



Hígado graso no alcohólico: su diagnóstico en la actualidad. Tercera parte

Víctor Hugo Córdova Pluma,* Alejandra Correa Morales,** José Luis Artigas Arroyo,** María del Carmen de la Torre Sánchez,*** Miriam Vargas González****

RESUMEN

El hígado graso no alcohólico es una alteración poco reconocida, pero con incremento en su frecuencia por la asociación con el síndrome metabólico, predominantemente con obesidad y diabetes mellitus. En México encontramos cada día más pacientes con cirrosis hepática y que en su momento cursaron con este padecimiento sin recibir el diagnóstico adecuado, situación capaz de transformar su historia natural. El siguiente trabajo busca definir la enfermedad, revelar sus causas, describir los mecanismos fisiopatológicos que la generan, establecer rutas diagnósticas, ofrecer diferentes abordajes terapéuticos y mencionar las complicaciones en la población adulta, mediante un exhaustivo análisis de bibliografías seleccionadas por un grupo de médicos con adiestramiento en metodología de la investigación. Se estudiaron más de novecientas citas bibliográficas y espacios electrónicos para, finalmente, incluir el material contenido solo en quinientas siete referencias. En su último capítulo se presentan exclusivamente trabajos realizados por investigadores mexicanos y se anexan diversas sugerencias de los autores en cuanto la dieta y el tratamiento farmacológico, en una experiencia con 97 pacientes tratados durante cuatro años.

Palabras clave: hígado graso, cirrosis hepática, esteatosis hepática no alcohólica, síndrome metabólico, diabetes mellitus.

ABSTRACT

The non-alcoholic fatty liver is a little diagnosed but more and more frequent because of their association with metabolic syndrome, predominantly with obesity and diabetes mellitus. In our country every day we find more patients facing liver cirrhosis, that were not timely diagnosed with this disease, situation capable of transforming its natural history. The following paper attempts to define the disease, revealing their causes, describing pathophysiologic mechanisms that generate it, to establish routes diagnostic, therapeutic and offer different approaches to mention the complications in the adult population, through an extensive analysis of selected bibliographies by a group of doctors trained in clinical research, with the aim of offering a final document that provides the most relevant topic in recent years, due to its extension has been divided into several chapters. More than nine hundred citations and electronic spaces were studied to eventually include the material contained only five hundred and seven references. In his last chapter, presented exclusively works by Mexican researchers and annexed various suggestions of authors in terms of dietary management and drug therapy, in an experiment on 97 patients treated over a period of four years.

Key words: Fatty liver, liver cirrhosis, nonalcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome, diabetes mellitus.

* Jefe de Posgrado y Vinculación de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Miembro del Departamento de Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal.

** Miembro de la Jefatura de Posgrado y Vinculación de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

*** Residente de primer año de la especialidad en Medicina Interna de la Fundación Médica Sur. Facultad de Medicina de la UNAM. Ex Médica Pasante de Servicio Social Universitario de la Jefatura de Posgrado y Vinculación de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

**** Residente de segundo año de la especialidad en Medicina Interna del Hospital Adolfo López Mateos del ISSSTE. Facultad de Medicina de la UNAM. Ex Médica Pasante de Servicio Social Universitario de la Jefatura de Posgrado y Vinculación de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Córdova Pluma. Jefatura de Posgrado y Vinculación. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Calle Fuentes 17, CP 14000, México, DF. Correo electrónico: vhcpl@ulsa.mx

Recibido: octubre, 2008. Aceptado: enero, 2009.

Este artículo debe citarse como: Córdova PVH, Correa MA, Artigas AJL, de la Torre SMC, Vargas GM. Hígado graso no alcohólico: su diagnóstico en la actualidad. Tercera parte. Med Int Mex 2009;25(3):217-28.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El hígado graso no alcohólico debe considerarse en cualquier paciente con concentraciones de enzimas hepáticas anormales, con la exclusión de alcoholismo como causa de las mismas,^{199,200} y que se acompaña de características del síndrome metabólico. En este aumento de transaminasas predomina la TGP (la enzima más sensible) y rara vez exceden tres veces su valor normal¹⁸⁸ (algunos autores mencionan elevación de hasta 10 a 15 veces),¹⁹⁹ sin embargo, existen casos que cursan con enzimas hepáticas normales o con aumentos intermitentes en diferentes momentos. Mofrad y colaboradores¹⁸⁸ demostraron que las concentraciones normales de TGP no excluyen la esteatohepatitis no alcohólica e incluso estadios avanzados de fibrosis; otros autores están de acuerdo que el espectro completo de hígado graso no alcohólico puede observarse en individuos con transamina-

sas normales. Para identificar los casos de hígado graso no alcohólico, mediante la determinación de transaminasas, debe usarse el índice de TGP/TGO, pues típicamente la primera está más elevada, en comparación con lo que pasa en pacientes con enfermedad por alcoholismo, donde la segunda es mayor; la proporción es comúnmente TGO/TGP < 1 v en 65 a 90% de los casos; cuando el índice es > 1 tienen más fibrosis y enfermedad más avanzada.

Un algoritmo útil para determinar el hígado graso no alcohólico, a partir de elevación leve de transaminasas, se muestra en la figura 1.

La gamma glutamil transpeptidasa (GGT) suele estar aumentada (> 35 U/L)¹⁶ en menos de 50% de los casos; la elevación de GGT en pacientes con enfermedad hepática crónica se asocia con daño de los conductos hepáticos y fibrosis.¹⁹⁹ Las anomalías en albúmina sérica o bilirrubinas son infrecuentes, a menos que exista enfermedad avanzada.

