



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA

TESIS DOCTORAL

AÑO 2017

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL INICIAL EN
POBLACIÓN SANA.**

**RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO, RIESGO
CARDIOVASCULAR Y EL HÍGADO GRASO NO
ALCOHÓLICO**

Carmen Expósito Martínez



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA

TESIS DOCTORAL

AÑO 2017

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL INICIAL EN

POBLACIÓN SANA.

RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO, RIESGO

CARDIOVASCULAR Y EL HÍGADO GRASO NO

ALCOHÓLICO

Doctoranda

Carmen Expósito Martínez

Directores

Josep Bonet Sol

Llorenç Caballeria Rovira

Tutor

Vicenç Fonollosa Pla

A mis padres.

**A Javi, mi compañero de viaje.
A mis dos amores, Javier y Alba,
“Vuestra paciencia y sacrificio ha
dado su fruto”.**

A todo el que sienta que ha colaborado de alguna manera en este proyecto.

“A veces sentimos que lo que hacemos es solo una gota en el mar, pero el mar sería menos si le faltara una gota”

Madre Teresa de Calcuta

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento al Dr. Josep Bonet Sol, Director de esta tesis, por su supervisión y todas las mejoras sugeridas para la elaboración y mejora de este trabajo.

Toda mi gratitud al Dr. Llorenç Caballeria Rovira, también director de esta tesis, por su ayuda, gran paciencia y perseverancia. Sus consejos me han ayudado a mejorar tanto personal como profesionalmente en el complicado mundo de la investigación.

Mi agradecimiento al IDIAP y al ICS por la concesión de la “13ª Beca per la capacitació en investigació i realització del doctorat en AP” y “11ª Convocatoria d’un Ajut per estades en Centres de Recerca Estranger o Estatal” que ha permitido mejorar mi formación para poder llevar a cabo este trabajo.

A las personas que forman la “Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord”, especialmente a su coordinador, Pere Toran Monserrat, por su apoyo sin el que hubiera sido muy difícil llevar a cabo este proyecto, y a Guillem Pera Blanco por el análisis estadístico realizado. También a la Núria Montellà i Josep Mª Manresa, técnicos en salud, por su ayuda en la elaboración y redacción del trabajo.

A Dolors Rocabrúna y a Josep Sanz, directores del Equipo de Atención Primaria Sabadell Centre durante la elaboración de esta tesis, por hacerme fácil el camino para llegar a buen puerto. Gracias a los dos.

A todos y cada uno de mis compañeros del Equipo de Atención Primaria Sabadell Centre. Ellos también han participado activamente en el proyecto garantizando la continuidad asistencial a la población en mis ausencias sin que los pacientes las notasen.

Muy especialmente a la Imma Clarà i a la Cristina Lecegui, mis amigas del alma, por su apoyo siempre incondicional y saber qué necesito en cada momento sin decirlo.

A mis compañeros del grupo de investigación de Enfermedades Hepáticas en Atención Primaria (GRemHAP), en especial a Lluís Rodríguez, Ingrid Arteaga y Alba Martínez. Compañeros, formamos un equipo digno de estar entre los mejores!!!! Nada es más grato que seguir trabajando con vosotros....

A mis amigos, por ser mis amigos...

INDICE

0. ABREVIATURAS	23
I. JUSTIFICACIÓN	29
II. OBJETIVOS	33
III. INTRODUCCIÓN	37
1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	39
1.1. Anatomía y fisiología renal	39
1.1.1. Funciones del riñón	40
1.1.2. Fisiología renal	41
1.2. Definición y clasificación	42
1.2.1. Definición de la enfermedad renal crónica	42
1.2.2. Clasificación de la enfermedad renal crónica	44
1.3. Epidemiología de la enfermedad renal crónica	45
1.4. Fisiopatología de la enfermedad renal crónica	48
1.5. Factores de riesgo para la enfermedad renal crónica	51
1.6. Clínica de la enfermedad renal crónica	52
1.7. Diagnóstico de la enfermedad renal crónica	54
1.7.1. Historia clínica y exploración física	54
1.7.2. Laboratorio	54
1.7.3. Pruebas de imagen	54
1.7.3.1. Ecografía	54
1.7.3.2. Ecografía-doppler	55
1.7.3.3. Tomografía axial computarizada	55
1.7.3.4. Resonancia magnética	55
1.7.4. Biopsia renal	55
1.8. Valoración del filtrado glomerular	55
1.8.1. Creatinina sérica	57
1.8.2. Aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas	58
1.8.3. Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular	58
1.9. Enfermedad renal inicial	62
1.9.1. Definición de albuminuria	62
1.9.2. Epidemiología de la enfermedad renal inicial	64
1.10. Enfermedad renal crónica y riesgo cardiovascular	66

1.10.1. Anemia	67
1.10.2. Homocisteína	68
1.10.3. Metabolismo calcio-fósforo	68
1.10.4. Inflamación y estrés oxidativo. Papel de la arteriosclerosis	69
1.10.5. Albuminuria, enfermedad renal inicial y enfermedad cardiovascular	70
1.11. Estratificación del riesgo cardiovascular	72
2. SINDROME METABÓLICO	81
2.1. Definición de síndrome metabólico	81
2.2. Epidemiología del síndrome metabólico	82
2.3. Fisiopatología del síndrome metabólico	83
2.3.1. Resistencia a la insulina	83
2.3.2. Papel de la inflamación	83
2.4. Relación síndrome metabólico y riesgo cardiovascular	84
2.5. Relación síndrome metabólico y enfermedad renal crónica	85
2.5.1. Estudios transversales	85
2.5.2. Estudios longitudinales	86
2.6. Mecanismos de conexión entre síndrome metabólico y enfermedad renal crónica	87
2.6.1. Obesidad	87
2.6.2. Resistencia a la insulina	87
2.6.3. Hiperuricemia	87
2.7. Enfermedad renal inicial y síndrome metabólico	88
3. HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO	89
3.1. Definición de hígado graso no alcohólico	89
3.2. Prevalencia del hígado graso no alcohólico	89
3.3. Etiología del hígado graso no alcohólico	91
3.4. Patogenia del hígado graso no alcohólico	92
3.5. Diagnóstico del hígado graso no alcohólico	93
3.5.1. Métodos invasivos	94
3.5.2. Métodos no invasivos	95
3.5.2.1. Métodos radiológicos	95
3.5.2.1.1. Ecografía	95
3.5.2.1.2. Tomografía computarizada	95
3.5.2.1.3. Resonancia magnética	96
3.5.2.1.4. Espectroscopia por RM del hidrógeno	96

3.5.2.1.5. Controlled attenuation parameter (CAP)	96
3.5.2.2. Métodos elastográficos	96
3.5.2.2.1. Elastografía hepática transitoria (Fibroscan®)	96
3.5.2.2.2. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI)	98
3.5.2.2.3. Elastografía por resonancia magnética (MRE)	98
3.5.2.3. Métodos serológicos	98
3.5.2.3.1. Marcadores de HGNA	98
3.5.2.3.2. Marcadores de EHNA	99
3.5.2.3.3. Marcadores de fibrosis avanzada	100
3.6. Hígado graso no alcohólico y enfermedad cardiovascular	101
4. HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	103
4.1. Mecanismos de conexión entre el hígado graso no alcohólico y enfermedad renal crónica	106
4.1.1. Contribución de la obesidad y la RI	107
4.1.2. La ERC en la etiología del HGNA	107
4.1.3. Inflamación hepática en el desarrollo de la ERC	108
V. MATERIAL Y MÉTODOS	111
1. ENFERMEDAD HEPÁTICA EN POBLACIÓN GENERAL	113
1.1. Diseño del estudio	113
1.2. Población de estudio	113
1.2.1. Criterios de inclusión	113
1.2.2. Criterios de exclusión	113
1.3. Selección de la muestra	114
1.4. Variables	114
1.4.1. Variables sociodemográficas	115
1.4.1.1. Edad	115
1.4.1.2. Género	115
1.4.1.3. Nivel de estudios	115
1.4.1.4. Etnia	115
1.4.2. Anamnesis	115
1.4.2.1. Comorbilidades	115
1.4.2.2. Antecedentes patológicos	115
1.4.2.3. Consumo de alcohol	115
1.4.2.4. Consumo de tabaco	115

1.4.2.5.	Consumo habitual de fármacos	115
1.5.	Exploración física	115
1.5.1.	Datos antropométricos	115
1.5.1.1.	Peso	115
1.5.1.2.	Talla	115
1.5.1.3.	Índice de masa corporal	116
1.5.1.4.	Obesidad abdominal	116
1.5.2.	Determinación de la presión arterial	116
1.6.	Determinación analítica	116
1.6.1.	Hemograma	116
1.6.2.	Perfil glucémico	116
1.6.3.	Perfil lipídico	116
1.6.4.	Perfil renal	116
1.6.5.	Perfil hepático	116
1.6.6.	Metabolismo del hierro	116
1.6.7.	Proteínas totales y albúmina	116
1.6.8.	Marcadores de hepatitis víricas	116
1.6.9.	Perfil tiroideo	116
1.7.	Elastografía hepática	117
1.8.	Diagnóstico de síndrome metabólico	118
1.9.	Fatty Liver Index	118
2.	ENFERMEDAD RENAL INICIAL	120
3.	ENFERMEDAD RENAL INICIAL, SÍNDROME METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR	122
3.1.	Síndrome metabólico	122
3.2.	Síndrome metabólico premórbido	122
3.3.	REGICOR	122
4.	ENFERMEDAD RENAL INICIAL E HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO	123
5.	ENFERMEDAD RENAL INICIAL Y FIBROSIS HEPÁTICA	124
5.1.	Biopsia hepática	124
5.2.	Marcadores serológicos no invasivos	124
5.2.1.	NAFLD Fibrosis Score	124
5.2.2.	FIB-4	125

6. PLAN DE ANÁLISIS	126
6.1. Tamaño de la muestra	126
6.2. Control de calidad	126
6.3. Análisis estadístico	126
VI. RESULTADOS	129
1. ENFERMEDAD HEPÁTICA EN POBLACIÓN GENERAL	131
1.1. Participación	131
1.2. Características basales	133
1.2.1. Género	133
1.2.2. Edad	133
1.2.3. Etnia	134
1.2.4. Nivel de estudios	135
1.2.5. Hábitos tóxicos	135
1.2.5.1. Tabaco	135
1.2.5.2. Alcohol	136
1.2.6. Exploración física	137
1.2.6.1. Índice de masa corporal	137
1.2.6.2. Perímetro abdominal	137
1.2.6.3. Presión arterial	137
1.2.7. Comorbilidades	138
1.2.8. Patología cardiovascular	138
1.2.9. Principales variables analíticas	139
1.2.10. Elastografía hepática transitoria	141
1.2.10.1. Principales factores asociados a la elastografía mediante el análisis univariante	143
1.2.10.2. Prevalencia de los factores relacionados a la alteración de la elastografía hepática según el análisis univariante	145
1.2.10.3. Factores relacionados a la alteración de la elastografía hepática mediante el análisis multivariante	148
2. ENFERMEDAD RENAL INICIAL	151
2.1. Participación	151
2.2. Prevalencia de la enfermedad renal inicial	152
2.3. Características basales de la muestra	154
2.3.1. Género	154

2.3.2. Edad	155
2.3.3. Hábitos tóxicos	156
2.3.3.1. Tabaco	156
2.3.3.2. Alcohol	157
2.3.4. Índice de masa corporal	158
2.3.5. Diabetes	159
2.3.6. Hipertensión	160
2.3.7. Factores más prevalentes asociados a la enfermedad renal inicial	161
2.4. Factores de riesgo de la enfermedad renal inicial	162
3. ENFERMEDAD RENAL INICIAL, SÍNDROME METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR	163
3.1. Síndrome metabólico	163
3.2. Relación con los diferentes componentes del síndrome metabólico	165
3.2.1. Perímetro abdominal	165
3.2.2. Presión arterial	165
3.2.3. Glucemia	165
3.2.4. HDL	165
3.2.5. Hipertrigliceridemia	165
3.3. Prevalencia de los componentes del síndrome metabólico en la enfermedad renal inicial	166
3.4. Efecto del síndrome metabólico y sus componentes sobre la enfermedad renal inicial	167
3.5. Asociación entre la enfermedad renal inicial y los componentes del síndrome metabólico. Modelo multivariante	169
3.6. Enfermedad renal inicial y riesgo cardiovascular	170
4. ENFERMEDAD RENAL INICIAL E HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO	173
4.1. Fatty Liver Index	174
4.2. Ecografía hepática	175
4.3. Asociación entre enfermedad renal inicial, síndrome metabólico e hígado graso no alcohólico. Modelo multivariante	176
4.4. Asociación entre enfermedad renal inicial, hígado graso no alcohólico y prediabetes	177

5.	ENFERMEDAD RENAL INICIAL Y FIBROSIS HEPÁTICA	179
5.1.	Biopsia hepática	179
5.2.	Fibrosis hepática y enfermedad renal inicial según la elastografía hepática y la biopsia hepática	181
5.3.	Marcadores serológicos	183
5.4.	Fibrosis hepática y enfermedad renal inicial según los marcadores serológicos	183
5.5.	Capacidad predictiva de la elastografía hepática, nfs y fib-4 según la severidad de la fibrosis hepática	184
VII.	DISCUSIÓN	187
1.	ENFERMEDAD HEPÁTICA EN POBLACIÓN GENERAL	189
2.	PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL INICIAL	199
3.	SÍNDROME METABÓLICO, ENFERMEDAD RENAL INICIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR	207
4.	HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y ENFERMEDAD RENAL INICIAL	213
5.	ENFERMEDAD RENAL INICIAL Y FIBROSIS HEPÁTICA	221
VIII.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS	227
IX.	RESUMEN Y CONCLUSIONES	233
X.	BIBLIOGRAFIA	239

ABREVIATURAS

ACR: Cociente albúmina/creatinina
ADA: American Diabetes Association
AGEs: Productos avanzados de la glicación
AGL: Ácidos grasos libres
ALT: Alaninoaminotransferasa
Ang I: Angiotensina I
Ang II: Angiotensina II
ARA II: Antagonista del receptor de angiotensina II
ARFI: Acoustic Radiator Force
AST: Aspartatoaminotransferasa
AUROC: Área bajo la curva ROC
CAP: Controlled Attenuation Parameter
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm: Centímetro
DM: Diabetes mellitus
DE: Desviación estándar
dl: Decilitro
ECA: Enzima conversor de angiotensina
ECV: Enfermedad cardiovascular
EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica
ELF: European Liver Fibrosis
EPCs: Células progenitoras endoteliales
EPO: Eritropoyetina
ERC: Enfermedad renal crónica
ER inicial: Enfermedad renal inicial
EUA: Estados Unidos
FG: Filtrado glomerular
FGF-21: Factor de crecimiento de fibroblastos-21
FLI: Fatty Liver Index
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular
GGT: Gammaglutamiltransferasa
gr: gramo
Hb: Hemoglobina
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
HGF: Factor de crecimiento de hepatocitos
HGNA: Hígado graso no alcohólico

HR: Hazard ratio
HTA: Hipertensión arterial
HVI: Hipertrofia del ventrículo izquierdo
IC: Intervalo de confianza
ICC: Índice cintura-cadera
IDF: Federación Internacional de Diabetes
IECA: Inhibidor del enzima conversor de angiotensina
IGF-1: Factor de crecimiento insuline-like 1
IL-6: Interleucina 6
IL-8: Interleucina 8
IMC: Índice de masa corporal
IQR: Rango intercuartílico
JNC-7: Joint National Committee-7
JNK: c-jun N-Terminal kinase
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KG: Kilogramo
kPa: Kilopascales
L: Litro
LDL: Lipoproteína de baja densidad
m²: Metro al cuadrado
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
mg: milígramo
min: minuto
ml: mililitro
mmol: Milimoles
NCEP: National Cholesterol Education Program
NCEP-ATP III: Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program
NF- κ B: Factor nuclear kappa-luz-cadena-potenciador de activar células B
NFK-KDOQI: National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NFS: NAFLD Fibrosis Score
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey III
OMS: Organització Mundial de la Salut
OR: Odds ratio
PAI-1: Factor inhibidor de la activación del plasminógeno-1
PCR: Proteína C reactiva
PGI2: Prostaciclina

PGs: Prostaglandinas
PTH: Parathormona
PR/CR: Proteinuria/creatinina
RI: Resistencia a la insulina
RM: Resonancia magnética
RME: Resonancia magnética elastográfica
ROS: Especies reactivas de oxígeno
RCV: Riesgo cardiovascular
SEN: Sociedad Española de Nefrología
SEQC: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
SM: Síndrome metabólico
SMP: Síndrome premetabólico
SNS: Sistema nervioso simpático
SRA: Sistema renina-angiotensina
SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TAC: Tomografía axial computerizada
TFG: Tasa de filtrado glomerular
TGF- β : Factor de transformación de crecimiento beta
TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa
UBE: Unidad de bebida estándar
VEGF: Factor de crecimiento endotelial

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo desarrollado. La progresión a fases finales de la enfermedad, que requerirá de tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante renal, supone una importante disminución en la calidad de vida de estos pacientes y un enorme gasto económico para el sistema de salud. Además, si tenemos en cuenta que estos pacientes presentan una gran prevalencia de complicaciones cardiovasculares, la ERC ha de ser una prioridad para su prevención, detección temprana y tratamiento por médicos no nefrólogos y organismos de salud pública [1].

