

**PREVALENCIA POR ETIOLOGÍAS DE LA ELEVACIÓN ASINTOMÁTICA DE
TRANSAMINASAS EN UN CENTRO DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ**

JAVIER FRANCISCO ESTARITA GUERRERO

CÓDIGO 05598737

TAMARA LABINIA GÓMEZ PINZÓN

CÓDIGO 05598745

Trabajo de grado presentado para optar al título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRIGIDO POR:

WILLIAM OTERO REGINO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Bogotá, 2013

RESUMEN/ABSTRACT

Antecedentes: La elevación de asintomática de las aminotransferasas es con mucha frecuencia, la primera y en múltiples ocasiones la única alteración detectada en los pacientes con enfermedad hepática crónica, sin embargo en nuestro medio hay datos insuficientes con respecto a las patologías que más frecuentemente se encuentran asociadas a este hallazgo. **Objetivo:** Determinar cuáles son las principales causas de elevación asintomática de transaminasas en un centro de la ciudad de Bogotá teniendo en cuenta las etiologías metabólicas, virales, farmacológicas, tóxicas, autoinmunes y misceláneas. **Métodos:** Estudio de prevalencia analítica, se recolectó información relacionada con los antecedentes clínicos, medicamentos consumidos, resultados de laboratorio, edad, índice de masa corporal, entre otros, en pacientes mayores de 18 años, se realizó un análisis descriptivo inicial, un análisis bivariado posterior y se determinó el grado de dependencia si es que existía entre las variables auxiliares y la variable de control. **Resultados:** El diagnóstico más frecuente fue NAFLD en un 31,8% de los pacientes, seguido por Hepatitis C y hepatitis autoinmune en un 9,1% cada una, cirrosis biliar primaria en un 4,5%, 6,8% como causa no clara a pesar de estudios completos para definir el diagnóstico, finalmente el 13,4% no tiene diagnóstico por que los estudios no fueron concluyentes. **Conclusión:** En nuestro estudio la entidad más importante que causa elevación asintomática de transaminasas es NASH/NAFLD asociada a factores de riesgo cardiovascular reconocidos, por lo que en este grupo de pacientes la evaluación bioquímica e imagenológica del hígado debería considerarse como parte de la valoración rutinaria.

Palabras clave: Transaminasas, elevación, asintomática, NASH, NAFLD.

Background: Aminotransferases asymptomatic elevation very often is the first and only alteration found in a patient suffering of chronic liver disease, however in our country insufficient data are found regarding the pathologies that are more frequently associated with this finding. **Objectives:** To determine what are the main causes of asymptomatic aminotransferase elevation in a clinic in the city of Bogota, taking into consideration metabolic, viral, pharmacologic, toxic, autoimmune and miscellaneous etiologies. **Methods:** Analytic prevalence study, information related to clinical background, medication consumption, laboratory results, age, body mass index, among others was recollected y patients over 18 years of age, an initial descriptive analysis was conducted, then a bivariate analysis and the degree of dependency, if there was any was determined between the auxiliary variables and the control variable. **Results:** The most frequent diagnosis was NAFLD in a 31,8% of patients, followed by hepatitis C and autoimmune hepatitis in a 9,1% of patients each, Primary Biliary Cirrhosis was found in 4,5%, in 6,8% the cause for elevation was not clear despite sufficient studies to reach a diagnosis and in 13,4% a diagnosis was not reached due to inconclusive studies. **Conclusion:** In our study the most important entity causing asymptomatic aminotransferase elevation was NASH/NAFLD associated with known cardiovascular risk factors, therefore biochemical and image studies should be a part of these patients routine workup.

Keywords: Aminotransferase, elevation, asymptomatic, NASH, NAFLD.

INTRODUCCIÓN

La inclusión de la determinación de aminotransferasas como parte de la analítica rutinaria de los pacientes en atención primaria y en la atención hospitalaria, ha provocado un incremento en la detección de alteraciones hepáticas en fase asintomática.

En el hígado se han encontrado al menos 60 enzimas con actividad transaminasa, pero las únicas transaminasas con valor clínico son la aspartato-aminotransferasa o transaminasa glutámico-oxalacética (AST o GOT) y la alalina-aminotransferasa o transaminasa glutámico pirúvica (ALT o GPT). Sin embargo hay que tener en cuenta que ni la GOT, ni la GPT son específicas del hígado; encontrándose la GOT en corazón, hígado, músculo esquelético y riñón mientras que la GPT se localiza principalmente en hígado y el riñón y en menor cantidad en corazón y músculo esquelético (3.) Puesto que las mayores concentraciones de ALT se encuentran en el hígado, los niveles elevados de ALT son indicadores más específicos de daño hepático. La ALT es exclusivamente citoplasmática mientras que formas mitocondriales y citoplasmáticas de la AST se encuentran distribuidas en todas las células. Por esta razón, la principal causa del aumento de la actividad de la ALT es la enfermedad hepática, mientras que aunque la AST se encuentra frecuentemente elevada en enfermedad hepática, también puede encontrarse elevada en otras patologías.

El patrón en el cual se encuentran elevadas las transaminasas puede proveer cierta información referente a la etiología de la elevación de las transaminasas, por ejemplo la mayor elevación de la AST en comparación con la ALT en la hepatopatía alcohólica; Además el nivel de elevación de las transaminasas puede orientarnos hacia la temporalidad del proceso, ya sea agudo o crónico; Cuando se presenta una elevación de la ALT mayor de 10 veces el límite superior de lo normal lo más probable es que se trate de una lesión aguda, siendo las principales causas las hepatitis agudas virales, sin embargo esto no debe evitar, que teniendo en cuenta las características del cuadro clínico y del paciente se investiguen otras causas (3-6.) Por otra parte una elevación leve a moderada de los niveles de transaminasas, inferior a 10 veces el límite superior de lo normal, tiende a estar más asociada con una hepatopatía crónica. Finalmente los niveles de otras enzimas, como son la fosfatasa alcalina (FA) y la gamma-glutamiltransferasa (GGT) son muy útiles en ubicar otros procesos involucrados en la patología actual.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad hepática crónica cobra cada vez más importancia, siendo una causa importante de morbimortalidad. En Estados Unidos, en el año 2006, se reportaron 112.000 hospitalizaciones y 27.000 muertes por esta causa, lo que da una tasa de 9,2 muertes por 100.000 habitantes, convirtiéndose en la décima causa de muerte en general, y colocándose entre las siete principales causas de muerte en hombres y mujeres entre 45 y 64 años de edad (1). Dentro del estudio de la enfermedad hepática crónica, la primera herramienta que utiliza el clínico para el diagnóstico junto con la historia clínica y el examen físico, es la valoración paraclínica, el perfil hepático y dentro de este las transaminasas son las más comúnmente utilizadas y en múltiples ocasiones las