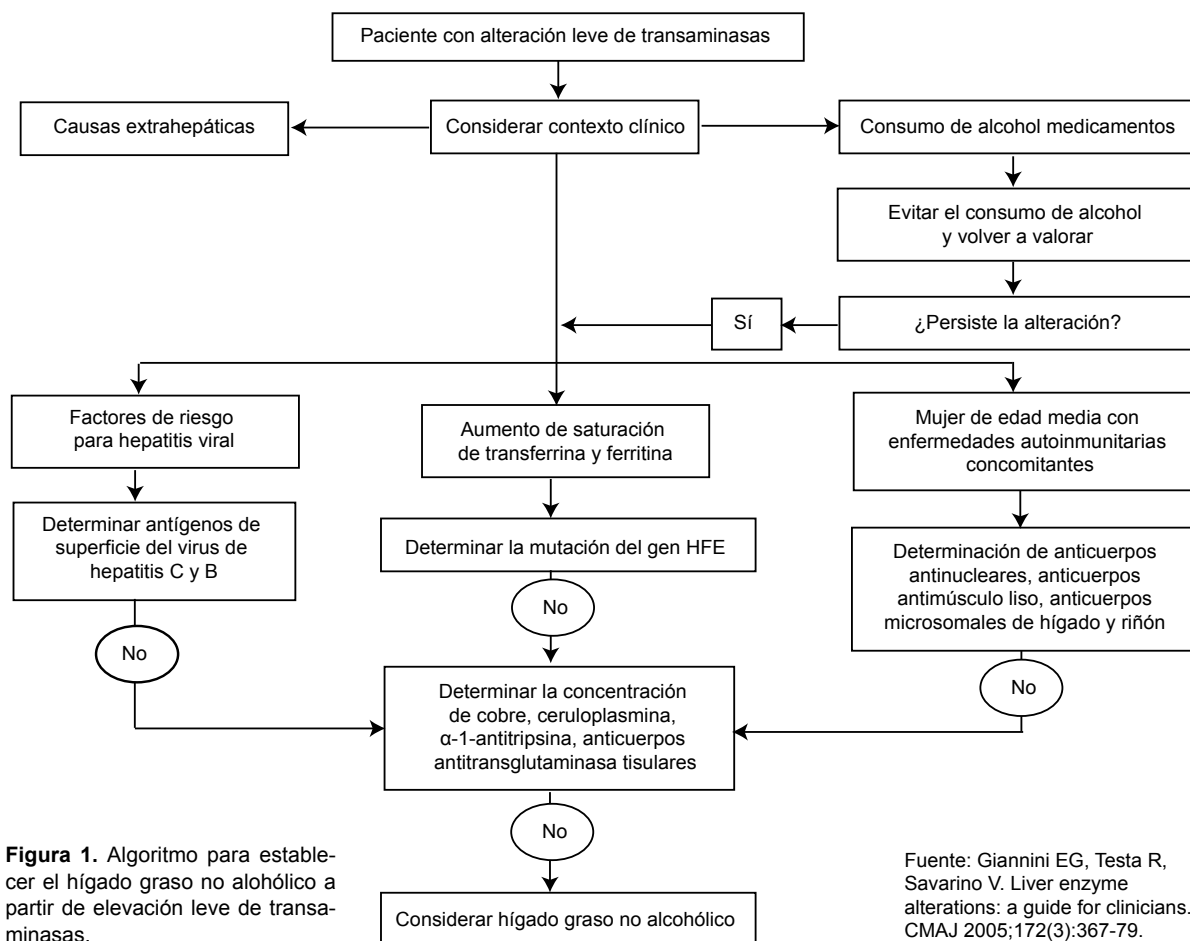


Figura 1. Algoritmo para establecer el hígado graso no alcohólico a partir de elevación leve de transaminasas.

Fuente: Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alterations: a guide for clinicians. CMAJ 2005;172(3):367-79.

El valor pronóstico positivo puede estimarse de series de pacientes con concentraciones anormales de enzimas.¹⁸ En el trabajo de Daniel y colaboradores,²⁰⁰ en 1,124 pacientes con elevación crónica de transaminasas, se marcaron 81 sujetos como negativos para enfermedad infecciosa, metabólica, autoinmunitaria o hereditaria, con antecedente de alcoholismo o medicamentos hepatotóxicos, y se les realizó una biopsia; de éstos, 73 tuvieron esteatosis y su valor pronóstico positivo para hígado graso no alcohólico fue de 90%. El estudio de Skely y su grupo,²⁰¹ en 354 pacientes con alteración de enzimas hepáticas en ausencia de diagnóstico serológico mostró valor pronóstico positivo para esteatohepatitis no alcohólica de 34%. Mientras no se cuente con otro sistema para explorar a la población, las enzimas hepáticas seguirán siendo el parámetro más apropiado de estimación.¹⁸ En el Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), los estimados de prevalencia de probable hígado graso no alcohólico variaron de 3.1 a 5.4% al utilizar sólo TGP vs TGP y TGO, y hasta 23% cuando se utilizó GGT en combinación con las anteriores.²⁰²

Las pruebas C de aliento distinguen a la población con base en la recuperación de CO₂ posterior a la ingestión del sustrato marcado con carbono (C-sustrato); también se utilizan para vigilar la progresión o evaluar la efectividad de los fármacos. Las pruebas actuales se muestran en el cuadro 1.

Se han encontrado elevadas concentraciones de ferritina hasta en 50% de los casos con hígado graso no alcohólico, las cuales se consideran parte de un patrón de respuesta de fase aguda.^{206,207} Las concentraciones de ferritina sérica parecen estar relacionadas con resistencia a la insulina y daño hepático, más que representar depósitos hepáticos de hierro.²⁰⁷

La transferrina es una glucoproteína que funciona como transportadora de hierro y es sintetizada en el hígado, lo que explica su disminución en caso de insuficiencia hepática. Comúnmente se usa como marcador de abuso de alcohol; las concentraciones de transferrina deficiente de carbohidratos no se afectan por la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia u obesidad.²⁰⁸

En esta enfermedad se encuentran autoanticuerpos no específicos de los órganos en 33% de los casos, con anticuerpos antinucleares asociados con resistencia a la insulina más grave y enfermedad más avanzada;²⁰⁹ es preciso determinar anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso y anticuerpos antimitocondriales.⁵ El estudio de Loria y colaboradores,²⁰⁹ en 84 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, encontró una prevalencia global de 35.7%, con 21.4% de individuos positivos para anticuerpos antinucleares, 4.7% para antimúsculo liso, 6% para anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, y 2.3% para anticuerpos antimitocondriales; los pacientes positivos para anticuerpos fueron de mayor edad y de predominio femenino (63.3%). Los casos con anticuerpos antinucleares positivos tuvieron resistencia a la insulina significativamente mayor que los negativos, mientras que los que resultaron positivos para anticuerpos antimúsculo liso tuvieron mayor concentración de gammaglobulina y menor resistencia a la insulina.