La ERC se considera un problema de salud pública. Para que un trastorno de salud o una enfermedad se considere un tema de salud pública, debe cumplir cuatro criterios: 1) la enfermedad debe ser una carga para la sociedad y aumenta a pesar de los esfuerzos realizados para controlarla; 2) la carga debe estar distribuida de forma no equitativa (por ejemplo ciertos segmentos de la población se ven más afectados que otros); 3) deben existir indicios de que si se implementaran ciertas estrategias preventivas provenientes de las autoridades podría reducirse sustancialmente la carga de la enfermedad; y 4) estas estrategias preventivas todavía no se han puesto en práctica. La ERC cumple todos estos criterios [2].

La presencia de esta entidad es un factor de riesgo de evolución adversa de muchas enfermedades agudas y crónicas [3], destacando su relación con la morbimortalidad cardiovascular de manera independiente [4], que continúa siendo la primera causa de muerte en los países desarrollados incluido el conjunto de la población española, aunque en este último caso sea más baja que en otros países occidentales [5]. Pero no solo la ERC en estadios más avanzados está relacionada con el aumento de enfermedad cardiovascular (ECV), sino que en estadios iniciales (1 y 2) es un marcador de riesgo independiente para el desarrollo de arteriosclerosis subclínica [6] y algunos pacientes con ERC subyacente pueden estar infradiagnosticados al tener una tasa de filtrado glomerular normal.

Directamente relacionada con la ECV se encuentran la obesidad, la resistencia a la insulina (RI) y el síndrome metabólico (SM) con sus diferentes componentes como factores directamente implicados con el trastorno metabólico subyacente. Asimismo se sabe que el SM es un potencial factor patogenético relevante en la génesis y progresión de la ERC. La RI no solo es clave en la fisiopatología del SM, sino que también tiene un papel importante en la aparición del hígado graso no alcohólico (HGNA), entidad igualmente asociada al SM y con gran morbimortalidad tanto por la progresión a enfermedad terminal como por su asociación con la ECV [7].

La asociación entre la ERC y el HGNA ha ganado más atención recientemente dado que ambas condiciones comparten similares factores de riesgo cardiometabólicos y tienen mecanismos patogénicos comunes. EL HGNA, considerado el componente hepático del SM, comparte una estrecha relación con la obesidad, diabetes y dislipemia [8], se asocia a múltiples factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y a un aumento del riesgo cardiovascular global. Tanto en la ERC como en el HGNA la disfunción endotelial es un primer paso en el proceso aterosclerótico asociado a ambas patologías y a la ECV [3][9].

Es necesario seguir investigando para aclarar si la asociación entre ERC y HGNA se debe simplemente a factores de riesgo compartidos, si el HGNA influye en el desarrollo de la ERC a través de diferentes procesos como son la liberación hepática de mediadores inflamatorios que aumentan el estrés oxidativo, la hipercoagulabilidad y la RI [10], o si la ERC puede influir en la evolución del HGNA [11].

Los estudios que postulan esta relación se han realizado sobre la ERC global pero no sobre la enfermedad renal inicial (ER inicial), considerando a esta como los estadios 1 y 2 de la ERC, y el cálculo de riesgo cardiovascular se ha realizado en base a las tablas de Framingham pero no a la adaptación de éstas a la población española (REGICOR).

Asimismo, sería necesario realizar programas de detección de ER inicial, ya que esto podría inducir una intervención precoz y ver si ello puede disminuir el riesgo de ECV, de evolución a insuficiencia renal y de muerte asociada a ERC.

Para ello, el presente estudio se ha basado en una cohorte poblacional para investigar tanto la enfermedad hepática silente como la ER inicial. Ello ha sido de utilidad para tener la visión de los posibles factores de riesgo cardiometabólicos, estudiar la presencia de HGNA, el grado de fibrosis hepática y de esta manera poder llevar a cabo los objetivos planteados.

OBJETIVOS

1. Principales.

1.1. Analizar la relación de la enfermedad renal inicial con la enfermedad del hígado graso no alcohólico y sus factores asociados.

1.2. Conocer la prevalencia de la enfermedad renal inicial (estadio 1 y 2) y los factores asociados a la misma.

1.3. Analizar la asociación de la enfermedad renal inicial con el síndrome metabólico y sus diferentes componentes como factores de riesgo para la enfermedad renal.

2. Secundarios:

2.1. Estimar el riesgo coronario en pacientes afectados de enfermedad renal inicial, síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólico según las tablas de riesgo cardiovascular adaptadas a la población española (REGICOR).

2.2. Conocer la prevalencia de enfermedades hepáticas en población general mediante la práctica de la elastografía hepática y su valor predictivo para la detección de fibrosis hepática.

INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

1.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGIA RENAL.

La unidad básica funcional y estructural del riñón es la nefrona, formada por el corpúsculo renal, que alberga al glomérulo, y el túbulo renal con sus correspondientes partes: túbulo proximal, asa de Henle y túbulo distal. Cada riñón contiene alrededor de 1.000.000 a 3.000.000 de nefronas [12,13]. El corpúsculo y los túbulos proximal y distal se encuentran en el córtex renal, mientras que el asa de Henle penetra en la médula renal (figura 1) [13,14,15].

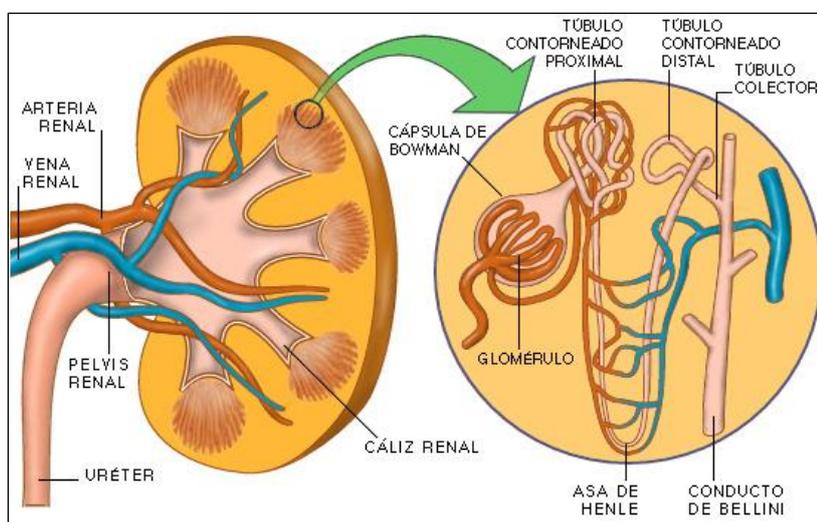


Figura 1. Anatomía renal (corte longitudinal). A la derecha ampliación de una nefrona con sus diferentes partes.

Diferenciaremos entre nefronas corticales y yuxtamedulares dependiendo de la longitud del asa de Henle. Las nefronas yuxtamedulares presentan una mayor longitud del asa de Henle lo que les confiere mayor capacidad de concentración de orina al tener mayor superficie para reabsorber agua (figura 2).

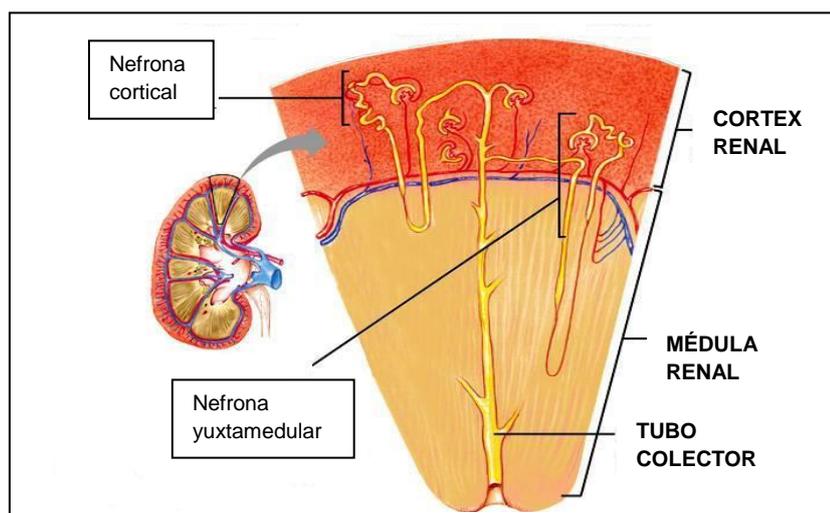


Figura 2. Diferencias anatómicas entre la nefrona cortical y yuxtamedular. Corte transversal renal.

1.1.1. Funciones del riñón.

El riñón tiene tres funciones principales [14,15]:

1. Excretora: Los productos de deshecho del metabolismo son excretados por la orina y gran parte de medicamentos se metabolizan por vía renal.

2. Regulación hidroelectrolítica y del equilibrio ácido-base: la homeostasis corporal tiene estrechos márgenes en cuanto a volumen, osmolaridad, concentración iónica y acidez de los espacios extra e intracelular, para lo cual el riñón ajusta el balance diario entre los aportes y la eliminación por la orina de agua, sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, fosfato, bicarbonato e hidrogeniones (figura 3). Al día se producen unos 180 litros de orina primaria, de los que sólo se eliminan 1 ó 2 litros como orina. El balance glomérulotubular asegura el mantenimiento del medio interno, por mecanismos de reabsorción y secreción tubular selectivos. La regulación del volumen extracelular y de la excreción de sodio depende de cuatro factores que se activan según los cambios de volumen:

- el sistema simpático,
- el sistema renina-angiotensina-aldosterona,
- el péptido natriurético atrial,
- la hormona antidiurética.

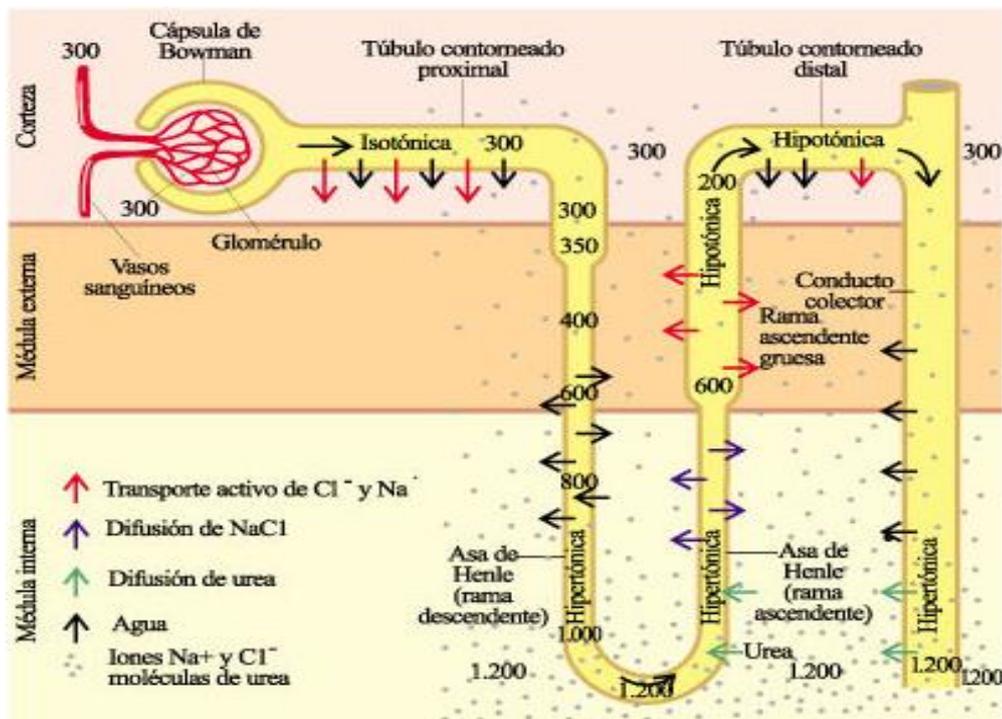


Figura 3. Mecanismos renales de regulación. La osmolaridad de la orina filtrada aumenta desde la corteza hacia la médula interna, favoreciendo así el equilibrio hidroelectrolítico.

3. Hormonales y metabólicas: El riñón sintetiza hormonas como la eritropoyetina (EPO), la renina o las prostaglandinas (PGs).

- La EPO estimula la eritropoyesis como respuesta a la hipoxia.
- La renina es un enzima que activa el angiotensinógeno a angiotensina I (Ang I), la cual a su vez por acción del enzima de conversión (ECA) cataliza el paso a angiotensina II (Ang II) con una potente acción vasoconstrictora.
- Las PGs se generan a partir del ácido araquidónico, dando lugar a prostanoides vasodilatadores como la prostaciclina (PGI₂) y la prostaglandina E₂ o vasoconstrictores como el tromboxano A₂.

Además las funciones anteriores, también interviene en el metabolismo y eliminación de algunas hormonas como la insulina, glucagón, cortisol, catecolaminas, somatotropina y prolactina y transforma la vitamina D inactiva (25(OH)D₃) procedente de la síntesis hepática en su metabolito activo o calcitriol (1,25(OH)₂D₃) fundamental para el metabolismo y formación del tejido óseo.

1.1.2. Fisiología renal.

En el glomérulo se produce la filtración desde los capilares [12]. A través de la membrana semipermeable se produce el paso de agua y solutos con peso molecular inferior a

15.000 g/mol, es impermeable a moléculas con peso superior a 70.000 y los solutos con peso entre 15.000 y 70.000 pasan de forma variable. Este filtrado pasa al túbulo proximal donde se reabsorbe el 65-70% del mismo, hacia los capilares peritubulares, sobretodo agua, sodio, parte de bicarbonato, glucosa y aminoácidos. Seguidamente en el asa de Henle, por su ubicación anatómica, se crea un espacio intersticial con una osmolaridad creciente conforme se acerca a la papila la con reabsorción del 25% de cloruro sódico y del 15% de agua. En el túbulo distal se secretan potasio e hidrogeniones y se reabsorbe aproximadamente un 10% de sodio y un 15% de agua dando lugar a la orina final [13,14].

1.2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

La definición y clasificación de la ERC fue presentada por la National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) en 2002 [16,17] y mejorada posteriormente, con ligeras modificaciones por el grupo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) en 2004 [18].

Estas guías cambiaron el concepto de la ERC que pasó de ser considerada una afección poco frecuente y potencialmente mortal que requería atención por nefrólogos, al de una entidad frecuente con diferentes grados de severidad que merece la atención y el desarrollo de estrategias para la prevención, detección temprana y tratamiento [19].

1.2.1. Definición de la ERC.

En el año 2012 el grupo KDIGO realizó la última actualización de las anteriores guías publicadas en el año 2002 [16], en la que define la ERC por la presencia de marcadores de daño renal o disminución de la función renal durante tres meses o más, independientemente de la causa y con consecuencias adversas para la salud [20]. Si el daño o la disminución de la función renal dura menos de tres meses es necesario distinguirla de la enfermedad renal aguda [16-18,20].

Se definen como marcadores de daño renal:

- las anomalías estructurales en las pruebas de imagen.
 - quistes y masas renales: poliquistosis renal o tumores,
 - displasia,
 - hidronefrosis: generalmente por obstrucción,
 - disminución de la cortical: infartos o pielonefritis recurrentes,
 - atrofia: frecuente en las enfermedades parenquimatosas,
 - estenosis de la arteria renal.

- alteraciones en la biopsia.
 - Infiltración celular en neoplasias,

- depósitos de inmunocomplejos e inmunoglobulinas en enfermedades autoinmunes o glomerulonefritis,
 - depósitos de fibrina y amiloide en la amiloidosis,
 - hipertrofia mensangial o esclerosis nodular, típica de la diabetes,
 - isquemia y trombosis microangiopáticas en las enfermedades vasculares.
- alteraciones en el sedimento urinario: hematíes, leucocitos, células epiteliales tubulares,
- aumento de la tasa de excreción urinaria de albúmina, indicador de un aumento de la permeabilidad de la membrana glomerular,
- presencia de electrolitos y otras anomalías debido a alteraciones tubulares.
- Acidosis tubular renal
 - Diabetes insípida
 - Pérdida renal de potasio y magnesio
 - Síndrome de Falconi
 - Proteinuria franca
 - Cistinuria.
- historia de trasplante renal. Estos pacientes tienen una menor esperanza de vida aunque mantengan una tasa de filtrado glomerular (TFG) superior a 60 ml/min/1,73m² y un cociente albumina/creatinina en orina (ACR) inferior a 30 mg/g, por lo requieren control especializado.

En la tabla 1 se resumen los criterios actuales para definir la ERC.

Tabla 1. Situaciones consideradas para el diagnóstico de ERC.

<ul style="list-style-type: none"> • Daño renal diagnosticado por método directo
<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones histológicas en la biopsia renal - Historia de trasplante renal
<ul style="list-style-type: none"> • Daño renal diagnosticado de forma indirecta por marcadores
<ul style="list-style-type: none"> - Albuminuria o proteinuria elevadas - Alteraciones en el sedimento urinario - Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular - Alteraciones en pruebas de imagen
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de TFG por debajo de 60 ml/min/1,73 m²

Para que un marcador de daño renal establezca el diagnóstico de ERC la anomalía tiene que ser persistente durante al menos 3 meses.