primeras y únicas en encontrarse alteradas. En Estados Unidos la prevalencia de elevación de las transaminasas se encuentra en un 7.9%, siendo esta más común en hombres que en mujeres, 9.3 vs 6.6%, siendo las causas más frecuentemente documentadas el consumo de alcohol, la infección por virus de la Hepatitis B y C y transferrina elevada en un 31.0% de los pacientes, mientras que en la gran mayoría (69.0%) la causa permanece indeterminada, pero encontrándose asociada tanto en hombres como en mujeres con índices de masa corporal más elevados, mayor circunferencia abdominal, niveles más elevados de triglicéridos, niveles de insulina en ayunas, HDL más bajos y Diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sobretodo en mujeres, lo que plantea la sospecha de que la causa más importante de elevación de transaminasas es la esteatosis hepática no asociada a la ingesta de alcohol, (non alcoholic fatty liver disease, NAFLD) (2); lo cual podría tener implicaciones desde el punto de vista pronóstico y terapéutico.

Sin embargo al revisar la literatura con el fin de evaluar las causas de elevación de transaminasas en nuestro medio, encontramos que esta información se encuentra ausente, lo cual implica que en este momento desconocemos cuales son las causas más frecuentes de elevación de transaminasas en nuestro entorno y por extensión, la etiología de la enfermedad hepática crónica, por este motivo decidimos llevar a cabo un estudio que permitiera determinar cuáles son las principales causas de elevación de transaminasas en nuestro medio teniendo en cuenta las etiologías metabólicas, virales, farmacológicas, tóxicas, autoinmunes y misceláneas evaluadas en un centro de la ciudad de Bogotá.

MÉTODOS

Objetivos

Determinar cuáles son las principales causas de elevación de transaminasas en un centro de la ciudad de Bogotá teniendo en cuenta las etiologías metabólicas, virales, farmacológicas, tóxicas, autoinmunes y misceláneas, teniendo en cuenta su asociación con datos de la historia clínica del paciente, como son la edad, el índice de masa corporal, en consumo de medicamentos, los factores de riesgo cardiovascular, y comorbilidades.

Población Objetivo

Pacientes con edades comprendidas entre los 18 años y los 65 años de edad que consulten al servicio de gastroenterología al servicio de consulta externa de la Clínica Los Fundadores en la ciudad de Bogotá, que cursen con elevación de las aminotransferasas, el punto de corte utilizado basados en la literatura fue de 20 mg/dl en mujeres y 30 mg/dl en hombres en los cuales se haya llevado a cabo el estudio diagnóstico necesario para determinar la causa de la elevación, entre los cuales se encuentran etiologías virales, farmacológicas, tóxicas, metabólicas, genéticas y autoinmunes; Otras variables que se buscaron en los pacientes estudiados eran niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada, perfil lipídico completo, PT – INR, recuento plaquetario, niveles de bilirrubinas, albúmina, GGT, fosfatasa alcalina, antecedentes patológicos y farmacológicos, índice de masa corporal y perímetro abdominal, con el fin de determinar si había más impacto clínico relacionado con la etiología causal y si similar a lo encontrado en otros países, la esteatohepatitis no alcohólica podría ser una causa importante en nuestro medio, los criterios de exclusión eran pacientes menores de 18 años, con patología sintomática.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio trasnversal de prevalencia analítica. Se recolectó información relacionada con los antecedentes clínicos, medicamentos consumidos, resultados de laboratorio, edad, índice de masa corporal, entre otros, con el fin de tener información auxiliar que se considera al momento de analizar un paciente con las transaminasas elevadas, se realizó un análisis descriptivo inicial, posterior a esto se realizó un análisis bivariado en el cual se tuvo como variable de control el diagnóstico y se determinó el grado de dependencia si es que existía entre las variables auxiliares y nuestra variable de control.

Debido al diseño del estudio, y a que en nuestro medio la información sobre este tema es escasa no se consideró un tamaño de la muestra para la realización del estudio.

Para el análisis se utilizó el software estadístico IBM SPSS Statistics 20.

RESULTADOS

En el período comprendido entre marzo del 2012 y marzo del 2013 se hizo recolección de la muestra en forma prospectiva utilizando la herramienta para formularios en línea de google docs, la cual permite el almacenamiento de los datos en hojas de cálculo, La base de datos que se consideró consta de 44 registros.

Descripción de los datos.

La base de datos que se consideró consta de 44 registros, de los cuales se recolecto información relacionada con sus antecedentes clínicos, medicamentos que consume, resultados de laboratorio, edad, índice de masa corporal, entre otros, con el fin de tener información auxiliar que se considera al momento de analizar un paciente con las transaminasas elevadas, se propone un análisis descriptivo inicial, posterior a esto se realizara un análisis bivariado en el cual se tendrá como variable de control el diagnóstico y se buscara determinar el grado de dependencia si es que existe entre las variables auxiliares y nuestra variable de control.