El ácido hialurónico es un componente de la matriz extracelular sintetizado por las células mesenquimatosas y degradado dentro de las células endoteliales hepáticas;²⁰⁸ sus concentraciones se elevan en casos de fibrosis que resultan de enfermedad alcohólica, biliar y viral, así como sarcoidosis, insuficiencia renal e inflamación del tejido conectivo, independientemente de la fibrosis hepática.^{206,208,210} El mejor valor de cohorte para ácido hialurónico es de 43 ng/mL, que otorga un valor pronóstico de 92% y certeza diagnóstica para detectar fibrosis grave de 78%;²¹¹ la probabilidad de esteatohepatitis no alcohólica llega a ser de 97% si el paciente tiene concentraciones positivas; por tanto, puede ser un marcador útil para vigilar la conversión/evolución de fibrosis a cirrosis.^{211,212} Sin embargo, ya que la concentración de ácido hialurónico aumenta en condiciones de inflamación sistémica, puede resultar en falsos positivos.²⁰⁶

Los tipos de colágeno más útil son el IV y VI,^{211,213,206} ambos con dominio 7S; su mejor valor de corte es de 7S 5.0 ng/mL, cuyo valor pronóstico positivo es de 86%,

Cuadro 1. Pruebas de aliento para hígado graso no alcohólico

Prueba	Valora	Uso
C-Metacetina (MBT)39 P450203	Actividad de Citocromo P450-1 ^a 2	Estadio de fibrosis
C-Octanoato (OBT)39	β- oxidación mitocondrial de hepatocitos	Grado de daño hepático
C-Cafeína204,205	Citocromo P450	Predice de forma independiente fibrosis significativa (F > o = 2) y avanzada (F > o = 3)

certeza diagnóstica para detectar fibrosis grave de 84% y, como en el caso de ácido hialurónico, la probabilidad de que un paciente tenga esteatohepatitis no alcohólica puede ser 97%, sobre todo si tiene concentraciones positivas de colágeno tipo VI dominio 7S.²¹¹ Para el colágeno tipo IV 7S, la sensibilidad es de 41% y la especificidad de 95%.²¹³

Bookman y colaboradores²¹⁴ realizaron un estudio en 45 pacientes (15 con esteatohepatitis no alcohólica, 15 con hígado graso y 15 controles sanos), en quienes determinaron la glucosa e insulina, ácidos grasos libres, HDL, LDL y colesterol. La resistencia a la insulina, LDL e índice colesterol- LDL fueron significativamente más altos en los pacientes con esteatohepatitis, mientras que las HDL resultaron significativamente menores, comparada con los tenían hígado graso y los pacientes control. Concluyeron que, junto con la resistencia a la insulina, los valores de LDL y el índice colesterol/HDL incrementan cuando empeora la gravedad de la histología hepática, y los valores de HDL declinan.

Un marcador potencial lo constituye el YKL-40. Se clasifica como una lectina que enlaza la heparina y quitina; su función es desconocida, pero puede servir en la reestructuración tisular. Los valores de YKL-40 se relacionan significativamente con el grado de fibrosis hepática, donde la concentraciones más altas aparecen en pacientes con fibrosis moderada (466 mg /L) a grave (676 mg/L); en casos leves, las concentraciones son de 270 mg/L.²¹⁵

Koruk y colaboradores²¹⁶ estudiaron las concentraciones séricas de proteínas de fase aguda en 18 casos de esteatohepatitis no alcohólica y valoraron su relación con los hallazgos histopatológicos hepáticos, para compararlos con 16 controles sanos. Determinaron la concentración de proteína C reactiva, ceruloplasmina C reactiva, ferritina, transferrina, α -1 glucoproteína ácida, α -2 macroglobulina, α -1-antitripsina, albúmina, haptoglobina y lipoproteína. Los valores de proteína C reactiva, ferritina, ceruloplasmina C reactiva y α -macroglobulina fueron significativamente más altos que los del grupo control, concluyendo que pueden ser útiles para valorar pacientes en riesgo de esteatohepatitis no alcohólica. Los pacientes con elevación de proteína C reactiva y ferritina, pero con transferrina normal, deben considerarse para biopsia hepática.

La laminina es un componente de la matriz extracelular eliminada por las células endoteliales hepáticas; un estudio

reciente revela que las concentraciones mayores de 282 ng/mL pronostican, razonablemente, cualquier tipo de fibrosis.^{206,217}

La tioredoxina es una proteína bloqueadora de radicales libres²⁰⁶ inducida por diferentes tipos de estrés^{206,218,219} y contiene tiol,²¹⁹ en los estudios de Nakashima²¹⁸ y Sumida²¹⁹ se encontraron elevadas concentraciones en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, en comparación con casos de esteatosis simple y controles sanos. Aparentemente, la tioredoxina incrementa de acuerdo con el contenido hepático de hierro y su gravedad histológica; sin embargo, al remover el exceso de hierro por flebotomía disminuye sus valores; es un parámetro que se utiliza para distinguir la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) de la esteatosis simple, así como un factor pronóstico de gravedad de NASH; no obstante, las concentraciones no son suficientemente distinguibles para pronosticar diferentes grados de fibrosis.^{206,218,219}

En cuanto a la deshidroepiandrosterona (DHEA), sus concentraciones circulantes pueden utilizarse para diferenciar esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica; un valor de DHEA mayor de 0.45 mg/dL²²⁰ tuvo sensibilidad y valor pronóstico negativo de 100% al distinguir entre hígado graso no alcohólico leve y grave.^{39, 220}

En el estudio de Wieckowska y colaboradores,²²¹ la determinación de los productos de fractura de la caspasa apoptótica en suero demostró diferencias entre esteatohepatitis no alcohólica y esteatosis simple. Esto se confirmó en el trabajo de Younossi y su grupo,²²² donde la caspasa apoptótica CK-18 (antígeno M30) pronosticó la esteatohepatitis no alcohólica histológica, con sensibilidad de 70% y especificidad de 83.7%. La activación de la caspasa 3 y la apoptosis de hepatocitos son características patológicas prominentes de hígado graso no alcohólico y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.¹⁵⁶ La actividad de la caspasa 3 estuvo marcadamente incrementada en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, que en quienes tenían esteatosis simple y los casos control, observándose una correlación significativamente positiva entre las concentraciones de actividad de caspasa 3 y el estadio de fibrosis³⁹