1.2.2. Clasificación de la ERC.

Inicialmente la clasificación funcional de la ERC según las guías NKF-KDOQI de 2002 se realizaba en cinco estadios basándose en la TFG y la presencia o no de albuminuria [16]:

- Estadio 1: TFG mayor de 90 ml/min/1,73 m² y albuminuria persistente.
- Estadio 2: TFG entre 60 y 89 ml/min/1,73 m² y albuminuria persistente.
- Estadio 3: TFG entre 30 y 59 ml/min/1,73 m², independientemente de la presencia o no de albuminuria.
- Estadio 4: TFG entre 15 y 29 ml/min/1,73 m², independientemente de la presencia de albuminuria.
- Estadio 5: TFG menor de 15 ml/min/1,73 m² o enfermedad renal en etapa terminal.

Desde que se publicó la anterior clasificación original del NFK-KDOQI, el estadio 3 de la ERC se ha subdividido en dos etapas: 3a (TFG entre 45-59 ml/min/ 1,73m²) y 3b (TFG entre 30-44 ml/min/1,73m²) para reflejar con mayor precisión la relación continua entre la TFG menor y el riesgo de morbilidad [20,21]. La Tabla 2 resume la clasificación actual de la ERC.

Tabla 2. Clasificación actual de la ERC.

Estadio 1	TFG > de 90 ml/ min/ 1,73m ² y albuminuria persistente
Estadio 2	TFG entre 60 - 89 ml/ min/ 1,73m ² y albuminuria persistente
Estadio 3	TFG entre 59- 30 ml/ min/ 1,73m ²
	Estadio 3a: TFG entre 59 - 45 ml/ min /1,73m ²
	Estadio 3b: TFG entre 44 - 30 ml/ min / 1,73m ²
Estadio 4	TFG entre 29 -15 ml/ min/ 1,73m ²
Estadio 5	TFG < de 15 ml/ min/ 1,73m ² , enfermedad renal terminal o diálisis (5D)

La última revisión de la KDIGO realizada en 2012 recomienda clasificar la ERC basándose en la causa, estadiaje según la TFG y la albuminuria. En base a esto y a otras condiciones comórbidas se puede estimar el pronóstico de la ERC [20] (figura 4).

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

Los diferentes colores mostrados en base al riesgo (color verde: categoría "bajo riesgo"; color amarillo: riesgo "moderadamente aumentado"; color naranja: "alto riesgo"; y rojo: "muy alto riesgo") expresan riesgos relativos crecientes para los siguientes eventos: mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal [20,22]. FGe: filtrado glomerular estimado.

Figura 4. Clasificación pronóstica de la ERC.

1.3. EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

La prevalencia de ERC es muy variable en todo el mundo dependiendo de la definición utilizada, el diseño y la población de estudio. En 2006 el número total de estadounidenses que vivían con ERC era de 19,2 millones (similar a la prevalencia de otras enfermedades crónicas, como la diabetes) y había más de 385.000 personas afectas de enfermedad renal en etapa terminal (0,22%). La carga de la ERC está en aumento. La incidencia anual pasó de 14.500 casos en el año 1978 a 100.359 en el año 2002 y las personas en diálisis y trasplante renal se incrementó de 42.000 a 431.000. Para el año 2030, se estima que el número anual de personas con nueva aparición de enfermedad renal terminal superará los 450.000 y los que reciben diálisis o han tenido trasplante renal superará los 2 millones [2].

La ERC aumenta la morbilidad y mortalidad prematura y disminuye la calidad de vida de los pacientes. Las tasas de mortalidad anual de los pacientes con enfermedad renal terminal son de aproximadamente el 20% y el tratamiento de la enfermedad renal terminal supone una gran carga económica para los pacientes, el sistema de salud y la sociedad [2].

En el análisis de la tercera edición NHANES y utilizando la definición y clasificación del 2002 [16], la prevalencia de ERC la prevalencia de la ERC en los Estados Unidos (EUA)

fue del 11% [23]. En el análisis por estadios durante el periodo 1999-2004 en personas mayores de 20 años no institucionalizados las prevalencias fueron: enfermedad en etapa 1 el 1,8 % de la población total, en etapa 2 el 3,2%, en etapa 3 el 7,7%, en etapa 4 el 0,35% y en etapa 5 el 2,4% [24].

Comparar la prevalencia entre diferentes países es difícil debido a las variaciones en el diseño de los estudios, las diferencias en las definiciones utilizadas, la falta de estandarización de las calibraciones de laboratorio, y la falta de conocimiento de factores importantes como la edad y la comorbilidad. Estos factores hacen que la prevalencia varíe entre el 1% y el 30% [23,25-34] (tabla 3). Así, a modo de ejemplo, la aplicación de la fórmula CKD-EPI para estimar la TFG en la cohorte NHANES (1999-2006) observó que la media del filtrado glomerular (FG) estimado fue de 94,5 ml/min/1,73 m² frente a 85,0 ml/min/1,73m² estimado con la fórmula MDRD-IDMS, con una prevalencia de ERC del 11,5% frente al 13,1% respectivamente. Esta reducción de prevalencia se produjo básicamente por un descenso de los casos clasificados en estadio 3 por MDRD-IDMS hacia un estadio 2. Por otro lado, la reclasificación de los pacientes por CKD-EPI incrementó la prevalencia de ERC en estadio 1 a expensas de una reducción en los estadios 2 y 3 [35].

Tabla 3. Principales estudios de prevalencia de ERC.

	Tipo de estudio	Población (n)	Método para definir la ERC	Prevalencia (%)
NHANES III (EUA) [23]	Poblacional	n= 15.625 (>20 años)	MDRD + albuminuria	11
NHANES 1999-2004 (EUA) [25]	Poblacional	N=13.233 (>20años)	MDRD+albuminuria	13,1 (excluido estadio 5)
ISLANDIA [27]	Poblacional	N= 18.912 (35-85 años)	Creatinina en suero	0,22
ISLANDIA [32]	Poblacional	N=19.256 (33-85 años)	MDRD + proteinuria	7 hombres; 12,5 mujeres
TAIWAN [33]	Poblacional	N= 6001	MDRD	6,9
NORUEGA [34]	Poblacional	N= 65.181 (> 20 años)	MDRD+ microalbuminuria	10,2
AUSTRALIA [26]	Poblacional	N= 11.247 (>25 años)	Cockcroft+ hematuria y/o proteinuria	16
PAKISTAN [29]	Poblacional	N=262 (≥ 40años)	MDRD	29,9
MEXICO [30]	Poblacional	N=3.564 (>18 años)	Cockcroft	8,52
CHINA [31]	Poblacional	N=15.540 (35-74 años)	MDRD	2,53

En España, al igual que en el resto del mundo, la mayoría de estudios que hacen referencia a la prevalencia de ERC han sido realizados por las diferentes sociedades científicas sobre población con enfermedad terminal y/o tratamiento sustitutivo, sea diálisis o trasplante renal. Solo existen algunos estudios epidemiológicos descriptivos realizados en estadios más precoces de la enfermedad y la prevalencia varía entre el 7,5 y el 21,3% aproximadamente, estimando el FG según la fórmula MDRD [36-40] (Tabla 4).

Tabla 4. Principales estudios de prevalencia de ERC en el estado español

Autor, año	N	Características básicas del estudio	Prevalencia (%)
Otero, 2003 [37]	1059	Población general de Ourense (> 18 años)	13,1
Simal, 2004 [38]	476	Población general de Valladolid (>de 14 años)	7,5
Gorostidi, 2004 [39]	343	Población general de Asturias(> 60 años)	18,4
Otero, 2010 Epirce [36]	2746	Población española censada (>20años) aleatorizado randomizado	9,09
De Francisco, 2007 EROCAP [40]	7202	Población del territorio español que acude a los CAPs	21,3%

Según el estudio poblacional EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal en España) [36], la prevalencia total de ERC en territorio español es de 9,09 % de la población por encima de los 20 años. Por estadios las prevalencias fueron las siguientes:

- estadio 1 el 0,99 %
- estadio 2 el 1,3 %
- estadio 3a el 5,4 %
- estadio 3b el 1,1 %
- estadio 4 el 0,27 %
- estadio 5 el 0,03 %

En mayores de 65 años la prevalencia total aumenta hasta el 23,62%, observándose que la ERC aumenta claramente con la edad, dato que coincide con todos los estudios publicados dentro y fuera de España. En pacientes seguidos en atención primaria con enfermedades tan frecuentes como la hipertensión arterial (HTA) o la diabetes mellitus (DM), la prevalencia de ERC puede alcanzar cifras del 35-40% [22].

1.4. FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA.

Como se ha comentado antes, el riñón participa en el mantenimiento constante del medio extracelular que se requiere para una adecuada función de las células. Esto se consigue a través de la excreción de algunos productos residuales del metabolismo como la urea, creatinina y ácido úrico entre otros, ajustando específicamente la excreción urinaria de agua y electrolitos para que coincida con la entrada neta y la producción endógena. Esta

regulación se realiza en gran parte por cambios en la reabsorción y secreción tubular. Además, secreta hormonas que participan en la regulación hemodinámica y renal, como la renina y prostaglandinas entre otras, la producción de los hematíes a través de la síntesis de EPO, la regulación del calcio y fósforo y el metabolismo óseo con la síntesis de calcitriol [41].

Cuando se produce el daño renal y se mantiene en el tiempo, dando lugar a la ERC, tiende a progresar a uremia terminal en un tiempo más o menos prolongado, aunque no persista la causa de la nefropatía inicial. Existen dos mecanismos básicos responsables de esta tendencia. En primer lugar, las lesiones estructurales residuales producidas por la enfermedad causal. En segundo lugar, datos de modelos experimentales y clínico-epidemiológicos abocan por una fisiopatología común (teoría de la hiperfiltración), independientemente de la causa primaria. La reducción de la masa nefrónica desencadena una serie de cambios adaptativos en las nefronas restantes. A nivel glomerular, se produce una vasodilatación de la arteriola aferente, aumento de la presión intraglomerular y aumento de la fracción de filtración, inicialmente como un mecanismo de compensación pero que a largo plazo dará lugar a la lesión glomerular y así a la progresión de la enfermedad. La traducción histológica es una glomeruloesclerosis y fibrosis túbulointericial (figura 5) [42].

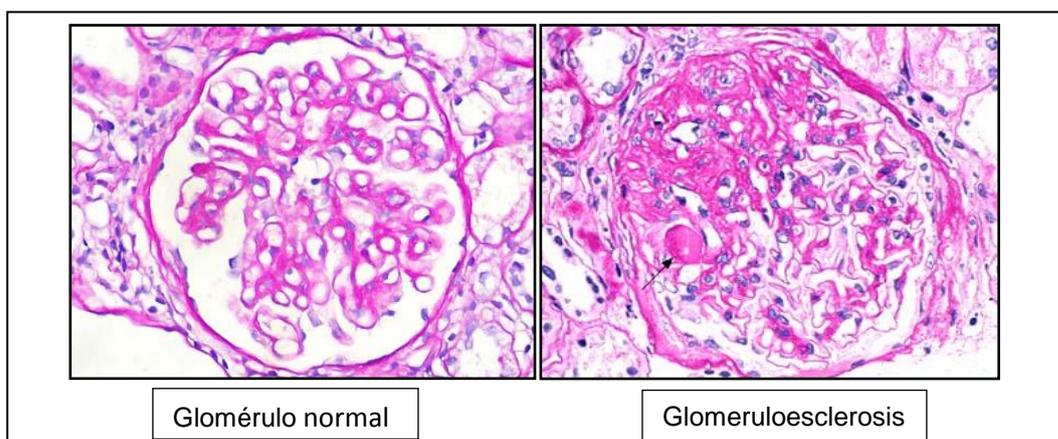


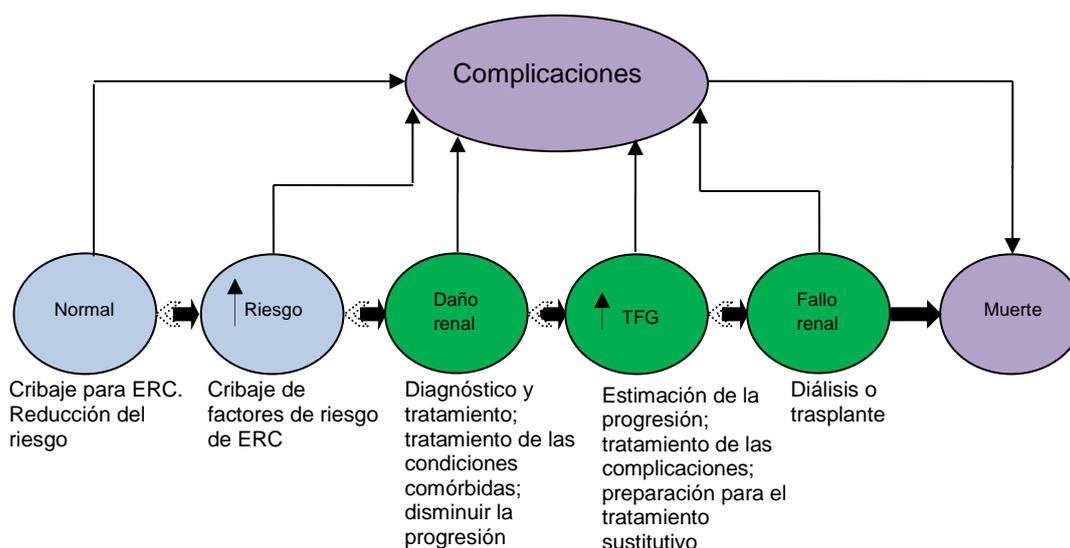
Figura 5. Histología de un glomérulo sano (izquierda) y otro afecto de esclerosis (derecha).

La glicación no enzimática de cadenas de proteínas con glucosa y sus productos de degradación da lugar a los productos avanzados de la glicación (AGEs). En la ERC éstos se acumulan e inducen varios efectos biológicos como la producción de citoquinas, apoptosis de polimorfonucleares, estimulación del estrés oxidativo y disminución de óxido nítrico. Los AGEs se han relacionado con la disfunción endotelial y la aterogénesis

acelerada, habiendo sido localizados en la pared arterial de pacientes urémicos, y también con el depósito de β_2 -microglobulina en la amiloidosis secundaria a la diálisis.

Análogamente, se han descrito metabolitos resultantes de la oxidación de proteínas, denominados productos avanzados de la oxidación proteica. Su acumulación en la enfermedad renal es el resultado de una alteración del balance en el equilibrio entre factores pro-oxidantes y anti-oxidantes a favor de los primeros. Los factores pro-oxidantes activan los monocitos, aumentan la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y son mediadores de la inflamación. Estos metabolitos resultantes de la oxidación proteica se relacionan con la aterosclerosis acelerada de la ERC [43].

Esta serie de cambios biológicos e histológicos pueden ayudar a explicar la progresión en la lesión renal, los factores que intervienen en el desarrollo de esta progresión y cómo se relaciona con las diferentes complicaciones asociadas a ella (figura 6) [20].



Este diagrama representa la continuidad del desarrollo, la progresión y las complicaciones de la ERC y las estrategias para mejorar los resultados. Los círculos verdes representan las etapas de la ERC; los círculos azules representan los posibles antecedentes de ERC, los círculos lavanda representan consecuencias de ERC, y las flechas gruesas entre los círculos representan el desarrollo, progresión y remisión de ERC. "Complicaciones" se refiere a todas las complicaciones de la ERC, incluyendo complicaciones de la disminución de la TFG, la albuminuria y la ECV. Las complicaciones también pueden surgir de los efectos adversos de las intervenciones para prevenir o tratar la enfermedad. Las flechas horizontales apuntando de izquierda a derecha resaltan la naturaleza progresiva de la ERC. Las puntas discontinuas que apuntan de derecha a izquierda significan que la remisión es menos frecuente que la progresión.

Figura 6. Modelo conceptual para la enfermedad renal crónica. Modificado de Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Modelo conceptual de la ERC: aplicaciones e implicaciones.

La obesidad está íntimamente relacionada con la fisiopatología de la ERC. El aumento del tejido adiposo contribuye al estado de hiperfiltración renal, al aumento de la RI y a la acumulación de grasa intracelular que pueden inducir la glomeruloesclerosis y el aumento

de la reabsorción de sodio y agua perpetuando el estado de hiperfiltración e hiperreninemia asociada a la obesidad [44].

1.5. FACTORES DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Los factores de riesgo de ERC incluyen una predisposición genética y sociodemográfica y la presencia de enfermedades que inician o propagan la enfermedad renal, principalmente la ECV, DM, HTA y obesidad [23,24]. Se estima que la tasa de filtración renal normal disminuye entre 0,7-1 ml/min/1,73 m²/año a partir de los 40 años.

Básicamente, estos factores de riesgo se pueden dividir en factores de susceptibilidad, que aumentan el riesgo de desarrollar ERC, factores implicados en el inicio del daño renal y factores que determinan la progresión de la enfermedad renal [22].