Análisis descriptivo univariado

En la Tabla 1 se observan las estadísticas descriptivas de las variables incluidas en el estudio, la primer variable que apreciamos es Genero, tenemos que el 68,2% de los pacientes observados son de género Femenino y el 31,8% restante son del género Masculino; en cuanto a la Edad, se tiene que en promedio la edad reportada por los pacientes fue de 59 años aproximadamente, la edad mínima fue de 25 años y la máxima de 84 años, el Índice de Masa Corporal (IMC) del grupo observado, presenta un promedio de 27,58 Kg/m², lo que indicaría un sobrepeso en el promedio del grupo, el mínimo IMC encontrado fue de 19 Kg/m² y el máximo fue de 79 Kg/m², este último es un paciente con obesidad grado III; el Perímetro Abdominal del grupo en promedio fue de 92,42 cm, con un mínimo de 70 cm y un máximo de 129cm. Dentro de las variables de interés se encuentra los antecedentes clínicos, el 36,4% de los pacientes no reporto antecedentes, el 9,1% presento Dislipidemia, el 6,8% de los pacientes reporto Diabetes Mellitus en conjunto con Hipertensión Arterial y el 47,7% de los pacientes reporto otro antecedentes, dentro de este grupo tenemos patologías con una frecuencia relativa de 2,3% cada una en el grupo

observado, dichas patologías son cáncer de seno tratado, pólipo colonico mas ERGE, síndrome metabólico, EPOC, ERGE, glicemia alterada en ayunas, hipotiroidismo, herpes genital, entre otras. De igual manera como se indago sobre los antecedentes clínicos, los pacientes reportaron los medicamentos que consumían en el momento de la encuesta, se tiene que el 27,3% de los pacientes no reporto medicamentos, el 4,5% de los pacientes tomaba Losartan, otro 4,5% de los pacientes tomaba Lovastatina, el 9,1% tomaba Omeprazol y el 54,6% toma otros medicamentos, en este grupo de otros tenemos medicamentos o combinaciones de medicamentos con frecuencias relativas de 2,3% que equivale a un paciente, en este grupo de medicamentos encontramos ácido fólico, gemfibrozil, carbamazepina, complejo B, colestiramina, aspirina, metformina, espirolactona, furosemida, entre otros.

Otra de la variables incluidas en el estudio fue Estudios Imagenológicos; se tiene que en el 38,6% de los pacientes se encontro Hígado Graso, 6,8% Cirrosis, 25% presento estudios Imagenológicos normales y 29,6% otros hallazgos como por ejemplo Hígado disminuido de tamaño, lesión focal hepática, esplenomegalia, colangiopatía autoinmune, colelitiasis, dilatación de vía biliar hepática, entre otros, estos hallazgos fueron agrupados en otros por su baja frecuencia relativa. La siguiente variable a analizar fue Biopsia Hepática, el 77,3% de los pacientes del grupo observado no tiene biopsia hepática, el 6,8% presento cirrosis, al 4,5% le fue reportada una biopsia normal y el 11,4% restante presento otros hallazgos en la biopsia, como por ejemplo actividad inflamatoria, fibrosis, esteatosis hepática, entre otros. El Antígeno de Superficie Hepatitis B fué no reactivo en el 81,4% de los pacientes observados, el 11,4% no les fue reportado este Antigeno y el 6,8% restante fue reportado como positivo; la IMG-IGG Anticore Hepatitis C fué no reactivo en el 79,5% de los pacientes, el 15,9% no tiene reportado este resultado y el 4,5% restante resultaron reactivos.

Características del grupo analizado		Antecedentes	
		Participantes (N=44)	
		NINGUNO	36,4%
		DISLIPIDEMIA	18,1 %
		DIABETES MELLITUS	13,6 %
Género		HIPERTENSIÓN ARTERIAL	9,1%
FEMENINO	68,2% (30)	SINDROME METABÓLICO COMPLETO	4,5%
MASCULINO	31,8% (14)	Medicamentos	
Edad		NINGUNO	27,3%
MEDIANA	59 (25 – 84)	LOSARTAN	4,5%
Índice de Masa Corporal		LOVASTATINA	4,5%
MEDIANA	26 (19 – 70)	OMEPRAZOL	9,1%
Perímetro Abdominal		OTROS	54,6%
MEDIANA	91 (70 –129)		

Estudios Imagenológicos		NO REACTIVO	77,3%
HIGADO GRASO	38,6%	ASMAS	
CIRROSIS	6,8%	POSITIVO	2,3%
NORMAL	25,0%	NO REACTIVO	97,8%
OTROS	29,6%	LKM	
Biopsia Hepática		NO REACTIVO	13,6%
CIRROSIS	6,8%	NO TIENE	86,4%
NORMAL	4,5%	SLA	
OTROS	11,4%	NO REACTIVO	9,1%
NO SE REALIZÓ	77,3%	NO TIENE	90,9%
Antígeno de Superficie Hepatitis B		Inmunoglobulina G	
POSITIVO	6,8%	NO REACTIVO	2,3%
NO REACTIVO	93,2%	NO TIENE	61,4%
IGM-IGG Anticore Hepatitis B		MEDIANA	1706
POSITIVO	4,5%	Ceruloplasmina	
NO REACTIVO	95,5%	NO TIENE	54,5%
Anticuerpos Anti Hepatitis C		MEDIANA	43,05
POSITIVO	11,4%	Cobre Urinario	
NO REACTIVO	88,6%	NO TIENE	72,7%
Carga Viral (DNA-RNA)		MEDIANA	36,5
NO SE REALIZÓ	84,1%	ALFA 1 Antitripsina	
POSITIVO	15,9%	NO TIENE	79,5%
Saturación de Transferrina		NO REACTIVO	20,5%
MEDIANA	25%	AST	
Ferritina		MEDIANA	50,50 (17-604)
MEDIANA	135	ALT	
Consumo de Alcohol		MEDIANA	54,00
<30 GR/D	90,9%		(14 - 554)
30-80 GR/D	9,1%	GGT	
ANAS		MEDIANA	163,5
POSITIVO	22,7%	PT – INR	