La concentración de adiponectina es baja en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica temprana (estadio 1 a 2 de Brunt). El estudio Shimada y colaboradores²¹³ mostró sensibilidad de 68% y especificidad de 79% para detectar esta forma de hígado graso no

alcohólico. El TNF- α se relaciona con resistencia a la insulina e induce la formación de citocinas inflamatorias. El trabajo de Bahcecioglu y su grupo²¹² mostró que los valores séricos de TNF- α estuvieron significativamente más elevados en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis, que en los casos control ($p < 0.05$), resultados similares a los de Chu y colaboradores,²²³ y Kugelmas y su grupo.²²⁴ Sin embargo, sus concentraciones séricas se asociaron de forma inconsistente con fibrosis hepática.²⁰⁶ Bahcecioglu y colaboradores²¹² demostraron que la IL-8 estuvo significativamente más alta en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica ($p < 0.001$) y cirrosis ($P < 0.05$), en comparación con los controles. Aunque no fue la meta del estudio, como Kugelmas y col,²²⁴ los valores estuvieron aumentados de igual manera. Younossi y su grupo²²² encontraron que la citoqueratina CK-18 (antígeno M65) tuvo sensibilidad de 63.6% y especificidad de 89.4% para pronosticar la esteatohepatitis no alcohólica histológica. Hiratuska y colaboradores²²⁵ evaluaron si el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), una de las citocinas, se relacionaba con el síndrome metabólico, y encontraron asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre las cuartiles de concentraciones de HGF y el grado de anormalidad del componente del síndrome metabólico, independientemente de la función hepática.

Ya que ninguno de los marcadores mencionados son específicos y sensibles para determinar esteatosis o fibrosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico, se han ideado paneles de marcadores, algunos disponibles en el comercio (cuadro 2).

ESTUDIOS DE IMAGEN

Las tres modalidades principales son: el ultrasonido, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM), pero ninguna distingue entre esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica.^{5,15} Otra limitación es que la sensibilidad disminuye cuando la cantidad de infiltrado graso afecta menos de un tercio de los hepatocitos.¹⁵

Ultrasonido

Es la modalidad de elección para la determinación cualitativa de esteatosis, pero de cierta forma es subjetiva y

dependiente del operador: sólo detecta infiltración grasa de moderada a grave.²³⁴ Las características ultrasonográficas de hígado graso son:

- 1) Ecotextura: la esteatosis se observa como incremento de ecogenicidad en ecos muy finos y condensados, con apariencia de "hígado brillante".^{234,235}
- 2) Aumento en la atenuación: a mayor atenuación mayor dificultad de penetrar el hígado,²³⁵ lo que causa oscurecimiento posterior y pérdida de la definición del diafragma (lo que también resulta en un riñón relativamente hipoecoico); sin embargo, no es un signo confiable.²³⁴
- 3) Vasos hepáticos: disminuye la visualización de las venas porta y hepáticas, dando lugar a una apariencia blanda o sin características del hígado, por la compresión del parénquima lleno de grasa; estos hallazgos hacen difícil la diferenciación entre esteatosis hepática difusa y otras enfermedades parenquimatosas difusas.²³⁴

Existe un sistema de graduación con base en estas características sonográficas, propuesto por varios grupos, para minimizar el sesgo por el observador y mejorar el acuerdo diagnóstico. Ya que la distribución en parches de la enfermedad es difícil de determinar sólo por ecogenicidad, se reduce la certeza del sistema de graduación (cuadro 3).²³⁴

La sensibilidad del ultrasonido para detectar esteatosis hepática y fibrosis varía en gran rango por diversos factores: primero, hay diferencias importantes en los criterios para definir esteatosis y fibrosis, particularmente la importancia de la atenuación posterior del rayo, pues tanto la esteatosis como la fibrosis producen un patrón de ecos brillantes, pero la fibrosis se caracteriza por un patrón áspero de ecos que se distingue de los ecos gruesos y finos de la esteatosis. Segundo, hay diferencia importante entre los transductores ultrasonográficos utilizados; la atenuación y dispersión posterior es considerablemente menor con el rayo de 3.5 MHz que con el de 5 MHz; además, se ha visto que al utilizar los transductores de 10 y 3.5 MHz de forma conjunta, la atenuación dependiente de la frecuencia de un rayo que pasa por el hígado se correlaciona con su contenido de grasa. Finalmente, la sensibilidad incrementa con la gravedad de la esteatosis (cuadro 4).^{234,235}

Cuadro 2. Paneles de marcadores para determinar la función hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico

Nombre	Marcadores	Determina
Comerciales		
FibroTest® ^{226,227}	Bilirrubina total, GGT, α -2-macroglobulina, apolipoproteína A1 y haptoglobina corregidas para la edad y el género.	Cuantificación de fibrosis
ActiTest® (ActiSure® en Estados Unidos) ²²⁷	Bilirrubina total, GGT, α -2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina y TGP corregidas para la edad y el género.	Índice de actividad necroinflamatoria
Steato Test® ^{226,227}	TGP, α -2-macroglobulina, apolipoproteína A-I, haptoglobina, bilirrubina total, GGT, colesterol, TAG, glucosa, corregidas para la edad, el género e IMC.	Probabilidad de esteatosis
NashTest® ²²⁶	FibroTest® + ActiTest® + Steato Test® peso, talla, TGO, glucosa sérica, triglicéridos, colesterol	Diagnóstico categórico de esteatohepatitis no alcohólica
FibroMAX® ²²⁹	FibroTest® + ActiTest® + Steato Test®, + NashTest® + AshTest® (valoración cuantitativa en pacientes con esteatohepatitis alcohólica)	Para pacientes en riesgo de enfermedad hepática crónica
No comerciales		
Hepascore ²³⁰	Bilirrubina, GGT, ácido hialurónico, α -2-macroglobulina, edad y sexo. $Y = \exp [-4.185818 - (0.0249 \times \text{edad}) + (0.7464 \times \text{sexo}) + (1.0039 \times \alpha 2 \text{ macroglobulina}) + (0.0302 \times \text{ácido hialurónico}) + (0.0691 \times \text{bilirrubina}) - 0.0012 \times \text{GGT}].$ Con edad (años), sexo masculino = 1, sexo femenino = 0, α -2-macroglobulina en g/L, ácido hialurónico en $\mu\text{g/L}$, bilirrubinas en $\mu\text{mol/L}$ y GGT en U/L. Se calcula de la siguiente ecuación: $\frac{y}{1+y}$	Fibrosis; comprobada en pacientes con hepatitis C
Rosenberg y cols. ²³¹	Colágeno IV, colágeno VI, PIIINP, metaloproteína 2 de matriz, metaloproteína 9 de matriz, Inhibidor tisular de metaloproteína de matriz 1 (TIMP-1), tenascina, laminina y ácido hialurónico	Presencia o ausencia de fibrosis
NAFLD Fibrosis Score ²³²	Edad, hiperglucemia, IMC, cuenta plaquetaria, albúmina e índice TGO/TGP Puntuación de fibrosis para pacientes con hígado graso no alcohólico (NAFLD) = $-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{hiperglucemia en ayuno/diabetes (si = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{índice TGO/ TGP} - 0.013 \times \text{plaquetas (} \times 109/\text{L)} - 0.66 \times \text{albúmina (g/dL)}$.	Probabilidad de fibrosis en pacientes con hígado graso no alcohólico
HAIR ³	Hipertensión arterial sistémica, TGP > 40 UI e índice de resistencia a la insulina (> 5.0) como una suma simple	Una puntuación de HAIR de 2 proporciona sensibilidad de 0.8 y especificidad de 0.89 para pronosticar esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y una de 3 asegura, virtualmente, asegura la NASH; su utilidad debe definirse prospectivamente.
Índice de hígado graso ²³³	Triglicéridos, IMC, GGT, circunferencia de la cintura. $\text{IHG} = \left(e^{0.953 \times \log(\text{triglicéridos}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{Circunferencia de la cintura} - 15.745} \right) / \left(1 + e^{0.953 \times \log(\text{triglicéridos}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{Circunferencia de la cintura} - 15.745} \right) \times 100$	Pronostica la aparición de hígado graso. Obtenido del estudio Dionisio, por lo que tiene la limitante de población específica.
Younossi y cols. ²²²	Concentraciones séricas de caspasa rota CK-18 (Antígeno M30), adiponectina y resistina.	Sensibilidad de 95.45% y especificidad de 70.21%; la validación ciega del modelo sirvió para distinguir la esteatohepatitis no alcohólica y esteatosis simple.