- Factores de susceptibilidad:
 - Edad > 60 años
 - Historia familiar de desarrollar enfermedad renal
 - Masa renal disminuida
 - Bajo peso al nacer
 - Raza afroamericana
 - DM
 - HTA
 - Obesidad

- Factores implicados en el inicio del daño renal
 - Enfermedades autoinmunes
 - Infecciones urinarias
 - Infecciones sistémicas
 - Obstrucción de la vía urinaria
 - Fármacos nefrotóxicos
 - DM
 - HTA

- Factores que determinan la progresión
 - Proteinuria persistente
 - HTA mal controlada
 - DM con mal control
 - Tabaco

- Dislipemia
- Anemia
- ECV asociada
- Tratamiento crónico con antiinflamatorios
- Obesidad

De todos estos factores podríamos decir que los más importantes y que contribuyen con mayor peso a la aparición y progresión de la ERC son la edad, la HTA y la DM, ambas íntimamente relacionadas a nivel fisiopatológico con la obesidad. Así, en un análisis del Framingham Heart Study la presencia de estos factores de riesgo, junto con un colesterol-HDL bajo y el consumo de tabaco fueron predictores de la aparición de ERC durante el periodo de seguimiento de 18,5 años de individuos sin ERC al inicio de la observación [45].

Según el documento de consenso de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) [22] se puede considerar que un paciente presenta progresión del daño renal si se produce un descenso del FG $> 5 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{año}$ o $> 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ en 5 años. Así, se define la progresión de la ERC si pasamos a una categoría superior en base al FG (estadio 1-5) o a la albuminuria (<30 , $30\text{-}299$, $>300 \text{ mg/g}$) o si se produce un deterioro del FG de más del 25% o un incremento en el ACR de más del 50% respecto a la situación basal.

1.6. CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

La ERC suele ser asintomática hasta estadios bastante avanzados. En función de la causa que haya iniciado la lesión renal, esta puede desaparecer por completo, como en el caso de la glomerulonefritis postestreptocócica en niños, o perdurar en el tiempo. La hiperfiltración compensatoria en las nefronas remanentes que se da en un estadio inicial puede dar lugar a daño renal a largo plazo que se manifiesta en forma de proteinuria. Excepto la anemia y algunas manifestaciones moleculares, que puede empezar a detectarse con FG alrededor de 60 ml/min , la mayoría de la clínica no se aprecia hasta que el FG no disminuye por debajo de 25 ml/min .

En la tabla 5 se resumen las manifestaciones más importantes y frecuentes en fases más avanzadas de la ERC [14,43].

Tabla 5. Manifestaciones clínicas de la ERC

Sistema nervioso	Encefalopatía Polineuropatía periférica Disfunción del sistema autónomo
Sistema hematológico	Anemia Disfunción plaquetar Hipercoagulabilidad Inmunodeficiencia: infecciones y neoplasias
Sistema cardiovascular	Hipertensión / Miocardiopatía Cardiopatía isquémica Pericarditis Vasculopatía periférica Accidentes cerebrovasculares
Aparato osteoarticular	Osteomalacia Hiperparatiroidismo Amiloidosis por depósitos de β_2 microglobulina Artritis gotosa Pseudogota cálcica
Sistema respiratorio	Derrame pleural Edema pulmonar Calcificaciones pulmonares
Sistema digestivo	Anorexia Náuseas, vómitos Ascitis Úlcus gastroduodenal Angiodisplasia de colon Diverticulitis
Estado nutricional	Desnutrición
Sistema endocrino y metabolismo	Hiperinsulinemia Resistencia periférica a la insulina Alteración de: cortisol, LH, FSH, GH, Disfunción tiroidal Hiperprolactinemia
Esfera sexual	Disfunción eréctil Amenorrea
Piel	Prurito Hiperpigmentación Xerosis Pseudoporfiria Foliculitis perforante Calcifilaxis
Psicológicas	Depresión
Bioquímicas	Retención nitrogenada (urea, creatinina) Hiperuricemia Hiponatremia/Hipernatremia Hiperpotasemia/Hipopotasemia Acidosis/Alcalosis metabólicas Hipocalcemia/Hiperfosfatemia

1.7. DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

1.7.1. Historia clínica y exploración física.

Los signos y síntomas atribuibles a la ERC pueden ser muy sutiles o estar ausentes en estadios iniciales de la enfermedad. La anamnesis debe incluir aspectos como la historia personal de HTA o DM tipo 1 ó 2, exposición a fármacos (antiinflamatorios, penicilamina, inmunosupresores....), contrastes radiológicos o metales pesados, así como un cuidadoso interrogatorio sobre una posible historia familiar de enfermedad renal. Síntomas como náuseas, anorexia, pérdida de peso, prurito, edema periférico o un síndrome de piernas inquietas pueden verse con frecuencia en el síndrome urémico.

El examen físico se debería centrar en los valores de tensión arterial y en los órganos diana afectados (HVI, la aparición de un cuarto ruido cardíaco o roce pericárdico). Otros hallazgos en la exploración física puede incluir la presencia de edema o polineuropatía sensitiva.

1.7.2. Laboratorio.

El diagnóstico de laboratorio se establecerá básicamente mediante la estimación del FG y/o la presencia de albuminuria, el resto de pruebas de laboratorio irán destinadas a establecer la posible causa o agravante de la enfermedad. Así, las concentraciones en plasma u orina de calcio, fósforo, vitamina D, PTH, proteinograma, hemoglobina, hierro sérico, folatos, vitamina B12, autoinmunidad o serologías para hepatitis B, hepatitis C o HIV podrían ayudar a establecer el diagnóstico etiológico.

1.7.3. Pruebas de imagen.

1.7.3.1. Ecografía.

Por su fácil realización y su inocuidad es la técnica más empleada en el diagnóstico de la enfermedad renal. Permite excluir la obstrucción de tracto urinario, valorar la presencia de hidronefrosis, diferenciar una posible masa sólida renal de un quiste simple o hacer una primera evaluación de una estenosis de arteria renal. Es útil para evaluar el tamaño renal y el grosor del córtex, la presencia o no de ambos riñones y si son simétricos. Un aumento de ecogenicidad renal con una disminución del tamaño de la silueta renal indican ERC irreversible [46].

1.7.3.2. Ecografía-Doppler.

Se utiliza para evaluar el flujo vascular renal en la estenosis de la arteria renal, trombosis de vena renal o infarto renal, aunque generalmente se requiere de la tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) para su confirmación.

1.7.3.3. Tomografía axial computarizada.

La TAC puede aportar información complementaria a la obtenida por ecografía. Así puede valorar posibles quistes complejos o masas renales. La TAC helicoidal sin contraste es el “gold estándar” para el diagnóstico de litiasis renales que por su tamaño o localización no son visibles mediante ecografía.

1.7.3.4. Resonancia magnética.

La RM es especialmente útil en el diagnóstico de la trombosis de vena renal y para la valoración de quistes complejos o masas sólidas si la ecografía o la TAC no son concluyentes o si no se puede administrar contrastes radiológicos por alergia o porque el paciente presente una importante disminución del FG.

La RM-angiográfica es especialmente útil en casos de sospecha de hipertensión renovascular

1.7.4. Biopsia renal.

Actualmente la indicación de la biopsia está relegada básicamente ante la sospecha de glomerulonefritis (hematuria y/o proteinuria aisladas, hematuria recidivante), síndrome nefrótico, síndrome nefrótico atípico o enfermedades sistémicas (vasculitis) [47].

En el caso de la ERC no está indicada “a priori” la biopsia renal, ya que la rentabilidad diagnóstica es mínima, los riesgos elevados y no aporta nada en relación con el tratamiento ni con el pronóstico. Solo en aquellos casos en que se sospeche nefritis intersticial concomitante o un empeoramiento repentino y sin explicación de la función renal se podría plantear su realización [14].

La principal complicación de la biopsia renal es el sangrado que se puede dar hasta en un 1,2% de los casos [48].

1.8. VALORACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR.

El FG es el mejor índice para evaluar la función renal. La TFG, o más comúnmente referida como FG, da la medida total del número de nefronas funcionantes y es igual a la suma de la tasa de filtración en cada una de ellas. El filtrado total en el glomérulo es de

aproximadamente 180 litros de plasma al día, unos 125 mililitros por minuto (ml/min). El valor normal depende de la edad, sexo y superficie corporal, siendo de unos 130 ml/min/1,73m² en hombres y 120 ml/min/1,73m² en mujeres, con una importante variación entre individuos sanos [41].

Diferentes estudios han demostrado la disminución del FG con la edad. Así el estudio Baltimore entre los años 1958 y 1981 observó una disminución del FG de 0,75 ml/min por año, siendo incluso mayor en pacientes hipertensos [49]. Entre los participantes del estudio NHANESIII el 38% de los individuos mayores de 70 años sin HTA o DM tenían un FG por debajo de 60 ml/min/1,73m² [17].

En pacientes con enfermedad renal una reducción en la TFG implica o bien progresión de la enfermedad subyacente o un problema sobreañadido reversible como puede ser una disminución de la perfusión renal por una depleción de volumen. Como ya se ha mencionado anteriormente, la TFG tiene implicaciones pronósticas en pacientes con ERC establecida y estos pacientes se clasifican en diferentes estadios en función del valor de TFG, pero a pesar de esto no hay una correlación exacta entre la pérdida de nefronas y la disminución del FG. El riñón compensa la pérdida de nefronas funcionantes con una hiperfiltración y/o aumentando la reabsorción de agua y solutos en el resto de nefronas normales. Así, una pérdida del 50% de la masa renal no necesariamente corresponde a una pérdida del 50% del FG y una TFG estable no implica enfermedad estable. Deben ser evaluados otros signos de progresión de la enfermedad como alteraciones en el sedimento urinario, aumento de la excreción de proteínas o elevación de la presión arterial. Asimismo, un aumento en la TFG puede indicar mejora de la enfermedad renal o un estado de hiperfiltración debido a factores hemodinámicos.

El FG se mide a través de la depuración o aclaramiento de una sustancia y corresponde al volumen de plasma del que ésta es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo. La inulina es el marcador de filtración exógeno ideal para poder llevar a cabo esta valoración: es una sustancia fisiológicamente inerte, se filtra totalmente por el glomérulo y no es secretada, reabsorbida o sintetizada ni metabolizada por el riñón. Pero la medida directa del aclaramiento de inulina es engorrosa, cara y sin aplicabilidad en la clínica diaria. Es necesaria una infusión continua intravenosa, múltiples muestras sanguíneas y cateterización vesical, lo cual hace que sea un método poco práctico para la utilizarlo en los pacientes de forma rutinaria. Existen otros métodos isotópicos de medida igualmente poco prácticos y de difícil interpretación [41], por lo que se han empleado diferentes métodos y marcadores para valorar el FG.

1.8.1. Creatinina sérica.

La concentración sérica de creatinina ha sido una medida ampliamente utilizada para evaluar la función renal. La creatinina es una molécula derivada del metabolismo de la creatina en el músculo esquelético y de la dieta. Es liberada al torrente sanguíneo de una manera relativamente constante y filtrada a través del glomérulo y no es ni reabsorbida ni metabolizada por el riñón. Entre el 10 y 40% de la creatinina es filtrada por el túbulo proximal, y si el FG, la secreción tubular de creatinina, el consumo de creatina y la superficie corporal se mantiene estable en un individuo, la concentración sérica de creatinina suele ser estable. Los valores normales, de 1,13 mg/dl en hombres y de 0,93 mg/dl en mujeres según la NHANES III, está afectada por la variabilidad biológica, es mayor en la raza negra, y existen múltiples interferencias analíticas e importantes problemas de estandarización entre los diferentes laboratorios [41,50-54].

La concentración sérica de creatinina presenta variaciones importantes en la población a lo largo del tiempo en función de la edad, sexo, etnia, variación en la masa muscular y tipo de dieta. La reducción de la masa muscular por amputaciones, la ingesta de suplementos de creatina o seguir una dieta vegetariana pueden hacer variar la concentración de creatinina con la variación consecuente en la estimación de la función renal, incluso en caso de amputaciones, puede variar en función de si la amputación es de miembros superiores o inferiores.

Cuando se produce un aumento de creatinina en suero, éste está parcialmente compensado por la secreción de creatinina en el túbulo proximal. Así, en la ER inicial cuando la TFG es todavía casi normal, una disminución del FG puede significar solo un leve aumento de la creatinina en suero (de 0,1 ó 0,2 mg/dl), de manera que si el FG real está entre 60 y 80 mg/dl, la concentración de creatinina en suero puede estar por debajo de 1 mg/dl [41]. Generalmente se precisan descensos del FG de al menos el 50% para que la concentración de creatinina en plasma se eleve por encima del intervalo de referencia [55]. Cuando la creatinina sérica aumenta por encima de 1,5 - 2 mg/dl el proceso secretor del riñón está saturado y un valor estable de la creatinina sérica representa una estabilidad en el FG [41].

El valor de la creatinina en suero no solo depende de las variables biológicas antes expuestas, sino que también podemos encontrar una variabilidad entre los métodos que utilizan los diferentes laboratorios. Un estudio realizado con dos muestras procedentes del estudio MDRD y NHANES III observó una diferencia en la concentración de creatinina entre ambas muestras de 0,23 mg/dl más alta en la muestra de NHANES III [56]. Esta

diferencia, que parecer pequeña, puede considerarse significativa sobre el FG cuando la concentración de creatinina está dentro del rango de normalidad. Esta variabilidad se puede minimizar si se analizan diferentes muestras en un mismo laboratorio.

En la enfermedad renal terminal, cuando el FG está por debajo de 15 ml/min, la concentración de creatinina en suero también suele ser menor de lo esperado dado que hay una eliminación de ésta a través de un sobrecrecimiento bacteriano intestinal y un aumento de la actividad de la creatininasas bacteriana.

Por tanto, y a pesar de que es un parámetro ampliamente utilizado para valorar la función renal, la creatinina en suero es un marcador errático muy influenciado por factores externos para determinar exactamente el grado de lesión renal en la ERC.

1.8.2. Aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas.

El aclaramiento de creatinina, calculado a partir de la concentración sérica de creatinina y de su excreción en orina de 24 horas, también ha sido uno de los métodos mayoritariamente empleado como medida del FG. Sin embargo, la evidencia científica existente indica que el aclaramiento de creatinina sobreestima el verdadero valor del FG en un 10-20% o más, dado que entre el 10 y 40% de la creatinina es secretada a través del túbulo proximal, situación que la fórmula de aclaramiento no contempla. Otra limitación que tiene la estimación del FG a través del aclaramiento de creatinina es la problemática que supone para el paciente la recogida de orina, a veces incompleta.

En general, el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas no proporciona mejor estimación del FG respecto al obtenido mediante el uso de ecuaciones que tengan en cuenta las variables de confusión que afectan la relación entre la concentración sérica de creatinina y el valor del FG [18,57-59], por lo que el FG actualmente se suele estimar mediante la creatinina sérica y una de las varias ecuaciones disponibles [60].

1.8.3. Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular.

La estimación de la TFG mediante ecuaciones (tabla 6) que incorporan variables clínicas y demográficas es más precisa para valorar el verdadero FG que la concentración de creatinina sérica o el propio aclaramiento de creatinina, así como también son más precisas para realizar el seguimiento de los cambios en el FG con el tiempo [61].

De las múltiples ecuaciones desarrolladas y publicadas para la estimación del FG, las más utilizadas, conocidas y validadas en distintos grupos de población son la ecuación de Cockcroft-Gault, las ecuaciones del análisis retrospectivo del estudio MDRD

(«Modification of Diet in Renal Disease»)[62,63] y más recientemente la desarrollada por el grupo CDK-EPI [60] (tabla 6).

Tabla 6. Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular

MDRD-4
FG estimado = $186 \times (\text{creatinina}^*)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$
MDRD-4 IDMS
FG estimado = $175 \times (\text{creatinina}^*)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$
MDRD- 6
FG estimado = $170 \times (\text{creatinina}^*)^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 0,467)^{-0,170} \times (\text{albúmina})^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$
Cockcroft-Gault
Aclaramiento de creatinina estimado = $((140 - \text{edad}) \times \text{peso}) / 72 \times (\text{creatinina}^*) \times (0,85 \text{ si mujer})$
CKD-EPI
Etnia negra: Mujeres: - Si creatinina** ≥ 62 : FG estimado = $166 \times ([\text{creatinina}^{**} / 88,4 / 0,7]^{-0,329}) \times 0,993^{\text{edad}}$ - Si creatinina** > 62 : FG estimado = $166 \times ([\text{creatinina}^{**} / 88,4 / 0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$ Hombres: - Si creatinina** < 80 : FG estimado = $163 \times ([\text{creatinina}^{**} / 88,4 / 0,7]^{-0,411}) \times 0,993^{\text{edad}}$ - Si creatinina** > 80 : FG estimado = $163 \times ([\text{creatinina}^{**} / 88,4 / 0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$
Etnia blanca y otras: Mujeres: - Si creatinina** < 62 : FG estimado = $144 \times ([\text{creatinina}^{**} / 88,4 / 0,7]^{-0,329}) \times 0,993^{\text{edad}}$ - Si creatinina** > 62 : FG estimado = $144 \times (\text{creatinina}^{**} / 88,4 / 0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{edad}}$ Hombres: - Si creatinina** < 80 : FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}^{**} / 88,4 / 0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{\text{edad}}$ - Si creatinina** > 80 : FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}^{**} / 88,4 / 0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$
Abreviaturas y unidades. FG: filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²). Aclaramiento de creatinina (mL/min). Edad (años). Peso (kg). Creatinina: concentración sérica de creatinina (mg/dL). Urea: concentración sérica de urea (mg/dL). Albúmina: concentración sérica de albúmina (g/dL). Creatinina** expresada en $\mu\text{mol/l}$

Aun así, tanto la utilización tanto de la ecuación Cockcroft-Gault como de MDRD pueden sobre o infraestimar el verdadero valor del FG en función de variables como la dieta, etnia y la masa muscular. Así las situaciones que producen mayores limitaciones a su utilización son:

- Individuos que siguen dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina).
- Individuos con alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, parálisis).
- Individuos con un índice de masa corporal inferior a 19 kg/m^2 o superior a 35 kg/m^2 .
- Presencia de hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.
- Embarazo.