1-3 / < 1.8	79,5%	MEDIANA	184,00 (86 – 262)
4-6 / 1.8-2.3	4,5%		
>6/>2.3	2,3%	HDL	
NO TIENE	13,6%	MEDIANA	43,00 (39 – 111)
Fosfatasa Alcalina		Triglicéridos	
MEDIANA	128,0 (52 – 1677)	MEDIANA	152,00 (70 – 298)
Plaquetas		Diagnóstico	
MEDIANA	226000	CIRROSIS ALCOHOLICA	2,3%
Albumina		CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	4,5%
MEDIANA	3,5	COLANGIOPATÍA AUTOINMUNE	2,3%
Glucosa Sérica		CRIPTOGENICA	18,2%
MEDIANA	98,0 (70 – 358)	HEMOCROMATOSIS	2,3%
HBA1C		HEPATITIS AUTOINMUNE	9,1%
SIN DATO	84,1%	HEPATITIS B	4,5%
MEDIANA	6,16	HEPATITIS C	11,4%
Bilirrubina Total		NASH/NAFLD	43,2%
MEDIANA	1,02	SD OVERLAP HEPATITIS AUTOINMUNE-PBC	2,3%
Colesterol Total			

Al 84,1% de los pacientes no les fue medida la Carga viral, de aquellos a los que se les realizó, el 9,1% tenían carga viral positiva, entre los cuales; uno de los pacientes mostro una cuantificación de partículas infecciosa de 14.900.000, el siguiente mostro una cuantificación de 1.000.000 y el ultimo paciente le fue reportada una cuantificación de 600.000. Se encontraron datos de Saturación de Transferrina en el 47,7% de los pacientes, con un promedio de saturación de transferrina de 0,2503, los niveles de Ferritina estaban ausente en el 45,5%, en el grupo que sí tenía datos, se encontró un promedio de 190,61.

Otra de las variables analizadas fue el Consumo de Alcohol en gramos/día, el 90,9% de los pacientes presentaron un consumo de alcohol menor a 30 gramos/día y el 9,1% restante tiene un consumo de alcohol entre 30 a 80 gramos/día; Con respecto a los anticuerpos antinucleares (ANAS), no está reportado en el 34,1%, se encuentra no reactivo en el 43,2%, 1 en 160 el 9,1%, 1 en 80 en el 9,1% y 1 en 640 en el 4,5% restante; la variable ASMAS no reporta resultados en el 36,4%, no fue reactivo en el 61,4% y reporto 1 en 80 en el 2,3%. La variable LKM no la tienen el 86,4% y no mostro reacción en el 13,6%; la variable SLA no mostro reacción en el 9,1% de los pacientes observados y el 90,9% restante no tiene reporte de SLA. La variable inmunoglobulina G no fue reactiva en el 2,3% de los pacientes

observados, el 61,4% de los pacientes no presenta reporte de este examen y el 36,3% tiene reporte de inmunoglobulina G, de este último grupo el promedio fue de 1716,83 mg/dl. La Ceruloplasmina no fue reportada en el 54,5% de los pacientes, fue reportada en el 45,5% restante, de este grupo, el promedio fue de 42,52 mg/100ml. El Cobre Urinario no fue reportado en el 72,7% de los pacientes, en el 27,3% que reportado, se encontró un promedio de 36,5 mcg/24 horas. El inhibidor de proteasa sérico Alfa 1 Antitripsina no fue reportada en el 79,5% y fue no reactiva en el 20,5%. La aspartato aminotransferasa (AST) presento un promedio de 92,32 UI/L lo cual es signo de una enfermedad hepática, el mínimo de AST del grupo observado fue de 17UI/L y el máximo de 604 UI/L. La alanina aminotransferasa (ALT) presento un promedio de 90,36 UI/L, con un mínimo de 14 UI/L y un máximo de 554 UI/L. La gamma glutamil transpeptidasa (GGT) no fue reportada en el 84,1% de los pacientes, en el 15,9% restante fue reportado y su promedio fue de 307,5 U/L.

Con respecto al tiempo de protrombina (PT) y el International Normalized Ratio (INR) el 2,3% de los pacientes observados presento un PT mayor a 6 segundos y un INR mayor a 2,3; el 79,5% de los pacientes presento un PT entre 1 a 3 segundos y un INR menor a 1,8; el 4,5% presento un PT entre 4 a 6 segundos y un INR entre 1,8 a 2,3 y el 13,6% restante no tiene reporte de estos exámenes. La fosfatasa Alcalina presento un promedio de 254,82 UI/L con un mínimo de 52 UI/L y un máximo de 1677 UI/L. Los niveles de plaquetas fueron reportados en el 93,2%, con un promedio de 217.217 plaquetas por microlitro, en el 6,8% de los pacientes no hubo reporte del recuento plaquetario. La albumina no fue reportada en el 16% de los pacientes, en el 84% el promedio fue de 3,23 g/dL. La glucosa sérica presento un promedio de 116,03 miligramos con un mínimo de 70 miligramos y un máximo de 358 miligramos.

La hemoglobina glucosilada (HBA1C) no fue reportada en el 84,1% de los pacientes, en el 15,9% restante su promedio fue de 6,09%; la bilirrubina total fue reportada en el 79,5% de los pacientes, con un promedio de 2,15 mg/dL. El colesterol total del grupo observado presento un promedio de 182,55 mg/dL, con un mínimo de 86 mg/dL y un máximo de 262 mg/dL; los niveles de HDL presentaron un promedio de 50,65 mg/dL, (39 mg/dL a 111 mg/dL); los niveles de VLDL estuvieron entre 20 mg/dl y 109 mg/dl con un promedio de 35,87 mg/dL. finalmente al observar el Diagnostico encontramos que el diagnóstico más frecuente fue NAFLD en el 31,8% de los pacientes, seguido por Hepatitis C en el 9,1%, hepatitis autoinmune también con un 9,1%, 4,5% con cirrosis biliar primaria, 6,8% como causa no clara a pesar de estudios completos para definir el diagnóstico, finalmente el 13,4% no tiene diagnostico por que los estudios no fueron concluyentes, las demás patologías diagnosticadas están relacionadas en la Tabla 1.