Cuadro 3. Sistema de graduación ultrasonográfico para el diagnóstico de hígado graso.²³⁴

<i>Característica sonográfica</i>	<i>Definición</i>
Ecotextura hepática	Normal: el nivel de ecos del parénquima hepático es homogéneo y no hay diferencia de contraste con el riñón. Leve: ligero aumento en el patrón ecogénico del hígado. Moderado: intermedio entre leve y grave. Grave: grave discrepancia entre la ecogenicidad aumentada del hígado, comparada con la cortical renal.
Penetración de eco y visibilidad del diafragma	Normal: la estructura hepática está claramente definida desde la superficie del diafragma; se visualiza claramente el perfil del diafragma. Leve: ligera atenuación del rayo sónico a través del hígado. Moderado: intermedio entre leve y grave. Grave: marcada atenuación del rayo sónico a través del hígado. No se visualiza el diafragma.
Claridad de la estructura de los vasos hepáticos	Normal: visualización clara de las paredes y lúmenes de los vasos. Leve: ligera disminución en la definición de las paredes de las vénulas portales. Moderado: intermedio entre leve y grave. Grave: sólo se observan las principales paredes portales, con ausencia de todas las paredes de las vénulas portales.

Cuadro 4. Estudios de validación por ultrasonido en la detección de esteatosis hepática.²³⁴

<i>Estudio</i>	<i>Año</i>	<i>n</i>	<i>Sujetos control</i>	<i>Transductores (MHz)</i>	<i>Sensibilidad (%)</i>	<i>Especificidad (%)</i>
Foster y cols	1980	65	Normal	2.25 o 3.5	60	95
Debongnie y cols	1981	85	Laparotomía por otra razón	2.25	80	88
Taylor y cols	1981	38	Normal	2.25	95	94
Meek y cols	1984	45	Normal	2.5	64	100
Saverymuttu y cols	1986	85	Colon Irritable	5	94	84
Joseph y cols	1991	50	Enfermedad hepática crónica	5	89	93
Mathiesen y cols	2002	165	Hepatitis crónica	2.5 - 3.5	90	82

Otras modalidades de ultrasonido

1) Ultrasonido Doppler: la infiltración grasa del hígado puede cambiar la forma de la onda Doppler de las venas hepáticas; los pacientes con hígado graso tienen alto grado de anormalidades en la misma, que puede ser bifásica o monofásica; este hallazgo se explica por el efecto compresor del depósito de grasa en los hepatocitos que circundan las venas hepáticas. Sin embargo, no hay correlación entre el grado de infiltración grasa y el patrón de ondas provenientes de las venas hepáticas.²³⁴

2) Ultrasonido con contraste: Moriyasu y colaboradores²³⁶ evaluaron los cambios en la acumulación de microburbujas en el hígado después de la inyección de Levovist (agente de contraste compuesto de una capa externa y gas interno) en 15 casos con esteatohepatitis no alcohólica, 8 con esteatohepatitis alcohólica, 45 con hígado graso no alcohólico, 10 con hepatitis C crónica y 10 voluntarios sanos. La mayor intensidad de contraste del ultrasonido estuvo deprimida y hubo desaparición de las microburbujas más rápidamente en

los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, por lo que estos cambios se correlacionaron con el grado de fibrosis centrilobular y perisinusoidal, más no a la esteatosis en el estudio histológico.

- 3) FibroScan: determina la dureza del hígado con cambios fibróticos por elastografía transitoria.^{234,237} ésta se basa en una estimulación mecánica intermitente que permite la separación sensible, a tiempo, de la onda reflejada desde la ola transmitida, que disminuye la sensibilidad a condiciones límites.²³⁷ El sistema se compone de un transductor para la recepción de ondas reflejadas en el mismo eje y de un vibrador que produce olas de baja frecuencia (50 Hz), de leve amplitud y cortada, que se propagan a través del tejido.²³⁷ El ultrasonido de pulso de ecos se usa para seguir la propagación de esta onda cortada, lo que permite medir la velocidad de la misma.²³⁷ La velocidad se relaciona, directamente, con la elasticidad del tejido e incrementa mientras el hígado tiene mayor fibrosis.^{234,237} El operador puede controlar el grosor de la sección de tejido medida, que generalmente se encuentra dentro de 3 cm de la superficie y tiene un grosor de 2 a 4 cm dentro del órgano.²³⁷