- Estudio de potenciales donantes de riñón.
- Ajuste de dosis de fármacos con elevada toxicidad y de eliminación por vía renal.

En las situaciones anteriormente descritas, el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas ofrece una mejor estimación del FG, aunque la medida más exacta de esta estimación se realiza mediante el aclaramiento renal o plasmático de marcadores exógenos [64].

Por otro lado, hemos de tener en cuenta que la fórmula MDRD-4 fue desarrollada mayoritariamente en individuos con distintos grados de ERC con un FG medio de 40 ml/min/1,73m² [41,62], y entre sus limitaciones también está su imprecisión para ser utilizadas en población general y la infraestimación sistemática para valores de FG superiores a 60 ml/min/1,73m² [65-70]. Dicha infraestimación puede ocasionar que algunos individuos puedan ser sometidos a exploraciones innecesarias, a infradosificación farmacológica cuando se utilicen fármacos excretados por el riñón, a evitar la realización de procedimientos diagnósticos que requieren el uso de contrastes para técnicas de imagen y a recibir terapias más agresivas para conseguir una reducción de los FRCV.

El grupo CKD-EPI publicó en 2009 una nueva ecuación, desarrollada a partir de una población de 8.254 participantes en 10 estudios clínicos que fue posteriormente validada en un grupo de población independiente de 3.896 individuos procedentes de 16 estudios. [60].

La fórmula CKD-EPI estima mejor el verdadero FG que MDRD cuando el FG en un individuo es alto, especialmente para valores superiores a 60 ml/min/1,73m², de manera que es capaz de diferenciar con precisión los estadios 1 y 2 de la ERC. Para valores de FG inferiores a 60 ml/min/1,73m² la estimación de CKD-EPI es comparable a MDRD y por tanto no es superior a esta última. Montañes et al. en un estudio en el que compararon CKD-EPI con MDRD-IMDS observaron que el FG estimado era mayor con la primera fórmula, de manera que había una reclasificación de los pacientes a estadios superiores de ERC: un 9,8% de los casos que eran catalogados como ERC 3B pasaban a ser 3A, un 17% de ERC 3A pasaban a ser clasificados como ERC 2 y un 15,7% pasaban de un estadio 2 a un estadio 1. En este mismo estudio, el análisis por subgrupos de edad observó que este desplazamiento hacia valores de FG superiores era mayor en el grupo de edad de menos de 70 años, con un 18,9% que pasaron de estadio 3B a 3A, un 34,1% de 3A a 2 y un 24,0% estadio 2 a 1 [35]. Así, la ecuación CKD-EPI aunque es poco precisa para identificar estados de hiperfiltración, mejora la capacidad predictiva del FG,

especialmente entre valores de 60 - 90 ml/min/1,73m², y la predicción de mortalidad global, cardiovascular y el riesgo de progresión a ERC terminal [71].

Actualmente, en base a la evidencia científica que existe, las guías internacionales KDIGO 2012, así como el nuevo documento de consenso sobre la ERC 2013, en el que han participado diez sociedades científicas bajo la dirección de la SEN, recomiendan la sustitución de MDRD-4 por la ecuación CKD-EPI [20,22]. De igual manera, todas aquellas situaciones antes expuestas que hagan variar la concentración de creatinina sérica limitarán la utilización de la fórmula, así como en determinadas poblaciones: diabéticos con estados de hiperfiltración, embarazadas, asiáticos, obesidad mórbida o amputados. En estos casos también se habrá de utilizar el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas o de cualquier otro marcador exógeno para estimar el FG [72,73].

La cistatina C es un marcador de filtración endógeno que se ha propuesto como alternativa a la creatinina sérica y a las fórmulas de FG. Se trata de una molécula de bajo peso molecular que es filtrada por el glomérulo y no se reabsorbe, pero se metaboliza en los túbulos, lo que impide su uso directamente para valorar el FG. Su tasa de producción se cree que es relativamente constante y que no está influenciada por cambios en la dieta aunque esto no ha sido probado. También se pensaba que no estaba influenciada por el género, la edad o la masa muscular, pero altos niveles de cistatina C se han asociado al género masculino, a mayor altura y peso, mayor masa muscular y a mayor edad [74-76]. Además, los niveles de cistatina se han relacionado con el hipo e hipertiroidismo, con marcadores de inflamación (proteína C reactiva), el índice de masa corporal (IMC) y la DM [74,77,78]. Todos estos datos sugieren que los niveles séricos de cistatina C están afectados por otros factores diferentes al FG. Existen diferentes estudios que abocan por la superioridad de este marcador como estimador del FG por encima de la capacidad de la concentración sérica de creatinina para detectar pequeñas reducciones en la función renal aunque los resultados son heterogéneos [79-83].

Al igual que con la creatinina se pueden observar variaciones en el resultado de los niveles de cistatina C en diferentes laboratorios, incluso usando el mismo instrumento de medida, el mismo tipo de reactivo y el mismo laboratorio. Para salvar este problema se ha intentado consensuar y estandarizar el método de valoración dándole consistencia al valor de la cistatina C en diferentes laboratorios. Hasta ahora ninguna guía de práctica clínica ha incluido el uso de cistatina C o FG estimado a partir de ella como parámetro de cribado de ERC pero las nuevas guías KDIGO 2012 sugieren la medida de cistatina C en adultos con FG entre 45 y 59 ml/min/1,73m², sin otros marcadores de lesión renal, si se requiere una confirmación diagnóstica de ERC. Se debería usar entonces la ecuación

CKD-EPI para cistatina C recientemente publicada (CKD-EPI 2012 cistatina C) (tabla 7) [20].

Tabla 7. Fórmula CKD-EPI para cistatina C

Ecuación CKD-EPI para estimación del FG mediante Cistatina C en suero		
Género	Cistatina C sérica	Ecuación
Mujer	≤0.8	$TFG = 133 \times (Scys/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{edad} \times 0.932$
	>0.8	$TFG = 133 \times (Scys/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{edad} \times 0.932$
Hombre	≤0.8	$TFG = 133 \times (Scys/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{edad}$
	>0.8	$TFG = 133 \times (Scys/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{edad}$

Scys: cistatina sérica expresada en mg/L.

Existen algunos estudios en los que las ecuaciones para estimar el FG basadas en la concentración de cistatina C, han demostrado su superioridad a las ecuaciones basadas en la creatinina sérica en alguna población concreta como los diabéticos afectados de nefropatía. [83-85]. Los resultados en otras poblaciones como ancianos, niños, trasplantados renales o cirróticos son variables [86]. Así, aunque parece que la cistatina C puede ser más precisa para evaluar el FG en ciertas poblaciones, se desconoce si esto mejora la atención y pronóstico de los pacientes [87].

1.9. ENFERMEDAD RENAL INICIAL.

Los cinco estadios funcionales de la ERC se pueden agrupar básicamente en dos bloques: pacientes con presencia de marcadores de daño renal (principalmente proteinuria o albuminuria) y $FG >60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (estadios 1 y 2) y pacientes con $FG <60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ independientemente de la presencia o no de albuminuria o proteinuria (estadios 3, 4 y 5) [17].

Los estadios 1 y 2 de la ERC se pueden definir como enfermedad renal precoz [6] o ER renal inicial e identifica a un grupo de individuos con mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal y mayor morbi-mortalidad cardiovascular.

1.9.1. Definición de albuminuria.

En condiciones normales, un individuo sano elimina por la orina entre 40-80 mg de proteína al día. Aproximadamente 10-15 mg corresponden a albúmina y el resto está formado por la proteína de Tamm-Horsfall [88] y por pequeñas cantidades de proteínas de bajo peso molecular. No existe un valor discriminante universal que defina el valor

normal de albuminuria, ya que depende del método utilizado para su medida (orina de 24 horas u orina aleatoria), de la forma de expresión de los resultados (en términos de concentración o de excreción) o de si la población en la que se valora son adultos o niños. Cuando se mide en orina aleatoria, los resultados deben expresarse en forma de cociente entre la concentración de proteína y creatinina en orina (PR/CR).

La albúmina es una proteína cargada negativamente que se filtra en pequeñas cantidades en el glomérulo y que en condiciones normales aparece en la orina en concentraciones inferiores a 30 mg/día, gracias a su absorción tubular. La presencia de cantidades mayores en orina refleja un aumento de la permeabilidad glomerular a macromoléculas y puede representar una disfunción endotelial generalizada como puede verse también en la HTA, DM, hipercolesterolemia y obesidad entre otros trastornos. En los individuos sanos la excreción de albúmina en orina es inferior a 30 mg/día [57,89-91].

Si se mide en una orina aleatoria, los resultados deben expresarse en forma de cociente entre la concentración de albúmina y creatinina en orina (ACR) y los valores discriminantes que muestran un mayor consenso internacional son $>2,5$ mg/mmol ó >17 mg/g (hombres) y $>3,5$ mg/mmol o >25 mg/g (mujeres), dado que son los valores que más se correlacionan con la excreción de albuminuria que se observa en individuos sanos (<30 mg al día) y que el nivel de creatinina en orina es mayor en hombres que en mujeres. Estos valores, que fueron obtenidos a partir de individuos con DM insulino dependiente [92,93], han sido extrapolados al resto de la población [95], pero se ha de tener en cuenta que la tasa de excreción de albúmina, definida como ACR, varía en función de la edad, sexo y raza [95]. La mayoría de los estudios han utilizado como límite para definir la microalbuminuria un valor de 30mg/g, que es el valor que recomienda las guías KDIGO 2012, ADA, SEN o JNC-7 [96] lo cual puede infraestimarla en algunos sujetos [95].

La albúmina es la proteína en orina predominante en la ERC secundaria a DM 1 y 2, enfermedad glomerular o HTA, causas mayoritarias de ERC en el adulto. Su presencia se debe a una alteración en el proceso de filtración, bien por daño estructural o bien por una alteración en las cargas eléctricas de la membrana basal del glomérulo.

La presencia de fiebre, situaciones de inflamación, infecciones, hemoglobina glicada superior a 8%, elevación de la presión sanguínea por encima de 160-100 mmHg o la realización de ejercicio físico intenso [41,97] pueden producir elevaciones transitorias de la proteinuria que se resuelven pocos días después de la desaparición del factor causante. Asimismo, la presencia de infecciones del tracto urinario o la menstruación

pueden ocasionar resultados falsamente positivos con lo que en estas situaciones será necesaria la confirmación en una segunda muestra una vez resuelta la causa.

La eliminación variable de proteínas a lo largo del día, resultado de factores como el grado de hidratación, la actividad física o la ingesta proteica, ha determinado que clásicamente se haya considerado a la orina de 24 horas como el espécimen de referencia para medir la proteinuria. Sin embargo, los problemas asociados con la recogida de orina de 24 horas han llevado a buscar especímenes alternativos como la primera orina de la mañana u orinas aleatorias, expresándose los resultados en términos de concentración de albúmina referida a la concentración de creatinina en la orina con el fin de eliminar las variaciones en función del grado de hidratación. El conocimiento de la variabilidad biológica es un factor clave para dilucidar el tipo de espécimen más adecuado, tanto para el cribado como para el seguimiento de la proteinuria y valorar el significado clínico de un cambio.

Hay estudios que han evaluado la idoneidad del cociente PR/CR en orina de muestra aleatoria como alternativa a la excreción de proteína en orina de 24 horas [98-102], aunque tanto la correlación como la concordancia empeoran en caso de proteinuria de rango nefrótico ($>3,5 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2/\text{día}$) [103,104]. De la misma forma, los estudios que han evaluado el tipo de espécimen más adecuado para la medición de albúmina en orina (primera orina de la mañana u orina aleatoria como alternativa a la orina de 24 horas), así como el modo de expresión de los resultados (concentración de albúmina en orina frente a ACR) han demostrado una mayor concordancia de la primera orina de la mañana frente a la segunda o a una orina aleatoria [105,106] y una menor variabilidad intraindividual si el tipo de espécimen utilizado es la ACR comparado con el resto. En consecuencia, se considera que la primera orina de la mañana es el marcador más adecuado tanto para el cribado de albuminuria como para su monitorización, expresándose los resultados como ACR (mg/mmol o mg/g) frente a la medida de la concentración (mg/l).

Existe un consenso general entre las guías en que la determinación de PR/CR o ACR, en una muestra de orina aleatoria, debe reemplazar a la medida de la proteína o albúmina en orina de 24 horas [20,22,96].

1.9.2. Epidemiología de la ER inicial.

Ya se ha comentado que, según el estudio EPIRCE, en España se ha estimado una prevalencia de ER inicial del 2,29% con una media de 49,5 años, siendo del 1,83% en el grupo de edad 20-39 años, del 2,8% en el grupo de 40-64 años y del 2,2% en el grupo mayor de 64 años. Según este registro, la prevalencia de ER inicial es mayor en hombres

(2,7%) que en mujeres (1,88%), aunque este resultado no tuvo significación estadística [36]. Otro estudio más reciente Landecho et al. observó una prevalencia del 8,9%, siendo del 2,7% en menores de 40 años, del 8,8% en el grupo de edad 40-60 años y del 13,1% en mayores de 60 años, corroborando que la edad es un factor de riesgo para padecer ER inicial [6].

Aún con prevalencias tan diferentes, en ambos estudios ésta fue estimada en una única muestra aleatoria en primera orina de la mañana. El valor de ACR que se escogió para definir la presencia de albuminuria en EPIRCE fue de 30 mg/g, mientras que en el estudio de Landecho et al. fue de 17mg/g en hombres y 25mg/g en mujeres lo que explica parte de la diferencia de prevalencia entre ambos.

Otro estudio realizado sobre población general que acudía a su centro de salud observó una prevalencia de albuminuria del 9,3% y del 21% en el subgrupo de hipertensos [107], aunque en este caso no tuvieron en cuenta el FG y por tanto los datos eran referidos a albuminuria total y no a ER inicial.

Fuera del estado español la prevalencia de albuminuria también es muy variable. La encuesta NHANES 1999-2004 observó una prevalencia total de 28,6% [25]. En el estudio Belgrado la presencia de albuminuria fue del 17%, 41%, y 24% en HTA, DM y mayores de 60 años respectivamente, aunque el espécimen de detección en este estudio fue en una única determinación a través de tira reactiva [108]. Chen et al. en un estudio realizado en población china determinando la ACR en una muestra única aleatoria por encima de 30 mg/g observó una prevalencia del 19,5% [109] (tabla 8). Las diferentes metodologías y diseño de los estudios y las poblaciones pueden explicar esta amplia variabilidad.

Tabla 8. Prevalencia de ER inicial.

Autor	Población	Prevalencia (%)
Otero [36]	EPIRCE: población general	2,29
Landecho [6]	Individuos sometidos a chequeo médico	8,9
Bonet [107]	Población general que acudía al centro de salud	9,3, 21 en HTA
Coresh [25]	NHANES 1999-2004	28,6
Djukanović [108]	BELGRADO study: población general	17 HTA, 41 DM, 24 > 60 años
Chen [109]	Población general	19,5

1.10. ERC Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

Los eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica, accidente vascular cerebral) son la principal causa de morbimortalidad de los pacientes con ERC [110] y su presencia es un factor de riesgo de evolución adversa de muchas enfermedades agudas y crónicas [3]. El riesgo de ECV es de 10 a 30 veces superior al de las personas sin enfermedad renal [2].

El motivo son las severas alteraciones que tienen lugar en la estructura del árbol arterial, arterias coronarias incluidas, así como en el músculo cardíaco y el proceso de aterosclerosis acelerada coexistente [43].

Ya en el año 2002 las guías KDOQI dieron un peso especial a la ECV en pacientes afectados de ERC, reconociendo las complicaciones cardiovasculares como la primera causa de morbimortalidad en estos pacientes, por encima de la progresión a enfermedad renal terminal, y que la propia ERC constituye un FRCV [16].

Es importante destacar que muchas de las características clínicas y los resultados observados en los pacientes con enfermedad renal terminal se presentan en las personas con las primeras etapas de la ERC. A modo de ejemplo, en un análisis retrospectivo de 259 pacientes adultos con ERC (definida como creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl [133 mmol/L] para las mujeres y $\geq 2,0$ mg/dl [177 mmol/L] para los hombres), la HTA, DM, ECV y la enfermedad vascular periférica estaban presentes en 87%, 35%, 40%, y 14%, respectivamente [111] y la prevalencia de ECV y enfermedad vascular periférica era similar en pacientes con estadios iniciales de la ERC que en aquellos que estaban en tratamiento con diálisis [112].