Análisis Bivariado

Para la realización del análisis bivariado, dada la naturaleza de la variable de control que es diagnóstico, se realizó la categorización de las variables de interés para poder realizar las debidas tablas de contingencia y poder determinar la dependencia o independencia de las variables de interés versus la variable de control.

Edad: Se realizó de acuerdo a los rangos de edad de la OMS.

Índice de masa corporal: De acuerdo con OMS en delgadez, normal, sobrepeso y obesidad grados I, II y III.

Perímetro abdominal: De acuerdo con recomendaciones ACC/AHA en cuanto a riesgo cardiovascular para mujeres <89 y ≥ 89 y hombres <102 y ≥ 102 cm.

Antecedentes: Se determinaron los antecedentes relevantes que conferían riesgo cardiovascular de acuerdo a los factores de riesgo clásicos OMS y World Heart Federation. Decidimos incluir al hipotiroidismo dentro éstos ya que numerosos estudios clínicos han demostrado que el riesgo cardiovascular en estos pacientes excede al de la población general. Además incluimos patologías que representaban riesgo de compromiso hepático, como enfermedades autoinmunes.

Medicamentos: De acuerdo con su grado de hepatotoxicidad y listar aquellos conocidos como causantes de cirrosis, falla hepática aguda y elevación de transaminasas, incluyendo medicamentos naturistas.

ALT: Se dividió en elevación leve (<5 veces el LSN), moderada (5-10 veces el LSN) y severa (>10 veces el LSN).

PLT: Se dividió en menor o mayor a 100000 de acuerdo con la definición actual de trombocitopenia.

ALBÚMINA: Se dividió en menor o mayor de 3.5 g/dl de acuerdo con el valor de referencia de laboratorio.

GLICEMIA: Se dividió en hipoglicemia <50 o 70 mg/dl si es paciente diabético, normoglicemia hasta 100 mg/dl, glicemia alterada en ayunas $101-125$ mg/dl y diabetes >126 mg/dl de acuerdo con los puntos de corte ADA y OMS para alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

HEMOGLOBINA GLICOSILADA: Se dividió de acuerdo a los rangos establecidos por la ADA en $\leq 5.6\%$ normal, 5.7 a 6.4% riesgo aumentado de diabetes y $>6.5\%$ diabetes.

HDL Y TRIGLICERIDOS: Se listan de acuerdo a HDL menor a 50 mg/dl en mujeres y a 40 mg/dl en hombres y TG >150 mg/dl según los criterios de síndrome metabólico.

INR Y BILIRRUBINAS: Se listan de acuerdo a los puntos de corte de falla hepática en el Child Pugh Score.

Posterior a identificar las categorías de las variables de interés, procedimos a proponer la hipótesis a estudiar, para evaluar dicha hipótesis, se realizó la prueba Chi-cuadrado realizando una tabla de contingencia entre la variable de control o Diagnóstico y las variable de contraste. Esta prueba fue considerada significativa al compararla con el valor teórico de la distribución Chi-cuadrado con un nivel de significancia del 5%.

Al realizar la prueba chi cuadrado, se determinó que las variables que muestran dependencia con el diagnóstico son Consumo de alcohol en gr/día con un nivel de significancia de 0,019 y la Bilirrubina Total con un nivel de significancia de 0,045; posterior a la prueba chi cuadrado se evaluó el grado de asociación o la intensidad de asociación presente entre la variable diagnóstico y las dos variables dependientes con ella. El consumo de alcohol muestra una asociación del 89,9% y la Bilirrubina Total presenta una asociación del 89,3% con el diagnóstico.

TABLA 2: Estadísticas Descriptivas Variables Recategorizadas.			
Características del grupo analizado	Participantes (44)		
		NO	47,7%
		Elevación de Transaminasas	
		LEVE	68,2%
		MODERADA	20,5%
		SEVERA	11,4%
		Plaquetas < 100000	
		SI	18,2%
		NO	75,0%
		NO TIENE	6,8%
		Albumina <3.5 g/dL	
		SI	31,8%
		NO	50,0%
		NO TIENE	18,2%
		Glucosa Sérica	
		NO TIENE	6,8%
		HIPOGLICCEMIA	0,0%
		NORMOGLICEMIA	56,8%
		GLICEMIA ALTERADA EN AYUNAS	22,7%
		DIABETES	13,6%
		HBA1C	
		NO TIENE	65,9%
		NORMAL	11,4%
		RIESGO AUMENTADO DE DIABETES	15,9%
		DIABETES	6,8%
		Bilirrubina Total	
		NO TIENE	9,1%

<2	61,4%	NO	27,3%
2 a 3	11,4%	Triglicéridos >150 mg/dL	
>3	18,2%	NO TIENE	27,3%
HDL <50 mg/dL para Mujer o <40 mg/Dl para Hombre		SI	43,2%
		NO	29,5%
NO TIENE	31,8%		
SI	40,9%		

Dadas las variables dependientes con Diagnostico, se quiere evaluar la prevalencia de la patología más frecuente con la característica de la variable dependiente, como podemos apreciar en la Tabla 4 la patología más frecuente fue NAFLD, en la cual la prevalencia fue de 38,6% del total de los pacientes observados, de este 38,6% el 100% de este grupo presento un consumo de alcohol gr/día menor a 30 gr/día

TABLA 3: Análisis bivariado de independencia y grado de asociación.