Los primeros reportes del uso de FibroScan corresponden a la determinación de fibrosis en otras alteraciones hepáticas. Ziol y colaboradores²³⁸ realizaron un estudio prospectivo y multicéntrico en 327 casos con hepatitis C para evaluar la habilidad de la técnica. Encontraron que la elastografía transitoria es un método confiable para detectar fibrosis significativa o cirrosis en pacientes afectados por la enfermedad. Respecto a su uso en pacientes con hígado graso no alcohólico, durante la Semana de Enfermedades Digestivas (Digestive Disease Week) del 2006, en Los Ángeles, California, Fukuzawa y su grupo²³⁹ confirmaron que la elastometría puede determinar la progresión de fibrosis hepática en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y es efectiva para su vigilancia a largo plazo. Los pacientes que tuvieron confirmación de esteatohepatitis no alcohólica por histopatología, el análisis multivariado de Kelleher y cols.,²⁴⁰ demostró que la dureza del hígado, evaluado por FibroScan, y la edad son factores pronósticos de fibrosis. Sin embargo, Munteanu y su grupo²⁴¹ encontraron variabilidad significativa interobservador al medir la dureza del hígado, y concluyeron

que el FibroScan no es un sistema confiable para establecer el diagnóstico de fibrosis avanzada en pacientes con obesidad visceral o esteatosis. Las limitaciones teóricas de esta técnica se asocian con factores mecánicos primarios, como el grosor y tipo de tejido que separa el transductor del hígado (la obesidad y ascitis son impedimentos casi absolutos),^{234,237} la calidad de la ventana (el espacio intercostal puede ser muy estrecho) o las características del tejido hepático (hígado graso).²³⁷ Ya que la mayoría de los pacientes con hígado graso no alcohólico son obesos, Kelleher y colaboradores²⁴⁰ realizaron un estudio en 129 pacientes con confirmación histopatológica de NASH o cirrosis criptogénica asociada con obesidad y diabetes. Los autores encontraron que el IMC de hasta 40 no es una contraindicación para medir la dureza hepática.

Tomografía

La densidad hepática estimada por TAC es más confiable que el ultrasonido para detectar y graduar la infiltración grasa del hígado. Al aumentar la esteatosis, la atenuación del hígado disminuye alrededor de 1.6 Unidades Hounsfield (UH) por cada miligramo de triglicéridos depositado por gramo de tejido hepático.²³⁴ En la TAC sin contraste, el valor de atenuación hepática normal (45 a 65 UH) es, en promedio, 10 UH mayor que la del bazo.^{234,235} En los pacientes con cambios grasos, sin embargo, la densidad suele ser 10 UH menos que la del bazo en la TAC sin contraste^{234,235,242} y mayor de 25 UH con contraste.²³⁵ Aún más, se ha reportado que la densidad hepática determinada por el índice de atenuación hígado-bazo (Índice H-B), en TAC sin contraste, se correlaciona con el grado de esteatosis macrovesicular. El índice de atenuación de hígado (IAH) y el de hígado-bazo son útiles para evaluar la historia natural del hígado graso y los cambios inducidos por el tratamiento.²³⁴ La diferencia de atenuación hígado-bazo depende del tiempo en la TAC con contraste, y su sensibilidad varía con el tipo de escáner, la velocidad de inyección y el tiempo de las mediciones. Al utilizar un valor discriminatorio para la diferencia de H-B de 20.5 UH, entre 80 a 100 segundos después de la inyección, la sensibilidad y especificidad para diagnosticar hígado graso es de 86 y 87%, respectivamente; de los 100 a 120 segundos, y la diferencia en la atenuación hepática y esplénica de 18.5 UH tiene sensibilidad y especificidad de 93%. Las zonas libres de grasa resultan en especificidad más elevada y reducida sensibilidad. La TAC sin contraste

es la técnica óptima para diagnosticar infiltración grasa del hígado mayor de 30%, pues las imágenes no se afectan por la dinámica del medio de contraste.^{234,235} Mientras aumenta la esteatosis, la atenuación es menor que la de la vasculatura intrahepática, dando la apariencia de una TAC con contraste.^{234,242}

El hígado graso también se manifiesta como una reducción significativa en el incremento de la fase portal. Un mecanismo sugerido para la perfusión reducida del parénquima es que la rotura de hepatocitos resulta en la liberación de glóbulos de grasas a la microcirculación hepática, con alteración de la arquitectura sinusoidal, hemorragias focales y necrosis hepatocelular. Se aprecia crecimiento leve del bazo en casos de hígado graso no alcohólico y el volumen del mismo se correlaciona positivamente con el contenido de grasa hepática.²³⁴

Resonancia magnética

La técnica más certera es la de desplazamiento químico de gradientes de ecos en secuencias de pulso^{234,235} o técnica modificada de Dixon.²⁴³ Al variar el tiempo del eco, para plasmar el agua y la grasa en fase y fuera de fase, puede observarse el cambio químico entre los protones de estos elementos. Mediante imágenes dentro de fase, la densidad de las señales intravoxel de los protones de agua o grasa son adicionales, mientras que en imágenes fuera de fase, la densidad de las señales se cancela. En imágenes de peso de gradiente T1 de áreas con cantidad significativa de grasa intracelular, el hígado aparece más brillante que el bazo y los músculos paraespinales; las imágenes fuera de fase muestran menor intensidad de la señal, que en las correspondientes dentro de fase; esta diferencia en intensidad de señal establece el diagnóstico de hígado graso. El bazo suele utilizarse como órgano de referencia para pérdida de la señal. Cuando el contenido graso del hígado se acerca a 50% de los voxels en el hígado, éste aparece más oscuro en relación con el bazo; la pérdida de intensidad de la señal en imágenes fuera de fase es más prominente en pacientes con degeneración grasa moderada y grave; característicamente, las imágenes fuera de fase se identifican por un borde grueso negro en las inmediaciones de grasa-agua: artefacto que se ha denominado “efecto de tinta china” o “artefacto limítrofe”.^{234,243,244}