El riesgo de hospitalización y los eventos cardiovasculares en pacientes con ERC aumenta progresivamente a medida que disminuye la TFG. En un estudio, se estimó el FG longitudinalmente desde 1996 a 2000 en más de un millón de pacientes. El riesgo ajustado de eventos cardiovasculares en pacientes con una TFG estimado de 45 a 59, 30 a 44, 15 a 29 y <15 ml/min/1.73m² fue de 1,4, 2,0, 2,8 y 3,4, respectivamente, y se observaron patrones similares en el riesgo de hospitalización [10]. Es decir, se demostró que la disminución del FG se asocia a mayor riesgo de muerte y eventos cardiovasculares (aumentando a medida que va disminuyendo el FG) y que estos eran más frecuentes que la progresión a enfermedad renal terminal [10].

Es frecuente la asociación con los FRCV tradicionales como edad avanzada, HTA, dislipemia, DM, sedentarismo y tabaquismo. Pero los factores de riesgo clásicos para el

desarrollo de la arteriosclerosis y ECV no son suficientes para explicar el claro auge de la mortalidad cardiovascular en los pacientes afectos de ERC y, sobretodo, en los afectos de enfermedad renal en estadio terminal. Algunos autores han diferenciado los factores de riesgo para ECV en pacientes afectos de ERC en dos grupos: los tradicionales y los no tradicionales. Entre los no tradicionales están los altos niveles de factores protrombóticos e inflamatorios como la homocisteína, la inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y autonómica, la anemia, la albuminuria y la alteración del metabolismo mineral óseo (figura 7) [113].

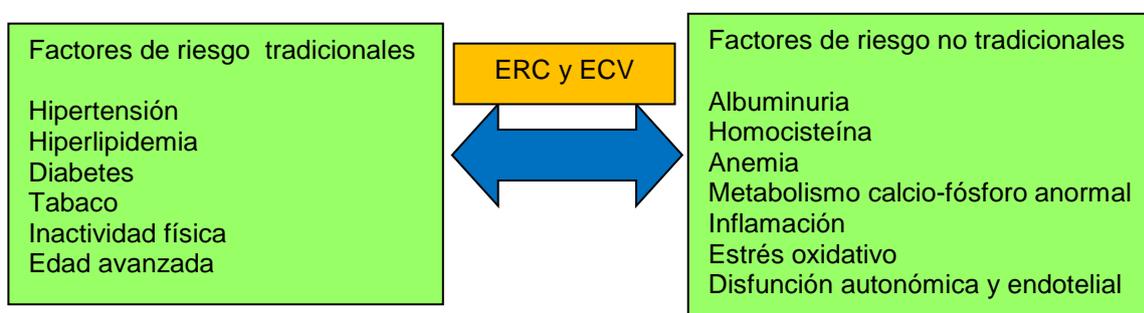


Figura 7. Factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y no tradicionales en la ERC.

1.10.1. Anemia.

La anemia generalmente empeora con la disminución del FG, existe una fuerte asociación entre ésta y las complicaciones cardiovasculares, especialmente con la HVI, y es un factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad cardíaca en pacientes con enfermedad renal terminal [114]. La anemia mantenida se asocia a HVI excéntrica, mientras que en la HTA esta hipertrofia suele ser concéntrica [115].

La anemia conduce a un aumento del gasto cardíaco como consecuencia del aumento de la precarga y descenso de la poscarga y un aumento de los efectos inotrópicos y cronotrópicos cardíacos. Este aumento crónico del gasto cardíaco produce un remodelado de la aorta y carótidas, así como el aumento de masa del ventrículo izquierdo. Como consecuencia del remodelado y de la alteración de la diferenciación de las EPCs se produce un engrosamiento de la capa íntima-media de las arterias, pudiendo intervenir en el proceso de arteriosclerosis y conducir a la ECV [113]. Asimismo se ha demostrado que la anemia se relaciona con el desarrollo de insuficiencia cardíaca [116].

El estudio ARIC observó que los pacientes con anemia y niveles altos de creatinina en suero aumentaban en 2,7 veces el riesgo de eventos coronarios independientemente de la edad, género y etnia [117].

El grupo de trabajo “The Anaemia Working Group of European Renal Best Practice” hizo una publicación en 2010 donde establecían que el valor de hemoglobina (Hb) objetivo a conseguir en los pacientes afectos de ERC era entre 11 y 12 g/dL. [118], dado que diferentes estudios han obtenido resultados controvertidos en cuanto a morbi-mortalidad cardiovascular con la corrección agresiva de la anemia en pacientes con ERC [113].

El tratamiento de la anemia con EPO y hierro es fundamental para elevar los niveles de Hb y disminuye la necesidad de transfusiones en pacientes con ERC terminal, aunque estudios recientes sugieren que un exceso de hierro puede contribuir a la aparición de arritmias y fallo cardíaco como posibles consecuencias del desarrollo de calcificación vascular. Se cree que el hierro contribuye a esta calcificación y desarrollo de arteriosclerosis a través de mecanismos de estrés oxidativo [119].

1.10.2. Homocisteína.

La homocisteína es un derivado de la desmetilación de la metionina y en la ERC sus niveles séricos aumentan a medida que declina la función renal. En los pacientes en diálisis, estos niveles están permanentemente elevados [43].

Los altos niveles de homocisteína es un factor de riesgo independiente de ECV en la población general y en la ERC y está inversamente relacionada con la disminución del FG. La patogénesis de esta asociación aún no es bien conocida. Se sugiere que la disminución endotelial de óxido nítrico junto con el estrés oxidativo puede ser una de las causas principales. También se ha propuesto que la homocisteína causa una proliferación de las células musculares lisas, un incremento de la oxidación de las LDL y un aumento de la agregación plaquetaria favoreciendo así la arteriosclerosis [113].

1.10.3. Metabolismo calcio-fósforo.

La alteración en el metabolismo mineral se da ya en las primeras fases de la ERC, A medida que disminuye la TFG disminuye el calcio sérico y aumentan los niveles de PTH y fósforo. El producto calcio-fósforo se asocia a un aumento de morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes con ERC [113]. Los mecanismos por los que se produce este aumento de morbi-mortalidad no son bien conocidos aunque una teoría es que la hiperfosfatemia acelera el proceso de arteriosclerosis mediante un proceso activo de proliferación, transformación osteoblástica y calcificación de las células del músculo liso

[43,120]. La calcificación de la capa media arterial en general y de las arterias coronarias en particular se produce con mucha frecuencia en la ERC.

Las recomendaciones actuales de las guías KDOQI son mantener un fosfato en 0,8 mmol/L en estadios 3-4 y entre 1,1 y 1,8 mmol/L en estadios 5 [121].

1.10.4. Inflamación y estrés oxidativo. Papel en la arteriosclerosis.

Actualmente está bien demostrado el papel de la inflamación y el estrés oxidativo en el desarrollo de la ECV, dado que ambos procesos están directamente implicados en la patogenia de la arteriosclerosis. A su vez, la ERC también se asocia con un incremento de los niveles de marcadores inflamatorios, procoagulantes y de estrés oxidativo.

El estrés oxidativo consiste en el predominio de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el balance entre factores oxidantes y antioxidantes. El medio urémico es proclive al predominio de ROS que, junto a otros mediadores, son capaces de activar células inflamatorias (macrófagos y linfocitos). Mediante el factor de transcripción nuclear NF-κB (NF-κB) se liberarían mediadores pro-inflamatorios, como proteína C reactiva (PCR) y la interleucina 6 (IL-6), como mayores predictores, pero también de otros como el fibrinógeno, factor inhibidor de la activación del plasminógeno-1 (PAI-1), factores VII y VIII de la coagulación y dímero-D, incluso en individuos sin enfermedad clínica o subclínica [122-127], que provocarían modificaciones en la pared arterial traduciéndose en el fenómeno de aterosclerosis acelerada, con oxidación de LDL, migración de leucocitos, proliferación de células musculares lisas, calcificación y activación de metaloproteinasas[43]. Los marcadores protrombóticos e inflamatorios están fuertemente relacionados con la mortalidad y la ECV en los pacientes con ERC.

Estudios experimentales revelaron que los bajos niveles de óxido nítrico provocaban daño en la célula endotelial, con el consecuente daño renal y progresión a arteriosclerosis [128]. La inhibición del óxido nítrico es un importante predictor de muerte y complicaciones cardiovasculares tanto en personas con ERC como sin ella. En un estudio realizado con 131 pacientes con ERC se observó que la inhibición de la síntesis de óxido nítrico era un predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad, independientemente de otros factores de confusión, y que estaba directamente relacionada con la disminución de la TFG [129].

Por último, en la aparición y progresión de la arteriosclerosis otro factor presente, y que ya se ha comentado anteriormente, es la disfunción endotelial, en la que además de los

mecanismos oxidativos e inflamatorios que se han descrito, la angiogénesis y el remodelado vascular están íntimamente implicados [43].

1.10.5. Albuminuria. ER inicial y enfermedad cardiovascular.

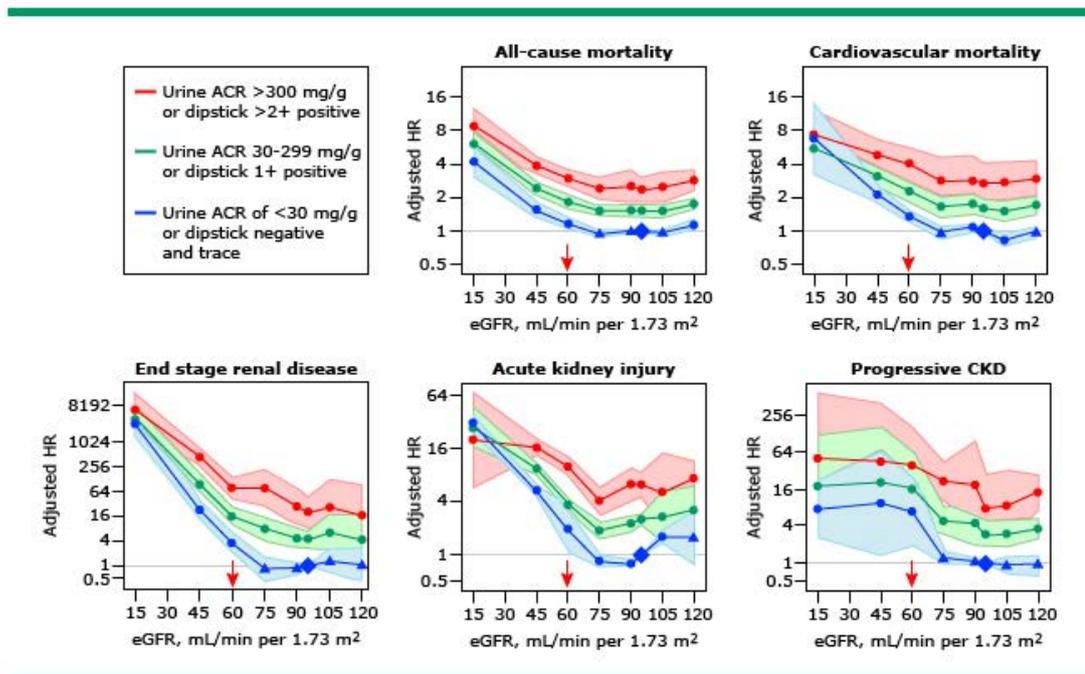
La mayoría de estudios se han centrado en valorar y estratificar el riesgo cardiovascular y de pérdida de la función renal de los estadios 3, 4 y 5 de la ERC, pensando que en los estadios 1 y 2 el riesgo era menor, pero estudios más recientes han observado que los estadios iniciales de la ERC presentan un sustancial aumento de riesgo cardiovascular [6,130]. La ER inicial es un marcador del riesgo independiente en el desarrollo de arteriosclerosis subclínica [6]. El estudio HOPE concluyó que la albuminuria era un factor de riesgo para eventos cardiovasculares y aumentaba el riesgo de ictus, IAM y muerte tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Por cada aumento de ACR en 0,4mg/mmol, aumentaba en un 5,9% el riesgo de ECV [131]. El estudio LIFE observó que por cada 10 veces de aumento de ACR la mortalidad cardiovascular aumentaba en más de un 98% en pacientes no diabéticos y sin ERC [132].

Diferentes estudios poblacionales también han observado esta asociación entre la albuminuria y el riesgo cardiovascular. El estudio PREVEND [133] realizó en población general un seguimiento durante una media de 2,6 años en una muestra de 40.548 participantes. Del total de muertes, el 0,4% fue por ECV y después de ajustar por edad y género observaron un incremento en el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular de 1,35 cada vez que se doblaba la excreción urinaria de albúmina.

Otro estudio poblacional en el que se valoraba la mortalidad en mujeres postmenopáusicas, la mortalidad de causa cardiovascular aumentaba en aquellas con ACR superior a 21mg/g (13,2 versus 2,6 por 1000 años) y esta relación era independiente de la presencia de DM e HTA [134]. En el Third Copenhagen Heart Study realizado en Dinamarca, 2.726 individuos participaron en la recogida de una muestra de orina aleatoria para determinar la excreción de albúmina. Se realizó un seguimiento durante 2 años para valorar el desarrollo de enfermedad coronaria o muerte y aquellos con excreción de albúmina superior a 0,48 g/min presentaron un riesgo relativo de 1.9 de muerte y de 2 de enfermedad coronaria [135].

Un análisis de la cohorte de Framingham realizado sobre 1.568 individuos no diabéticos y no hipertensos presentaron un aumento del riesgo de un primer evento cardiovascular del 5,1% en hombres con una ACR superior a 3,9 mg/g y del 1,8% en mujeres con una ACR superior a 7,5mg/g en mujeres, siendo el resultado estadísticamente significativo [136].

La relación entre ACR y ECV puede producirse con niveles de ACR de 0,5 mg/mmol y por lo tanto el valor estándar de 2 mg/mmol no es apropiado para estimar el riesgo cardiovascular [113]. Así, podemos afirmar que la relación entre ACR y el riesgo cardiovascular (RCV) es una variable continua y que no se puede establecer un punto de corte de la ACR a partir del cual se inicie un aumento del riesgo cardiovascular. Los resultados de un metaanálisis publicado en 2011 que analizaba 45 cohortes de población general con un total de 1,555.332 individuos observó que aunque el riesgo de mortalidad total y mortalidad cardiovascular aumentaba a menor FG y mayor grado de albuminuria, también había un incremento del riesgo con valores de albuminuria inferiores a 30 mg/g (figura 8)[21].



Resumen del metaanálisis. En las gráficas de mortalidad la valoración de la albuminuria se realiza por ACR. Se toma de punto como punto de referencia un $FG > 95 \text{ mL/min/1.73m}^2$, $ACR < 30 \text{ mg/g}$ o tira reactiva de orina negativa (figura romboidal). Cada punto representa el RR acumulado para el metaanálisis. Los puntos representan significación estadística. Los triángulos indican que no existe significación. HR (hazard ratio), eGFR (tasa de filtrado glomerular), CKD (enfermedad renal crónica).

Figura 8. Riesgo relativo ajustado de complicaciones mayores de la ERC.

Aunque el mecanismo de como la microalbuminuria (albúmina en orina entre 30 y 300 mg/L) en sí misma contribuye al desarrollo de ECV no es del todo conocido, ya a finales del siglo pasado se postulaba que en estos hallazgos podía intervenir la disfunción endotelial mediante un incremento de factores protrombóticos que favorecerían la arteriosclerosis [9]. La disfunción endotelial conduciría a un aumento primario de las resistencias vasculares periféricas provocando la disfunción renal que clínicamente se

traduce en la presencia de algún grado de albuminuria (sea macro o micro) o disminución del FG [137].

Más adelante, diferentes autores en sus estudios llegaron a la conclusión de que el tejido adiposo es el responsable de la síntesis de hormonas e interleucinas que conllevan al aumento del estrés oxidativo y disfunción endotelial, a la activación de los factores proinflamatorios y protrombóticos y aumento de la actividad simpática, favoreciendo así la formación de las lesiones ateroscleróticas [138,139]. Los estudios dan un papel clave a la obesidad en la aparición de la mayor parte de FRCV [137,140], de la ERC y es un factor de riesgo independiente de complicaciones cardiovasculares [137,141].

La microalbuminuria también se asocia a una alteración del metabolismo lipídico, de manera que pacientes con niveles altos de albúmina en orina presentan un nivel menor de HDL en suero [142].

1.11. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.

Evaluar el riesgo cardiovascular a nivel individual y en subgrupos de población es algo altamente controvertido dado que existen diferentes escalas de valoración validadas que han sido desarrolladas en diferentes poblaciones. Una de las principales limitaciones de éstas es que no permiten el cálculo del riesgo más allá de los 79 años de edad, dado que la mayoría estiman el riesgo a 10 años, pero teniendo en cuenta la calidad y esperanza de vida de muchas personas por encima de esta edad, sobretudo en países occidentales del sur de Europa, habría que individualizar la estratificación de este riesgo en función de otras variables (esperanza de vida, comorbilidad,...). El método más clásicamente utilizado son las escalas derivadas del estudio de Framingham, que calculan morbimortalidad coronaria [143] y que, según algunos análisis, sobreestiman el riesgo coronario en países del Sur de Europa donde la incidencia de cardiopatía isquémica es menor [144-146], por esto, y porque solo estiman el riesgo coronario, se desarrolló el modelo SCORE [147] que estima el riesgo mortal de todas las manifestaciones aterotrombóticas cardiovasculares, incluidos el ictus, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia arterial periférica o ciertos aneurismas y no sólo la enfermedad coronaria. La mayoría de sociedades científicas europeas, y tras la publicación de los resultados de dicho proyecto, se decantan por la utilización de SCORE en sustitución de la ecuación de Framingham [148] adaptando su versión para países de bajo o alto riesgo en función de la región de Europa para la que se calcule [147]. Una de las mayores limitaciones de SCORE es que no dispone de tablas adaptadas para población diabética, solo valora mortalidad cardiovascular y solo se puede utilizar hasta los 65 años.