Variables	Test Cuadrado	Chi- libertad	Grados de	Sig. Test cuadrado	Coefficiente de contingencia Pawlik	de
Genero	19,551	16		0,241	0,785	
Edad	53,733	48		0,264	0,855	
IMC	68,982	80		0,805	0,855	
Perímetro Abdominal	96,359	80		0,103	0,907	
Antecedente Riesgo Cardiovascular	22,740	16		0,121	0,826	
Medicamentos Hepatotxicos	20,422	16		0,202	0,796	
Consumo de Alcohol en Gr/día	29,883	16		0,019*	0,899	
Elevación de Transaminasas	29,659	32		0,586	0,778	
PT-INR	54,966	48		0,228	0,860	
Plaquetas <100000	43,251	32		0,088	0,862	
Albumina <3.5 G/Dl	42,092	32		0,109	0,856	
Glucosa Sérica	42,572	48		0,694	0,809	
HBA1C	44,114	48		0,633	0,817	
Bilirrubina Total	65,762	48		0,045*	0,893	
HDL <50 mg/dl si es mujer y <40 mg/dl si es hombre	38,470	32		0,200	0,837	
Triglicéridos	39,392	32		0,173	0,841	

*Se rechaza la independencia entre las variables a un nivel de significancia del 5%Prevalencia

TABLA 4: Tabla de contingencia Diagnostico Vrs Consumo de Alcohol.

	Consumo de Alcohol (Gramos/día)		Total
	<30 GR/D	30-80 GR/D	
Diagnóstico			
ASH	0	1	1
Causa No Clara	2	1	3
Cirrosis Alcohólica	0	1	1
Cirrosis Biliar Primaria	1	1	2
Cirrosis Hepática Criptogénica	1	0	1
Cirrosis por Hepatitis B	1	0	1
Cirrosis por Hepatitis C	1	0	1
Colangiopatía Autoinmune	1	0	1
Estudio Incompleto, Causa no Clara	1	0	1
Hemocromatosis	1	0	1
Hepatitis Autoinmune	4	0	4
Hepatitis B	1	0	1
Hepatitis C	4	0	4
NAFLD	17	0	17
NASH	1	0	1
Sd Overlap Hepatitis Autoinmune-PBC	1	0	1
Sin DX Estudios Insuficientes	3	0	3
Total	40	4	44

En la Tabla 5 la patología NAFLD, en la cual la prevalencia fue de 38,6% del total de los pacientes observados, tenemos que de este 38,6% el 88,2% de este grupo presento una Bilirrubina Total menor a 2mg/dL y el 5,9% presento una Bilirrubina Total entre 2 a 3 mg/dL

TABLA 5: Tabla de contingencia Diagnostico Vrs Bilirrubina Total.

	Bilirrubina Total				Total
	<2	>3	2 a 3	No Tiene	
ASH	1	0	0	0	1
Causa No Clara	1	1	1	0	3
Cirrosis Alcohólica	0	1	0	0	1
Cirrosis Biliar Primaria	1	1	0	0	2
Cirrosis Hepática Criptogénica	1	0	0	0	1
Cirrosis por Hepatitis B	0	1	0	0	1
Cirrosis por Hepatitis C	1	0	0	0	1
Colangiopatía Autoinmune	1	0	0	0	1
Diagnóstico Estudio Incompleto, Causa no Clara	0	0	0	1	1
Hemocromatosis	0	1	0	0	1
Hepatitis Autoinmune	0	2	2	0	4
Hepatitis B	1	0	0	0	1
Hepatitis C	3	0	1	0	4
NAFLD	15	0	1	1	17
NASH	0	0	0	1	1
Sd Overlap Hepatitis Autoinmune-PBC	0	1	0	0	1
Sin DX Estudios Insuficientes	2	0	0	1	3
Total	27	8	5	4	44

En la Tabla 6, tenemos la tabla de contingencia entre diagnóstico y HDL, podemos apreciar que de los 19 casos de NASH/NAFLD que fueron la patología más predominante el 57,8% de estos 19 pacientes si tienen el HDL menor a 50 mg/dL si es mujer o menor de 40mg/dL si es hombre.

TABLA 6: Tabla de contingencia Diagnostico Vrs HDL

	HDL <50 mg/dl si es mujer o <40 mg/dl si es hombre			Total
	No	No Tiene	Si	
CIRROSIS ALCOHÓLICA	1	0	0	1
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	1	1	0	2
COLANGIOPATÍA AUTOINMUNE	0	1	0	1
CRIPTOGENICA	0	7	1	8
HEMOCROMATOSIS	1	0	0	1
Diagnóstico HEPATITIS AUTOINMUNE	1	1	2	4
HEPATITIS B	1	0	1	2
HEPATITIS C	3	0	2	5
NASH/NAFLD	4	4	11	19
SD OVERLAP HEPATITIS AUTOINMUNE-PBC	0	0	1	1
Total	12	14	18	44

Por ultimo en la Tabla 7 tenemos la variable dependiente Trigliceridos >150mg/Dl versus el Diagnostico, en esta podemos preciar que el 63,1% de los 19 pacientes con NASH/NAFLD si tuvieron los triglicéridos mayores a 150 mg/dL.

TABLA 7: Tabla de contingencia Diagnostico Vrs Triglicéridos >150 mg/dL

	Triglicéridos >150 mg/dL			Total
	No	No Tiene	Si	
CIRROSIS ALCOHÓLICA	0	1	0	1
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	1	1	0	2
COLANGIOPATÍA AUTOINMUNE	0	1	0	1
CRIPTOGENICA	1	5	2	8
HEMOCROMATOSIS	1	0	0	1
HEPATITIS AUTOINMUNE	2	1	1	4
HEPATITIS B	0	0	2	2
HEPATITIS C	4	0	1	5
NASH/NAFLD	4	3	12	19
SD OVERLAP HEPATITIS AUTOINMUNE-PBC	0	0	1	1
Total	13	12	19	44

DISCUSIÓN

La elevación asintomática de transaminasas es un hallazgo frecuente en la práctica clínica (2-3), usando los puntos de corte actuales, pese a la controversia en el momento para definir el punto de corte óptimo que se correlacione con el daño hepático subyacente en los estudios histológicos y moleculares (8-12), controversia que escapa a los fines de este trabajo. Incluso es frecuente en población aparentemente sana, como lo demostraron estudios en voluntarios sanos usando puntos de corte más altos que los usados actualmente y en este trabajo (13). Esta elevación puede ser pasada por alto o enfocada erróneamente por el médico que solicita inicialmente los exámenes, y es hasta su remisión a un especialista que se inician los estudios respectivos(2). Sin embargo incluso elevaciones discretas de las enzimas hepáticas merecen atención, ya que se asocian con la presencia y progresión de enfermedad hepática, riesgo de insulino-resistencia y diabetes mellitus, riesgo cardiovascular y muerte; tanto en adultos como en niños (10-12,14-18). El recientemente publicado estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) encontró que aumentos en ALT, AST y particularmente GGT anteceden en varios años el diagnóstico de diabetes mellitus (19). En nuestro trabajo se identificaron 44 pacientes con elevación asintomática de las transaminasas (ALT-AST) utilizando como punto de corte 30 UI/ml para hombres y 20 para mujeres de acuerdo con estudios recientes(8-11).