El medio de contraste hepático, con un agente T1 (por ejemplo, un material hepatobiliar que contiene gadolinio o manganeso), se encuentra más reducido que en los con

pacientes con hígado sano. La esteatosis hepática contiene células de Kupffer; por tanto, el contraste con ferumoxidas (agentes retículo endoteliales) es excelente para detectar esta alteración, pues disminuye la señal del hígado (oscurecimiento), especialmente en secuencias T2, teniendo que las lesiones permanecen blancas. La evidencia de la lesión en imágenes poscontraste puede, también, estar influenciadas por metamorfosis grasa intralesional.²⁴⁵ La cuantificación se establece por las diferencias resonantes entre la grasa y el agua; la fracción hepática de grasa se deriva de la diferencia de señales entre los vectores, que resultan de las señales dentro de fase (+ agua, + grasa) y fuera de fase (+ agua, - grasa), calculadas de la potencia media de intensidad de pixeles (SI). Se utiliza la siguiente fórmula: Fracción hepática de grasa = $(SI_{\text{en-fase}} - SI_{\text{fuera de fase}}) / 2SI_{\text{en-fase}}$. El resultado se correlaciona con el contenido microscópico de grasa.²³⁴

Las modalidades emergentes, como la resonancia magnética pesada por difusión y la resonancia magnética por espectroscopia, son capaces de distinguir, de forma no invasiva, la esteatohepatitis no alcohólica.

- Resonancia magnética pesada por difusión: distingue los tejidos a través de mediciones de sus coeficientes de difusión aparentes. Sus cambios específicos se correlacionan con la gravedad de la fibrosis; los coeficientes de difusión aparentes disminuyen al aumentar la esteatosis, la inflamación y la fibrosis.²⁴⁶
- Resonancia magnética por espectroscopia: es un método no invasivo que distingue los procesos metabólicos implicados en la regeneración celular, por lo que puede evaluar la bioenergía del hígado²⁴⁷ y determina la concentración hepática de triglicéridos. A diferencia de la TAC y la ultrasonografía, proporciona la determinación cuantitativa de triglicéridos hepáticos al medir directamente los protones de los grupos acilo. Este método evalúa un volumen hepático mucho mayor que el obtenido por biopsia, lo que minimiza los errores de muestreo. Los valores obtenidos por este tipo de resonancia se correlacionan con el análisis histomorfométrico de las biopsias, pero se observa un error sistémico cuando la concentración de triglicéridos es baja.²³⁴

Los índices del metabolito fosfato se encuentran más altos en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH), comparados con los controles, específicamente mayor elevación de fosfomonoésteres-fosfato y menor

índice ATP-fosfato; esto indica aumento en el movimiento membranal y el consumo de ATP, lo que implica un aumento en la demanda metabólica. La depleción de ATP y la demanda metabólica son menores en los casos con NASH con fibrosis avanzada. Este descubrimiento corresponde al hallazgo histopatológico frecuente de disipación de esteatosis en pacientes con cirrosis por NASH; por tanto, en los individuos con esta última, un aumento en el índice ATP-fosfato puede señalar evolución a un estadio avanzado de fibrosis.^{6,39}

Medicina nuclear

- a) Coloide sulfuro cuantitativo hígado-bazo: determina la cantidad de células de Kupffer; el coloide sulfuro está marcado con tecnecio^{99m}, teniendo que la cantidad eliminada por el hígado disminuye de acuerdo con su estado. Las puntuaciones se afectan desproporcionadamente por esplenomegalia e hígado graso, teniendo que en ambas instancias la distribución del coloide sulfuro aparece anormal, aunque el hígado tenga, histológicamente, fibrosis mínima.²³⁷
- b) Exploración cuantitativa de hígado-bazo de Hoefs²³⁷: por medio del coloide sulfuro marcado con tecnecio^{99m} se obtienen imágenes SPECT (TAC con emisión de fotón único). El índice hígado-bazo (IHB) es la distribución en hígado y bazo de las cuentas totales corregidas para el tamaño del bazo; la gravedad de la distribución del coloide sulfuro se determina por el promedio del índice hígado-médula ósea (IHM precisión, ± 2) y el de hígado-bazo (precisión, ± 2), denominado "masa hepática profundada" (MHP): $MHP = (IHM + IHB)/2$, que en estudios tempranos se llamó "puntuación de gravedad". La MHP se correlaciona con el sistema Child-Pugh. Hoefs y colaboradores correlacionaron el QLSS (escaneo cuantitativo hígado-bazo) con la gravedad de la enfermedad hepática determinada durante la peritoneoscopia. La puntuación de esta última, de 0 a 5 (puntuación de Hoefs-Kanel), se construyó con las puntuaciones de biopsia hepática (si el hígado era liso o granular) y de superficie hepática (si eran evidentes los macronódulos). La peritoneoscopia se correlacionó significativamente con la masa hepática profunda. La IA SPECT de

hígado-bazo, mediante el coloide sulfuro marcado con tecnecio^{99m} se correlaciona con la función hepática, coexistencia de cirrosis y gravedad de la enfermedad hepática.

- c) Exploración cuantitativa de hígado-bazo de Grosghar y Zuckerman^{237,248,249}: con el coloide sulfuro, la captación del hígado se expresa como porcentaje de la dosis total inyectada, corregida para descomposición (captación cuantitativa del hígado QLU); el QLU se correlaciona con la puntuación de Child-Pugh.
- d) Detección de receptores de asialoglucoproteína (asgrp): los receptores de asialoglucoproteína median la remoción sérica de glucoproteínas que contienen abundantes residuos de galactosa,²⁵⁰ con lo que se expresan excesivamente en la superficie sinusoidal de los hepatocitos, con función de marcadores subrogados para masa hepática funcionante.²⁵¹ Se utiliza una asialoglucoproteína sintética: galactosil- albúmina humana sérica con tecnecio^{99m} (tecnecio^{99m}-GSA), que evalúa la captación de todo el hígado y también de los lóbulos individuales. El estudio SPECT muestra buena correlación entre las cuentas totales de tecnecio^{99m}-GSA y los indicadores convencionales de reserva funcional hepática; por tanto, puede usarse para estimar la distribución de la esta última.²³⁷

REFERENCIAS

188. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37(6):1286-92.
189. Batey RG, Schoeman MN, Wilcken B. Acute fatty liver of pregnancy: Is it genetically predetermined? *Am J Gastroenterol* 1996;91(11):2262-4.
190. Treem WR, Shoup ME, Hale DE, Bennett MJ, et al. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91(11):2293-300.
191. Reyes H. Acute fatty liver of pregnancy. A cryptic disease threatening mother and child. *Clin Liver Dis* 1999;3(1):69-81.
192. Steingrub JS. Pregnancy-associated severe liver dysfunction. *Crit Care Clin* 2004;20(4):763-76.
193. Buytaert IM, Elewaut AG, Van Kets HE. Early occurrence of acute fatty liver in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996;91(3):603-4.

194. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(5):1416-9.
195. Barton JR, Sibai BM, Mabie WC, Shanklin DR. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(2):534-8.
196. Matern D, Hart P, Murtha AP, Vockley J, et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2001;138(4):585-8.
197. Yang Z, Zhao, Bennett MJ, Strauss AW, Ibdah JA. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(3):715-20.
198. Vanjak D, Moreau R, Roche-Sicot J, Soulier A, Sicot C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association? *Gastroenterology* 1991;100(4):1123-5.
199. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alterations: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005;172(3):367-79.
200. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94(10):3010-4.
201. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001;35(2):195-9.
202. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122(6):1649-57.
203. Braden B, Faust D, Sarrazin U, Zeuzem S, et al. 13-C-methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(2):179-85.
204. Park GJ, Katelaris PH, Jones DB, Seow F, et al. The C-caffeine breath test distinguishes significant fibrosis in chronic hepatitis B and reflects response to lamivudine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(5):395-403.
205. Schmilovitz-Weiss H, Niv Y, Pappo O, Halpern M, et al. The 13C-caffeine breath test detects significant fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(4):408-12.
206. Adams L, Angulo P. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):25-35.
207. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39(1):179-87.
208. Lainé F, Bendavid C, Moirand R, Tessier S, et al. Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption. *Hepatology* 2004;39(6):1639-46.
209. Loria P, Lonardo A, Leonardi F, Fontana C, et al. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver: prevalence and correlates. *Dis Dis Sci* 2003;48(11):2173-81.
210. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, et al. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005;25(4):779-86.
211. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(2):255-9.
212. Bahcecioglu IH, Yalniz M, Ataseven H, Ilhan N, et al. Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology* 2005;52(65):1549-53.
213. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102(5):1-8.
214. Bookman ID, Pham J, Guindi M, Heathcote EJ. Distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from fatty liver: serum-free fatty acids, insulin resistance, and serum lipoproteins. *Liver Int* 2006;26(5):566-71.
215. Johansen JS, Christoffersen P, Moller S, Price PA, et al. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2000;32(6):911-20.
216. Koruk M, Tayşi S, Savaş MC, Yılmaz O, et al. Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(1):12-17.
217. dos Santos VN, Leite-Mor MM, Kondo M, Martins JR, et al. Serum laminin, type IV collagen and hyaluronan as fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease. *Braz J Med Biol Res* 2005;38(5):747-53.
218. Nakashima T, Sumida Y, Furutani M, Hirohama A, et al. Elevation of serum thioredoxin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2005;33(2):135-7.
219. Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, Furutani M, et al. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2003;38(1):32-38.
220. Charlton MR, Angulo-Hernández P, Charatcharoenwithaya P. Low circulating DHEA levels in severe NAFLD. A potential metabolic basis of disease progression. *Gastroenterology* 2006;130:A-22.
221. Wieckowska A, Zein N, Yerian L. Detection of caspase activity in the blood of patients NAFLD as a novel biomarker of disease severity. *Gastroenterology* 2006;130:A-749.
222. Younossi ZM, Jarrar M, Nugent C, Randhawa M, et al. A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Obes Surg* 2008;18(11):1430-7.
223. Chu CJ, Lu RH, Wang SS, Chang FY, et al. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese patients and the role of tumor necrosis factor-alpha. *Hepatogastroenterology* 2007;54(79):2099-102.
224. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003;38(2):413-9.
225. Hiratsuka A, Adachi H, Fujiura Y, Yamagishi S, et al. Strong association between serum hepatocyte growth factor and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2927-31.
226. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, Messous D, et al. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcohol steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology* 2006;6:34.
227. Ratzu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:34.

228. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005;4:10.
229. Morra R, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Messous D, et al. FibroMAX: towards a new universal biomarker of liver disease? *Expert Rev Mol Diagn* 2007;7(5):481-90.
230. Adams LA, Bultman M, Rossi E, DeBoer B, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51(10):1867-73.
231. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, et al. Serum markers detect de presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127(6):1704-13.
232. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45(4):846-54.
233. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33.
234. Charatcharoenwithaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):37-54.
235. Ros PR, Morteale KJ. Diffuse liver disease. *Clin Liver Dis* 2002;6(1):181-201.
236. Moriyasu F, Iijima H, Tsuchiya K, Miyata Y, et al. Diagnosis of NASH using delayed parenchymal imaging of contrast ultrasound. *Hepatol Res* 2005;33(2):97-99.
237. Hoefs JC, Chen PT, Lizotte P. Noninvasive evaluation of liver disease severity. *Clin Liver Dis* 2006;10(3):535-62.
238. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41(1):48-54.
239. Fukuzawa Y, Ohashi T, Matsumati E. Efficacy of non-invasive hepatic fibrosis quantification by liver elasticity measurement in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnosis. *Gastroenterology* 2006;130:A-79.
240. Kelleher TB, MacFarlane C, de Ledinghen V. Risk factors and hepatic elastography (Fibroscan) in the prediction of hepatic fibrosis in NASH. *Gastroenterology* 2006;130:A768.
241. Munteanu M, Ngo Y, De Torres M. Three-dimensional and metabolic variability of Fibroscan (transient elastography) measures in healthy volunteers. *Gastroenterology* 2006;130:A-768.
242. Limanond P, Raman SS, Lassman C, Sayre J, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology* 2004;230(1):276-80.
243. Fishbein MH, Gardner KG, Potter CJ, Schmalbrock P, Smith MA. Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis. *Magn Reson Imaging* 1997;15(3):287-93.
244. Martin DR, Danzad R, Hussain SM. MR Imaging of the Liver. *Radiol Clin North Am* 2005;43(5):861-86.
245. Ji H, Ros PR. Magnetic resonance imaging: liver-specific contrast agents. *Clin Liver Dis* 2002;6(1):73-90.
246. Qayyun A, Westphalen A, Noworolski S, Vigneron D, et al. Magnetic resonance diffusion and spectroscopy fibdibs in non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006;130:A-824.
247. Heimann T, Wolf I, Meinzer HP. Active shape models for a fully automated 3D segmentation of the liver--an evaluation on clinical data. *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv* 2006;9(Pt. 2):41-48.