Schwarzschild, M. A. (2010). Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. *Biomarkers in medicine*, 4(5), 701-712
33. Choi HK, Ford ES, Li C, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007;57:109-15
34. Onat, A., Uyarel, H., Hergenç, G., Karabulut, A., Albayrak, S., Sarı, I., & Keleş, I. (2006). Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *American journal of hypertension*, 19(10), 1055-1062
35. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;266:3008-11
36. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1272-3
37. Zhang Q, Zhang C, Song X, et al. A longitudinal cohort based association study between uric acid level and metabolic syndrome in Chinese Han urban male population. *BMC Public Health* 2012;12:419
38. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436:356-624
39. Chen, L. Y., Zhu, W. H., Chen, Z. W., Dai, H. L., Ren, J. J., Chen, J. H., ... & Fang, L. Z. (2007). Relationship between hyperuricemia and

- metabolic syndrome. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 8(8), 593-598.
40. Schachter M: Uric acid and hypertension. *Curr Pharm Des* 2005, 11:4139-4143
41. Matsuura, F., Yamashita, S., Nakamura, T., Nishida, M., Nozaki, S., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (1998). Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism*, 47(8), 929-933
42. Schmidt, M. I., Watson, R. L., Duncan, B. B., Metcalf, P., Brancati, F. L., Richey Sharrett, A., ... & Heiss, G. (1996). Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism*, 45(6), 699-706
43. de Oliveira, E. P., Manda, R. M., Torezan, G. A., Corrente, J. E., & Burini, R. C. (2010). Dietary, anthropometric, and biochemical determinants of plasma high-density lipoprotein-cholesterol in free-living adults. *Cholesterol*, 2011
44. Baldus, S., Köster, R., Chumley, P., Heitzer, T., Rudolph, V., Ostad, M. A., ... & Münzel, T. (2005). Oxypurinol improves coronary and peripheral endothelial function in patients with coronary artery disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 39(9), 1184-1190
45. Ruggiero, C., Cherubini, A., Ble, A., Bos, A. J., Maggio, M., Dixit, V. D., ... & Ferrucci, L. (2006). Uric acid and inflammatory markers. *European heart journal*, 27(10), 1174-1181

46. Santos, R. D., Nasir, K., Orakzai, R., Meneghelo, R. S., Carvalho, J. A., & Blumenthal, R. S. (2007). Relation of uric acid levels to presence of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in men free of symptomatic myocardial ischemia with versus without the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*, *99*(1), 42-45
47. Coutinho, T. D. A., Turner, S. T., Peyser, P. A., Bielak, L. F., Sheedy II, P. F., & Kullo, I. J. (2007). Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *American journal of hypertension*, *20*(1), 83-89
48. Tavil, Y., Kaya, M. G., Oktar, S. Ö., Sen, N., Okyay, K., & Cengel, A. (2008). Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis*, *197*(1), 159-163
49. Gagliardi, A., Miname, M. H., & Santos, R. D. (2009). Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, *202*(1), 11-17
50. Kim, S. Y., Guevara, J. P., Kim, K. M., Choi, H. K., Heitjan, D. F., & Albert, D. A. (2009). Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research*, *61*(7), 885-892
51. Lee, K. (2009). Relationship between uric acid and hepatic steatosis among Koreans. *Diabetes & metabolism*, *35*(6), 447-451.
52. Li, Y., Xu, C., Yu, C., Xu, L., & Miao, M. (2009). Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Journal of hepatology*, *50*(5), 1029-1034.
53. Lee, Y. J., Lee, H. R., Lee, J. H., Shin, Y. H., & Shim, J. Y. (2010). Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease

- in Korean adults. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48(2), 175-180.
54. Yamada, T., Fukatsu, M., Suzuki, S., Wada, T., & Joh, T. (2011). Elevated serum uric acid predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes only among Japanese women undergoing health checkups. *Diabetes & metabolism*, 37(3), 252-258
55. Xu, C., Yu, C., Xu, L., Miao, M., & Li, Y. (2010). High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One*, 5(7), e11578.
56. Ryu, S., Chang, Y., Kim, S. G., Cho, J., & Guallar, E. (2011). Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*, 60(6), 860-866.
57. Lee, J. W., Cho, Y. K., Ryan, M. C., Kim, H., Lee, S. W., Chang, E., ... & Sung, K. C. (2010). Serum uric Acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. *Gut and liver*, 4(3), 378-383
58. Afzali, A., Weiss, N. S., Boyko, E. J., & Ioannou, G. N. (2010). Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology*, 52(2), 578-589
59. Petta, S., Camma, C., Cabibi, D., Di Marco, V., & Craxi, A. (2011). Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 34(7), 757-766
60. Lanaspa, M. A., Sanchez-Lozada, L. G., Cicerchi, C., Li, N., Roncal-Jimenez, C. A., Ishimoto, T., ... & Johnson, R. J. (2012). Uric acid

stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PloS one*, 7(10), e47948.

61. Xu, C. F., Yu, C. H., Xu, L., Sa, X. Y., & Li, Y. M. (2010). Hypouricemic therapy: a novel potential therapeutic option for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 52(5), 1865-1866.
62. Lonardo, A., Loria, P., Leonardi, F., Borsatti, A., Neri, P., Pulvirenti, M., ... & Carulli, N. (2002). Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study. *Digestive and Liver Disease*, 34(3), 204-211.
63. Hossain, N., Afendy, A., Stepanova, M., Nader, F., Srishord, M., Rafiq, N., ... & Younossi, Z. (2009). Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7(11), 1224-1229.