Históricamente se ha enfocado la elevación asintomática de las enzimas hepáticas descartando inicialmente causas como el consumo de etanol, que en nuestro trabajo tuvo una baja prevalencia (9.1%) usando el punto de corte de > 30 g/día identificado en el estudio Dyonisos como factor de riesgo de elevación de transaminasas y cirrosis (20), siendo esta prevalencia inferior a la de otros estudios como el norteamericano que utilizó la base de datos del NHANES III (13.5%), debiendo tenerse en cuenta que este dato era de autoreporte. En los algoritmos diagnósticos figura como siguiente paso la evaluación de infección por virus hepatotropos, en nuestro trabajo encontramos también una baja prevalencia de éstas 4.5% para infección por Hepatitis B y 11.4% para Hepatitis C, sin embargo, superiores a las encontradas en el estudio estadounidense, por lo cual debemos hacer énfasis en que nuestra muestra poblacional proviene de un centro de referencia en gastroenterología, por tanto son pacientes derivados altamente seleccionados, lo cual es un sesgo para nuestro trabajo. En cuanto a hemocromatosis que de acuerdo con los algoritmos es la siguiente patología a descartar en nuestra muestra contamos con un solo caso para 2.3% del total, en relación con la mayor prevalencia de esta entidad en población caucásica (21,22).

Similar al estudio de la base de datos NHANES III (2), en la mayoría de nuestros pacientes no se logró identificar una causa de la elevación de las enzimas hepáticas con este abordaje inicial (79.6%) y después de completar los estudios diagnósticos en el 18.2% de pacientes no se encontró ninguna explicación para la elevación de las enzimas hepáticas, anotando que tuvimos un bajo número de pacientes sometidos a biopsia hepática por negativa del consentimiento informado, en espera de trámites administrativos respectivos o de la programación del procedimiento. En aquellos en los que se logró identificar causa,

siguiendo la tendencia de los últimos años (2,23,24) y en relación con los cambios demográficos de envejecimiento, obesidad, sedentarismo y otros factores de riesgo cardiovascular, en el 43.2% de pacientes se llegó al diagnóstico de NASH/NAFLD, llamando la atención que el 43.5% de todos los pacientes de la muestra presentaba por lo menos 1 factor de riesgo cardiovascular y/o componente del síndrome metabólico. Concordando así con los hallazgos en otros estudios en los cuales los hispanicos presentan mayor riesgo cardiovascular y de NASH/NAFLD (2,25,27) diferencias raciales que no han podido ser completamente explicadas por cambios en estilos de vida, factores metabólicos y de adiposidad y que se cree pueden tener relación con características genéticas y epigenéticas en nuestra población. Nuestros resultados siguen el ritmo de los cambios epidemiológicos en obesidad y riesgo cardiovascular que está sufriendo el mundo, y de esta forma, NASH/NAFLD que hasta hace unas décadas había sido una entidad poco estimada y estudiada sigue cobrando mayor importancia ya que se plantea que para el 2020 será la principal causa de trasplante hepático en Estados Unidos(27), y que aunque fue considerada un problema del mundo occidental se conoce ya que afecta también a grupos poblacionales tan disímiles como los asiáticos (28); y que no se trata de una patología benigna sino que existe evidencia de la progresión hacia carcinoma hepatocelular, con mayor riesgo en aquellos que desarrollan cirrosis (29-31) . Otras entidades importantes en nuestro estudio fueron las autoinmunes en 18.2% de pacientes, con diagnósticos de hepatitis autoinmune, colangiopatía autoinmune, cirrosis biliar primaria y síndrome overlap, nuevamente haciendo énfasis en que se trata de una muestra altamente seleccionada.

Al evaluar las variables clínicas y paraclínicas que se asociaban con el diagnóstico de una causa en particular de elevación asintomática de transaminasas encontramos diferencias estadísticamente significativas para aquellas ampliamente conocidas como factores de riesgo cardiovascular y componentes del síndrome metabólico como Perímetro Abdominal con una asociación del 89,8%, la presencia de antecedentes que confieren riesgo cardiovascular con un grado de asociación del 78,6%, el nivel de HDL (<40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres) tiene un grado de asociación del 77,2% y los Triglicéridos (>150 mg/dl) presentan una asociación del 76,8% con la variable diagnóstico. Dentro de las medidas clínicas de peso corporal y distribución de adiposidad no sorprende que sea el perímetro abdominal y no el Índice de Masa Corporal el que presente mayor rendimiento diagnóstico ya que se conoce que es mejor predictor de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico (32,33). En nuestro estudio no medimos índice cintura – cadera que tiene también evidencia de superioridad para estratificación de riesgo, sin embargo cabe anotar que dentro de la evaluación un paciente de estas características lo mejor es obtener los tres datos (34).