En España, se ha calibrado la ecuación de Framingham en la población de Girona con una metodología validada, obteniéndose la escala de REGICOR [149]. Esta solo permite el cálculo hasta los 74 años, hecho que, de nuevo y como se ha dicho antes, limita su uso en un porcentaje no despreciable de población dada la alta esperanza de vida en nuestro país. También, se realizó una calibración de SCORE para países de bajo riesgo en la población española [150]. Un estudio realizado para valorar la concordancia entre SCORE y REGICOR observó discrepancias del 10,2% en la valoración de “alto riesgo” entre ambas escalas y SCORE clasificó como “alto riesgo” al doble de individuos que REGICOR [151], poniendo de manifiesto las limitaciones de ambas escalas para clasificar correctamente a un individuo. Por otra parte, el estudio VERIFICA (Validación de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidente Coronario Adaptada) mostró una mayor validez de REGICOR sobre SCORE cuando se compararon con la escala Framingham original en la población estudiada [152], lo que no es de extrañar dado que REGICOR es una adaptación de Framingham original.

En la tabla 9 se detallan las principales ecuaciones disponibles para el cálculo del riesgo cardiovascular.

Tabla 9. Escalas de cálculo de riesgo cardiovascular.

FRAMINGHAM RISK SCORE [143,153]	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género • Colesterol total (mg/dL) • HDL-colesterol (mg/dL) 	<ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial sistólica (mmHg) • DM (si/no) • Tabaco (si/no) • Tratamiento presión arterial (si/no; adaptación del 2008)
ATP III HARD CHD RISK SCORE [154]	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género • Colesterol total (mg/dL) • HDL-colesterol (mg/dL) 	<ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial sistólica (mmHg) • Tratamiento presión arterial (si/no) • Tabaco (si/no)
SCORE CVD [147,155]	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género • Colesterol total (mg/dL) • HDL-colesterol (mg/dL) 	<ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial sistólica (mmHg) • Tabaco (si/no) • Región de Europa (alto riesgo/bajo riesgo)
REGICOR [149]	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género • Tabaco (si/no) • Colesterol total (mg/dL) 	<ul style="list-style-type: none"> • HDL-colesterol (mg/dL) • DM (si/no) • Presión arterial sistólica (mmHg) • Presión arterial diastólica (mmHg)
QRISK-QRISK2 [156,157]	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género • Etnia • Colesterol total (mg/dL) • HDL-colesterol (mg/dL) • Presión arterial sistólica (mmHg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento presión arterial (si/no) • Tabaco (si/no) • Historia familiar de primer grado de ECV en menores de 60 años • IMC • Región de Reino Unido
REYNOLDS SCORE [158,159]	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Colesterol total (mg/dL) • HDL-colesterol (mg/dL) • Presión arterial sistólica (mmHg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabaco (si/no) • Historia familiar de primer grado de ECV en menores de 60 años • PCR ultrasensible en suero (mg/L) • DM valorada por hemoglobina A1c (solo en mujeres)
ACC/AHA CVD RISK 2013 [160]	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género • Etnia • Colesterol total (mg/dL) • HDL-colesterol (mg/dL) 	<ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial sistólica (mmHg) • Tratamiento presión arterial (si/no) • Diabetes (si/no) • Tabaco (si/no)
JBS3 RISK SCORE [161]	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género • Etnia • Colesterol total (mg/dL) • HDL-colesterol (mg/dL) • Presión arterial sistólica (mmHg) • Tratamiento presión arterial (si/no) • Diabetes (si/no) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabaco (si/no) • Historia familiar de primer grado de ECV en menores de 60 años • ERC • Artritis reumatoide • Fibrilación auricular • IMC • Región de Reino Unido
MESA RISK SCORE [162]	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género • Etnia • Colesterol total (mg/dL) • HDL-colesterol (mg/dL) • Tratamiento hipolipemiente (si/no) 	<ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial sistólica (mmHg) • Tratamiento presión arterial (si/no) • Diabetes (si/no) • Tabaco (si/no) • Historia familiar de Infarto miocardio a cualquier edad • Calcificación de arteria coronaria (puntuación Agatston)

Las diferentes escalas fueron desarrolladas a partir de diferentes poblaciones, algunas más homogéneas que otras, y en diferentes países y posteriormente validadas y extrapoladas a nivel general. Aun así, la metodología empleada para la validación, incluso en aquellas escalas más novedosas que incluyeron sujetos de diferentes etnias, y por tanto con diferentes riesgos para desarrollar ECV, y diferentes variables relacionadas directamente con el riesgo cardiovascular, como la PCR o la historia familiar de evento cardiovascular, hacen que no se pueda emplear una sola escala para la población general, sino que se ha de individualizar en las diferentes subpoblaciones e incluso en algunos individuos cuál de ellas es la mejor para no sobreestimar ni infraestimar el riesgo. En general, los estudios revelan que tienen tendencia a hacer una sobreestimación y alguna de ellas una ligera infraestimación del riesgo [163] sin que se sepa exactamente el motivo.

En España las ecuaciones más utilizadas son REGICOR y SCORE para países de bajo riesgo. (Figuras 9, 10, 11, 12 y 13).

		Colesterol total en mg/dl (mmol/l)																				
		MUJERES										EDAD	HOMBRES									
		No fumadoras					Fumadoras						No fumadores					Fumadores				
Presión arterial sistólica (mmHg)	180	4	5	6	6	7	9	9	11	12	14	65 años	8	9	10	12	14	15	17	20	23	25
	160	3	3	4	4	6	6	6	7	8	10		9	6	7	8	10	10	12	14	16	19
	140	2	2	2	3	3	4	4	5	6	7		4	4	5	6	7	7	8	9	11	13
	120	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4		2	3	3	4	5	5	5	6	8	9
	180	3	3	3	3	3	5	5	6	7	8		60 años	5	6	7	8	9	10	11	13	15
	160	2	2	2	2	3	3	4	4	5	6	3		4	5	5	6	7	8	9	11	13
	140	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	2		3	3	4	4	5	5	6	7	9
	120	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2		2	2	3	3	3	4	4	5	6
	180	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	55 años		3	4	4	5	6	6	7	8	10
	160	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3		2	2	3	3	4	4	5	8	7	8
	140	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2		1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
	120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
	180	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2		50 años	2	2	3	3	4	4	4	5	6
	160	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	2	2	2	2	3	3	4	5
	140	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1		1	1	1	2	2	2	2	3	3
	120	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1		1	1	1	1	1	1	2	2	2
	180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40 años		0	1	1	1	1	1	1	1	2
	160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
	140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
mg/dl	154	193	232	270	309	154	193	232	270	309			154	193	232	270	309	154	193	232	270	309
mmol/l	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	

Figura 9. Tabla SCORE de riesgo a los 10 años de enfermedad cardiovascular mortal en las regiones de Europa de bajo riesgo por sexo, edad, presión arterial sistólica (PAS), colesterol total y tabaquismo.

HOMBRES												
	No Fumadores					EDAD	Fumadores					
	≥160/100	5	8	10	13		15	65-74 años	7	13	15	
140-159/90-99	4	7	9	12	14		7	12	14	19	21	140-159/90-99
130-139/85-89	3	6	7	9	11		5	10	11	15	17	130-139/85-89
120-129/80-84	2	5	5	7	8		4	7	9	12	14	120-129/80-84
<120/80	3	5	5	7	8		4	7	9	12	13	<120/80
≥160/100	3	5	6	8	10	55-64 años	5	8	10	13	15	≥160/100
140-159/90-99	3	5	6	8	9		4	8	9	12	14	140-159/90-99
130-139/85-89	2	4	5	6	7		4	6	7	10	11	130-139/85-89
120-129/80-84	2	3	4	5	5		3	5	6	8	9	120-129/80-84
<120/80	2	3	4	5	5		3	5	6	8	9	<120/80
≥160/100	2	3	4	5	6	45-54 años	3	5	6	9	10	≥160/100
140-159/90-99	2	3	4	5	6		3	5	6	8	9	140-159/90-99
130-139/85-89	2	3	3	4	5		2	4	5	6	7	130-139/85-89
120-129/80-84	1	2	2	3	4		2	3	4	5	6	120-129/80-84
<120/80	1	2	2	3	4		2	3	4	5	6	<120/80
≥ 160/100	1	2	3	4	4	35-44 años	2	4	4	6	6	≥160/100
140-159/90-99	1	2	3	3	4		2	3	4	5	6	140-159/90-99
130-139/85-89	1	2	2	3	3		2	3	3	4	5	130-139/85-89
120-129/80-84	1	2	2	2	2		1	2	3	3	4	120-129/80-84
<120/80	1	2	2	2	2		1	2	3	3	4	<120/80
mmol/l	< 4,1	4,7	5,7	6,7	≥ 7,2		< 4,1	4,7	5,7	6,7	≥ 7,2	
mg/dl	< 160	180	220	260	≥ 280		< 160	180	220	260	≥ 280	

Figura 10. Tabla REGICOR de riesgo a los 10 años de enfermedad coronaria (mortal o no) para hombres por edad, presión arterial sistólica (PAS), colesterol total en mg/dl (mmol/l) y tabaquismo

MUJERES												
Presión arterial (mmHg)	No Fumadoras					EDAD	Fumadoras					
	≥160/100	5	6	8	8		10	65-74 años	6	8	10	
140-159/90-99	4	5	6	6	8	5	7		8	8	11	140-159/90-99
130-139/85-89	3	4	5	5	6	4	5		6	7	9	130-139/85-89
120-129/80-84	3	4	5	5	6	4	5		6	7	9	120-129/80-84
<120/80	2	3	3	3	4	3	3		4	4	5	<120/80
≥160/100	5	6	8	8	10	55-64 años	6	8	10	10	13	≥160/100
140-159/90-99	4	5	6	6	8		5	7	8	8	11	140-159/90-99
130-139/85-89	3	4	5	5	6		4	5	6	7	9	130-139/85-89
120-129/80-84	3	4	5	5	6		4	5	6	7	9	120-129/80-84
<120/80	2	3	3	3	4		3	3	4	4	5	<120/80
≥160/100	3	4	5	5	7	45-54 años	4	5	6	7	9	≥160/100
140-159/90-99	3	3	4	4	5		4	4	5	5	7	140-159/90-99
130-139/85-89	2	3	3	3	4		3	4	4	4	6	130-139/85-89
120-129/80-84	2	3	3	3	4		3	4	4	4	6	120-129/80-84
<120/80	2	2	2	2	3		2	2	3	3	4	<120/80
≥160/100	2	1	2	2	2	35-44 años	2	2	2	3	3	≥160/100
140-159/90-99	1	2	2	2	2		2	2	2	2	3	140-159/90-99
130-139/85-89	1	1	2	2	2		1	2	2	2	2	130-139/85-89
120-129/80-84	1	1	2	2	2		1	2	2	2	2	120-129/80-84
<120/80	1	1	1	1	1		1	1	1	1	2	<120/80
mmol/l	< 4,1	4,7	5,7	6,7	≥ 7,2		< 4,1	4,7	5,7	6,7	≥ 7,2	
mg/dl	<160	180	220	260	≥280		<160	180	220	260	≥280	

Figura 11. Tabla REGICOR de riesgo a los 10 años de enfermedad coronaria (mortal o no) para mujeres por edad, presión arterial sistólica (PAS), colesterol total en mg/dl (mmol/l) y tabaquismo.

HOMBRES DIABÉTICOS												
	No Fumadores					EDAD	Fumadores					
	Presión arterial (mmHg)											
≥160/100	7	12	14	20	21	65-74 años	11	19	22	29	33	≥160/100
140-159/90-99	6	11	13	17	20		10	18	21	27	31	140-159/90-99
130-139/85-89	5	9	10	14	16		8	14	17	22	25	130-139/85-89
120-129/80-84	4	7	8	11	12		6	11	13	17	20	120-129/80-84
<120/80	4	7	8	11	12		6	11	13	17	20	<120/80
≥160/100	4	8	9	12	14	55-64 años	7	12	15	20	22	≥160/100
140-159/90-99	4	7	8	11	13		6	11	13	18	20	140-159/90-99
130-139/85-89	3	6	7	9	10		5	9	11	14	17	130-139/85-89
120-129/80-84	3	4	5	7	8		4	7	8	11	13	120-129/80-84
<120/80	3	4	5	7	8		4	7	8	11	13	<120/80
≥160/100	3	5	6	8	9	45-54 años	4	8	9	13	15	≥160/100
140-159/90-99	3	5	5	7	8		4	7	9	12	13	140-159/90-99
130-139/85-89	2	4	4	6	7		3	6	7	9	11	130-139/85-89
120-129/80-84	2	3	3	5	5		3	5	5	7	8	120-129/80-84
<120/80	2	3	3	5	5		3	5	5	7	8	<120/80
≥160/100	2	3	4	5	6	35-44 años	3	5	6	8	9	≥160/100
140-159/90-99	2	3	4	5	5		3	5	6	8	9	140-159/90-99
130-139/85-89	2	3	3	4	4		2	4	5	6	7	130-139/85-89
120-129/80-84	1	2	2	3	3		2	3	4	5	5	120-129/80-84
<120/80	1	2	2	3	3		2	3	4	5	5	<120/80
mmol/l	< 4,1	4,7	5,7	6,7	≥ 7,2		< 4,1	4,7	5,7	6,7	≥ 7,2	
mg/dl	< 160	180	220	260	≥ 280		< 160	180	220	260	≥ 280	

Figura 12. Tabla REGICOR de riesgo a los 10 años de enfermedad coronaria (mortal o no) para hombres diabéticos por edad, presión arterial sistólica (PAS), colesterol total en mg/dl (mmol/l) y tabaquismo

MUJERES DIABÉTICAS													
	No Fumadoras					EDAD	Fumadoras						
	Presión arterial (mmHg)												
	≥160/100	8	11	13	13	17	65-74 años	11	14	17	17	22	≥160/100
	140-159/90-99	7	9	11	11	14		9	12	14	14	19	140-159/90-99
	130-139/85-89	6	7	8	9	11		7	9	11	11	15	130-139/85-89
	120-129/80-84	6	7	8	9	11		7	9	11	11	15	120-129/80-84
	<120/80	3	4	5	5	7		4	6	7	7	9	<120/80
	≥160/100	8	11	13	13	17	55-64 años	11	14	17	17	22	≥160/100
	140-159/90-99	7	9	11	11	14		9	12	14	14	19	140-159/90-99
	130-139/85-89	6	7	8	9	11		7	9	11	11	15	130-139/85-89
	120-129/80-84	6	7	8	9	11		7	9	11	11	15	120-129/80-84
	<120/80	3	4	5	5	7		4	6	7	7	9	<120/80
	≥160/100	5	7	8	9	11	45-54 años	7	9	11	11	15	≥160/100
	140-159/90-99	5	6	7	7	9		6	7	9	10	12	140-159/90-99
	130-139/85-89	4	5	5	6	7		5	6	7	7	10	130-139/85-89
	120-129/80-84	4	5	5	6	7		5	6	7	7	10	120-129/80-84
	<120/80	2	3	3	4	5		3	4	4	5	6	<120/80
	≥160/100	2	3	3	4	5	35-44 años	2	4	4	5	6	≥160/100
	140-159/90-99	2	2	3	3	4		2	3	4	4	5	140-159/90-99
	130-139/85-89	2	2	2	2	3		2	2	3	3	4	130-139/85-89
	120-129/80-84	2	2	2	2	3		2	2	3	3	4	120-129/80-84
	<120/80	1	1	2	2	2		1	2	2	2	2	<120/80
	mmol/l	< 4,1	4,7	5,7	6,7	≥ 7,2		< 4,1	4,7	5,7	6,7	≥ 7,2	
	mg/dl	< 160	180	220	260	≥ 280		< 160	180	220	260	≥ 280	

Figura 13. Tabla REGICOR de riesgo a los 10 años de enfermedad coronaria (mortal o no) para mujeres por edad, presión arterial sistólica (PAS), colesterol total en mg/dl (mmol/l) y tabaquismo.

2. SÍNDROME METABÓLICO.

2.1. DEFINICION DE SÍNDROME METABÓLICO.

El síndrome metabólico (SM) constituye una serie de alteraciones metabólicas que en su conjunto engloba la asociación de diferentes FRCV. Definido inicialmente por Reaven [164], se han postulado posteriormente diferentes definiciones de la inicial para poder plasmar de una manera sencilla y a la vez contundente todas las alteraciones que intervienen en él, tanto fisiopatológicas como biológicas, que ayuden a interpretar el importante aumento de riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes (tabla 10) [165,166].

Tabla 10. Principales definiciones establecidas de SM.