La importancia de NASH/NAFLD en nuestro estudio y su relación con factores conocidos de riesgo cardiovascular, nos indica que nuestro país no está por fuera de la tendencia mundial y esto conlleva una implicación clínica muy importante y es que la valoración de enzimas hepáticas y ultrasonografía del hígado debe ser parte de los controles periódicos realizados por médicos de prevención primaria y especialistas como médicos familiares e

internistas en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico, dada su presentación clínica silente y riesgo de progresión (35-38). Controles que no se realizan rutinariamente en nuestro medio y que no se encuentran estipulados en las guías de atención nacionales y que puede contribuir al diagnóstico tardío de patología hepática en estos pacientes con las consecuencias pronósticas y terapéuticas de esto.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio demostró que en el grupo de pacientes en el centro de referencia de gastroenterología de la Universidad Nacional de Colombia la entidad más importante que causa elevación asintomática de transaminasas es NASH/NAFLD y que se asocia con factores de riesgo cardiovascular reconocidos, proponemos por tanto que la evaluación bioquímica e imagenológica del hígado haga parte de los estudios rutinarios realizados en este grupo de pacientes para detectar a tiempo alteraciones hepáticas que sean sujetas de intervención diagnóstica y terapéutica.

Conflictos de interés: Los autores no reportan ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, et al. Coagulopathy does not protect against Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with Chronic Liver Disease. *Chest* 2010;137(5):1145-1149.
2. Clark J, Brancati F, Diehl AM. The Prevalence And Etiology Of Elevated Aminotransferase Levels In The United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-967.
3. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000;46:2050-2068.
4. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 1995;333:1118-1127.
5. Navarro VJ, Senior JR. Drug-Related Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-739.
6. Riley TR 3rd, Bhatti AM. Preventive strategies in chronic liver disease: part I. Alcohol, vaccines, toxic medications and supplements, diet and exercise. *Am Fam Phys* 2001;64(9):1555-1560.
7. Speeg KV, Bay MK. Prevention and treatment of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1995;24:1047-1064.
8. Wu WC, Wu CY, Wang YJ, et al. Updated thresholds for serum alanine aminotransferase level in a large-scale population study composed of 34 346 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(6):560-568.
9. Pacifico L, Ferraro F, Bonci E, et al. Upper limit of normal for alanine aminotransferase: Quo vadis? Review Article. *Clinica Chimica Acta* 2013;25: 29-39.
10. Hu KQ, Schiff ER, Kowdley KV, et al. Histologic evidence of active liver injury in chronic hepatitis B patients with normal range or minimally elevated alanine aminotransferase levels. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(7):510-516.
11. Hann HW, Wan S, Myers RE. Comprehensive Analysis of Common Serum Liver Enzymes as Prospective Predictors of Hepatocellular Carcinoma in HBV Patients. *PLoS ONE* 2012;7(10):e47687.
12. Sinn DH, Gwak GY, Shin J, et al. Disease progression in chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase levels. *World J Gastroenterol* 2013;19(14):2256-2261.
13. Kundrotas LW, Clement DJ. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. *Dig Dis Sci* 1993;38(12):2145-2150.
14. Schooling CM, Kelvin EA, Jones HE. Alanine transaminase has opposite associations with death from diabetes and ischemic heart disease in NHANES III. *Ann Epidemiol* 2012;22(11):789-798.
15. Charpentier C, Champenois K, Gervais A, et al. Predictive Value of Liver Enzymes and Inflammatory Biomarkers for the Severity of Liver Fibrosis Stage in HIV/HCV Co-Infected Patients. *PLoS One* 2013;8(3):e59205.0.

16. Ghamar-Chehreh ME, Amini M, Khedmat H, et al. Elevated alanine aminotransferase activity is not associated with dyslipidemias, but related to insulin resistance and higher disease grades in non-diabetic non-alcoholic fatty liver disease. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(9):702–706.
17. Lee SY, Sung E, Chang Y. Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase Is a Strong Marker of Insulin Resistance in Obese Children. *Int J Endocrinol* 2013; 578693.
18. Kim SH, Lee JW, Im JA, Hwang HJ. Increased γ -glutamyltransferase and decreased total bilirubin are associated with metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(11):1623-1628.
19. Schneider AL, Lazo M, Ndumele CE, et al. Liver enzymes, race, gender and diabetes risk: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabet Med* 2013;00,1–8.
20. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 1997;41:845-850.
21. Crownover BK, Covey CJ. Hereditary Hemochromatosis. *Am Fam Physician* 2013;87(3):183-190.
22. Siddique A, Kowdley KV. Review article: the iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(8):876-893.
23. Mathiesen UL, Franzén LE, Frydén A, et al. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34(1):85-91.
24. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94(10):3010-3014.
25. Schneider AL, Lazo M, Selvin E, et al. Racial differences in nonalcoholic fatty liver disease in the U.S. population. *Obesity (Silver Spring)* 2013 Mar 20. Doi: 10.1002/oby.20426 [Epub ahead of print]
26. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(S1):5-10.
27. Mahady SE, George J. Management of nonalcoholic steatohepatitis: an evidence-based approach. *J Clin Liver Dis* 2012;16(3):631-645.
28. Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia-as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(5):307-318.
29. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(12):1342-1359.
30. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(8):837-858.
31. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma: fertile soil. *Semin Liver Dis* 2012;32(1):30-38.
32. Amato MC, Guarnotta V, Giordano C. Body composition assessment for the definition of cardiometabolic risk. *J Endocrinol Invest* 2013 Apr 23. Tomado de <http://www.jendocrinolinvest.it/> [Epub ahead of print]
33. Bose S, Krishnamoorthy P, Varanasi A, et al. Measurement

- of waist circumference predicts coronary atherosclerosis beyond plasma adipokines. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(1):E118-123.
34. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012;13(3):275-286.
 35. Tuyama Ana C., Chang Charissa Y. Non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Diabetes* 2012;4:266–280.
 36. Bhala N, Jouness RI, Bugianesi E. Epidemiology and Natural History of Patients with NAFLD. *Curr Pharm Des.* 2013 Feb 4. Tomado de <http://www.benthamscience.com/cpd/> [Epub ahead of print]
 37. Monsour HP, Frenette CT, Wyne K. Fatty Liver: a Link to Cardiovascular Disease – Its Natural History, Pathogenesis, and Treatment. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2012;8(3):21–25.
 38. Lomonaco R, Chen J, Cusi K. An Endocrine Perspective of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011;2(5):211-225.