COMPONENTES	OMS	NCEP	IDF
Principal	Alteración del metabolismo de la glucosa (DM, intolerancia o RI)		Obesidad central Cintura \geq 94 cm (hombres) Cintura \geq 80 cm mujeres
Otros criterios			
Obesidad	ICC $>0,90$ (Hombres) ICC $>0,85$ (Mujeres) o IMC ≥ 30 Kg/m ²	Cintura ≥ 102 cm (Hombres) Cintura ≥ 88 cm (Mujeres)	
Presión arterial	$\geq 140/90$ mmHg o tratamiento previo	$\geq 130/85$ mmHg o tratamiento previo	$\geq 130/85$ mmHg o tratamiento previo
Glucemia		≥ 110 mg/dl o tratamiento de DM	≥ 100 mg/dl o tratamiento de DM
cHDL	≤ 35 mg/dl (Hombres) ≤ 39 mg/dl (Mujeres)	< 40 mg/dl (Hombres) < 50 mg/dl (Mujeres)	< 40 mg/dl (Hombres) < 50 mg/dl (Mujeres) o tratamiento previo
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl o tratamiento previo
Microalbuminuria	Excreción urinaria -albumina > 20 mg/l -ACR > 30 mg/g		
Diagnóstico	Principal + ≥ 2 criterios	≥ 3 criterios	Principal + ≥ 2 criterios

DM: diabetes; RI: resistencia a la insulina; ICC: índice cintura-cadera

La definición más aceptada en la actualidad en base a los argumentos expuestos, es la NCEP-ATPIII [167].

Posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS), y según su definición de SM en la que el componente principal es la alteración en el metabolismo de la glucosa, propuso la exclusión de los individuos que ya padecían DM o ECV porque en ellos el diagnóstico de SM no se puede emplear para realizar intervenciones de prevención primaria en ECV. Es lo que se llama síndrome metabólico premórbido (SMP).

2.2. EPIDEMIOLOGIA DEL SÍNDROME METABÓLICO.

El SM es frecuente en los países desarrollados. Su prevalencia ha aumentado en los últimos años y varía en función de los criterios utilizados para su diagnóstico. Así en un estudio realizado sobre población general en nuestro país se observó unas prevalencias del 34.2%, del 17.7% y del 15.5% según se utilizaran los criterios de la IDF, NCEP o OMS respectivamente [168]. Si aplicamos la definición de consenso de la NCEP-ATPIII armonizada en la que se tiene en cuenta diferentes valores de perímetro abdominal en función de la etnia [169], la prevalencia del SM se sitúa en alrededor de un 30% en los países desarrollados [170] y entre el 20-30% de forma global [171].

La prevalencia va en aumento en relación al incremento de la obesidad y la DM. La encuesta NHANES III observó una prevalencia del 24% en la población estadounidense encuestada, siendo la obesidad abdominal, con un 38,6%, el componente más frecuente [172]. En el año 2010 la prevalencia ya rozaba el 35% en población estadounidense [173] lo que confirma la tendencia a ir aumentando.

En nuestro país los diferentes estudios que se han llevado a cabo para valorar la prevalencia de SM y SMP no difieren de lo observado a nivel mundial, así la prevalencia observada en población española oscila entre el 15 y 31% [168]. El registro MESYAS, realizado también en población española, detectó una prevalencia del 25% [174], aunque el estudio se realizó sobre población laboral activa y por tanto la muestra de sujetos mayores de 60 años fue pequeña y no representativa de este grupo de edad que, por otro lado, es el de mayor morbi-mortalidad cardiovascular. En la mayoría de estudios el componente más frecuente del SM es la HTA [174-176].

El estudio DARIOS [170] que analizaba los datos de 11 series estudiadas en 10 comunidades autónomas observó una prevalencia del 31% y ésta bajaba hasta el 24% si solo se consideraba el SMP. El componente más frecuente de SM fue la obesidad abdominal en la mujer y la glucemia basal alterada en el varón y solo se incluyeron individuos de entre 35-74 años.

Más recientemente el estudio ENRICA [177], analizó los datos de 12.948 personas representativas de la población española no institucionalizada de más de 18 años observando una prevalencia de SM del 22,7% y de SMP del 16,9%, con importantes diferencias entre comunidades autónomas. La obesidad abdominal en las mujeres y la presión arterial elevada en los varones fueron los dos componentes más frecuentes del SM y del SMP y la prevalencia fue más alta en comunidades del sur de país (Andalucía, Murcia, Extremadura y Canarias).

2.3. FISIOPATOLOGIA DEL SÍNDROME METABÓLICO.

La obesidad, a través de la alteración en el metabolismo de los adipocitos y de los ácidos grasos libres (AGL), junto con la RI, es la base fisiopatológica del SM de manera conjunta e independiente [137].

2.3.1. Resistencia a la insulina.

La RI se define como un defecto en la acción de la insulina que provoca secundariamente hiperinsulinemia. Este mecanismo traduce la dificultad de la acción hormonal a nivel del músculo e hígado provocando un aumento de la glucemia basal. La RI y la hiperinsulinemia se produce mucho antes que la aparición de la intolerancia a la glucosa, hecho importante que no contempla los criterios de la NCEP-ATP III para la definición de SM [178]. La RI se produce por el exceso de AGL procedentes del tejido adiposo o de la hidrólisis de los triglicéridos procedentes de otros tejidos e inhiben los efectos antilipolíticos de la insulina [179].

La interacción entre adipocitos y macrófagos en el tejido adiposo no solo contribuye a la RI, sino también a la aparición de los diferentes componentes del SM [138,178,179], de manera que la RI es más prevalente en hipertensos y aunque el motivo no está del todo claro parece que la insulina tiene un papel vasodilatador sobre el endotelio vascular mediada por el óxido nítrico, con lo que en estado de RI se podría producir una disfunción endotelial que llevaría el tono endotelial hacia la vasoconstricción [179].

2.3.2. Papel de la inflamación.

Más recientemente se ha postulado también la inflamación como clave fisiopatológica del SM. A nivel molecular los estudios de investigación con biomarcadores circulantes relacionados con el SM han mostrado mediadores solubles como citocinas (IL-6, IL-8, TNF α) y factores de la coagulación (fibrinógeno, PAI-1) en el desarrollo del SM [138,180,181]. El tejido adiposo es un importante órgano activo que segrega diferentes factores de inflamación (PCR, citocinas), inmunomodulares y factores del crecimiento (factor de crecimiento insulín-like 1 (IGF-1), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento vascular endotelial Factor (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)-21, factor de transformación del crecimiento beta (TGF β)) y hormonas (leptina, resistina, adiponectina), a la vez que contribuye directamente a la RI. La alteración en los niveles de estas hormonas en los obesos con SM traduciría una disfunción de éstas en estos pacientes [138,179].

2.4. RELACION SINDROME METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

El SM multiplica por 2,35 el riesgo de padecer ECV, por 2,40 la mortalidad cardiovascular y por 1,5 el riesgo de mortalidad por todas las causas [182]. El SMP también tiene un RCV aumentado y engloba un grupo de individuos en los que el riesgo de ECV sería menor si solo se tiene en cuenta el riesgo de sus componentes de manera individual.

No solo el SM aumenta el riesgo cardiovascular, sino que sus diferentes componentes de manera individual también presentan un aumento del riesgo. La HTA, la DM, la dislipemia o la obesidad abdominal son por si mismas FRCV y están directamente relacionadas con la ECV [183].

La HTA puede contribuir a un engrosamiento de la capa íntima y media arterial y la hiperglucemia causa las complicaciones microvasculares en la DM, acelerando el proceso de arteriosclerosis que inicialmente es subclínica para luego manifestarse en forma de eventos cardiovasculares mayores [184].

La obesidad abdominal predice el riesgo cardiovascular independientemente de la edad, género y tabaco. Los métodos utilizados para la valoración de la obesidad abdominal son el perímetro abdominal, el índice cintura-cadera y el IMC. En algunos estudios el perímetro abdominal y el índice cintura-cadera parecen ser mejores métodos que el IMC para valorar el riesgo cardiovascular, pero si los modelos se ajustan según la presión arterial, DM, colesterol total y colesterol-HDL, tanto el perímetro de cintura como el índice cintura-cadera pierden su valor predictivo y no son superiores al IMC [185].

La asociación entre SM y ECV no solo se explica por los factores de riesgo clásicos como la HTA o DM2, sino también por la aceleración de la aterogénesis a través de mecanismos trombofílicos, inflamatorios y la alteración en el metabolismo de los AGL [184]. La adiponectina, hormona segregada por el tejido adiposo y con importantes efectos antiinflamatorios se encuentra disminuida en la obesidad y en estado de RI contribuyendo así a un estado proinflamatorio [138]. Estos mismos mecanismos, por los que la alteración en el balance de las adipocinas pro- y antiinflamatorias conducen a una situación de inflamación crónica, son los que pueden influenciar en la aterogénesis de pacientes afectados de enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, y el SM, explicando así el aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes [178].

El aumento del riesgo cardiovascular puede darse igualmente en estadios iniciales de la ERC. Individuos con SM y ER inicial tienen un grosor de la capa íntima-media de la

arteria carótida aumentado, poniendo de manifiesto la arteriosclerosis subclínica que padecen [3,6].

Estos hallazgos fisiopatológicos pueden contribuir a la mejor evaluación de estos pacientes y así poder intervenir a nivel clínico con el fin de conseguir una reducción del riesgo cardiovascular global en estos individuos.

2.5. RELACION SINDROME METABÓLICO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

En la literatura está bien documentada la relación entre el SM, sus diferentes componentes y la ERC. Desde hace años es conocida la relación con la HTA y la DM. El registro MESYAS en 2005 [174] ya demostró la asociación entre SM y ERC en población hipertensa en nuestro país.

2.5.1. Estudios transversales.

Los diferentes estudios que asocian SM y ERC se han realizado en diferentes regiones del mundo y con poblaciones de diferentes etnias, mostrando claramente esta asociación. A continuación, la tabla 11 muestra la asociación en estudios transversales, tomando como definición de SM los criterios NCEP-ATPIII.

Tabla 11. Estudios de relación entre el SM y la ERC.

Autor, año	País	Población	Definición ERC	OR (IC 95%)
Chen 2004 [186]	EEUU	NHANES III; n=1173	TFG<60	2,21 (1.38-11.55)
Leoncini 2005 [187]	Italia	87 Hipertensos no tratados sin diabetes	Microalbuminuria	2,07 (1.02-4.18)
Tanaka 2006 [188]	Japón	865 Participantes en un chequeo salud	TFG<60 o proteinuria en tira orina	1,54 (1,27-1,85)
Chen 2007 [189]	China	Población general; n=2479	TFG<60	1,64 (1,16-2,32)
Iseki 2007 [190]	Japón	Poblacional; n=24418	TFG<60 o proteinuria en tira orina	1,33 (1.28-1.39)
Kawamoto 2008 [191]	Japón	Poblacional sin ERC o ECV; n=423	TFG<60	1,53 (1,10-2.13)
Chang 2009 [192]	Corea del sur	Adultos sanos; n=11589	TFG<60	1,68 (1.56-1.80)
Jiang 2011 [193]	Corea del sur	Poblacional; n=1258	TFG<60 ó ACR≥30	1,29 (1.09-1.53)
Leoncini 2012 [194]	Italia	Hipertensos tratados; n=1725	TFG<60 ó ACR≥22 hombre; ≥ 31 mujer	1,46 (1.18-1.81)

2.5.2. Estudios longitudinales.

Los estudios longitudinales han observado una asociación entre SM y la aparición de ERC, aunque no se ha podido establecer relación causal dado que todos ellos son observacionales. Una revisión de 10 estudios prospectivos observacionales sobre 30146 pacientes de diferentes etnias observó una asociación entre el SM y la aparición de ERC con una odds ratio (OR) de 1.55 (IC95%1.34-1.80) [178]. Este mismo metaanálisis también observó que cada componente del SM de manera individual se asociaba con un FG por debajo de 60 ml/min (tabla 12) [178].

Tabla 12. OR para relación TFG<60ml/min con el número de componentes de SM.

Componentes del SM	OR (IC 95%)	P-value
Elevación presión sanguínea	1.61 (1.29,2.01)	0.01
Elevación glucemia	1.14 (1.03,1.26)	<0.01
Elevación triglicéridos	1.27(1.11,1.46)	<0.01
HDL-colesterol baja	1.23 (1.12,1.36)	<0.01
Obesidad	1.19 (1.05,1.34)	<0.01

El riesgo de disminución de FG por debajo de 60 ml/min aumenta a la vez que lo hace el número de componentes del SM en un mismo individuo, asociándose a mayor efectos negativos e igualándose al riesgo de padecer ECV incluido el ictus (tabla 13) [178].

Tabla 13. Riesgo de FG<60ml/min según el número de componentes de SM presentes.

Nº de componentes del SM	OR (IC 95%)	p-value
1	1.42 (0.91,2.22)	0,11
2	1.39 (1.09,1.78)	<0,01
3	1.42 (1.22,1.67)	<0,01
4	1.66 (1.53,1.79)	<0,01
5	1.96 (1.71,2.24)	<0,01

2.6. MECANISMOS DE CONEXIÓN ENTRE SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

La relación entre el SM y ERC se ha postulado por diferentes y complejos mecanismos entre los que están la obesidad, la RI, la activación sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la activación del sistema nervioso simpático y la hiperuricemia.

2.6.1. Obesidad.

La obesidad abdominal juega un papel clave para desencadenar las lesiones iniciales que aparecen a nivel renal. Conduce a hipertrofia de los podocitos y a un incremento del volumen glomerular [139]. Los adipocitos segregan angiotensinógeno y así estimulan el eje renina-angiotensina contribuyendo al estado de hiperfiltración renal y activación del sistema nervioso simpático. Esto induce HTA que contribuirá a la lesión y disfunción renal [195]. Además la angiotensina II activa el TGF- β 1 directamente asociado a la fibrogénesis y glomeruloesclerosis renal [138,139]. Estos hallazgos ponen de manifiesto la importante relación entre SM, ERC y HTA que también se observa en los estudios epidemiológicos, de manera que si de la relación entre las tres entidades se excluye la HTA, la asociación entre el SM y la ERC pierde fuerza [183].

Las adipocinas secretadas por el tejido adiposo intervienen directamente a través del incremento de factores proinflamatorios, estimulación de factores de crecimiento o el estrés oxidativo en el proceso de fibrosis y daño renal.

2.6.2. Resistencia a la insulina.

La alteración en la función renal empeora notablemente si existe de manera concomitante una DM. Algunos autores contemplan la RI como el factor más importante relacionado con el SM y que induce daño renal [139]. La hiperinsulinemia secundaria a la RI produce un aumento del tejido conectivo y fibrosis renal a través de la activación del IGF1. Los mecanismos que inducen al daño renal en la nefropatía diabética y la obesidad son similares y probablemente aditivos para alterar la histología y el funcionalismo glomerular.

2.6.3. Hiperuricemia.

Últimamente se ha postulado otra teoría que aún no ha sido del todo comprobada. El aumento de los niveles de ácido úrico observado en el SM puede inducir daño renal por inhibición del óxido nítrico [139,196].

2.7. ENFERMEDAD RENAL INICIAL Y SÍNDROME METABÓLICO.

Los mecanismos fisiopatológicos antes expuestos son los mismos para explicar la relación existente entre obesidad, ER inicial y SM. La relación del SM con la proteinuria o albuminuria ha quedado documentada en diferentes estudios [197-200], aunque debido a los diferentes métodos utilizados para la definición de proteinuria y albuminuria (ACR, excreción de albúmina o tira reactiva de orina) no se ha podido realizar un análisis conjunto y comparativo de los resultados [201]. Landecho et al. observaron la asociación del SM con fases tempranas de la ERC, es decir, con los estadios 1 y 2 de la ERC y con cada uno de los componentes del SM. La presencia de un componente de SM se asoció con una OR de ER inicial de 2,3 (IC95%:1,18-4,48) aumentando hasta 6,72 (IC95%:3,56-13,69) en sujetos que presentaban todos los componentes de SM [6]. En este estudio todos los componentes, excepto el valor de HDL-colesterol, se asociaron individualmente con la ER inicial.

El metaanálisis elaborado por Thomas et al. también observó que la elevada excreción de proteinuria se asociaba de manera independiente con cada uno de los componentes del SM [178].

Por tanto, el SM contribuye al desarrollo y progresión de la ERC independientemente de la presencia de DM o HTA [183], con una fuerte asociación con estadios iniciales de la ERC [3,202].

El hecho de que la RI esté implicada tanto en el desarrollo de la ERC como del SM ha dado lugar a pensar que la asociación entre ERC y SM puede ser bidireccional. No solo el SM puede inducir daño renal, sino que la propia lesión renal, aún en estadios iniciales puede llevar a la aparición de SM y al aumento de la RI [138,183,203,204], aunque son necesarios más estudios para comprobar esta teoría.

3. HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.

3.1. DEFINICIÓN DE HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una patología que se caracteriza por el depósito de AGL y triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos, en forma de grandes vacuolas, en pacientes sin un consumo tóxico de alcohol y no asociado a otras enfermedades hepáticas [205-210].

Es una entidad que engloba un amplio espectro de lesiones que van desde la esteatosis hepática simple, pasando por la esteatohepatitis con cambios necroinflamatorios asociados a un grado variable de fibrosis, que pueden progresar a cirrosis hepática e incluso a hepatocarcinoma [211].

3.2. PREVALENCIA DEL HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.

La prevalencia del HGNA no es bien conocida y probablemente está infravalorada dado que una parte de los pacientes están asintomáticos, presentan alteraciones biológicas discretas, no disponemos de marcadores serológicos concretos y es necesaria la práctica de una biopsia hepática para el diagnóstico definitivo.

El diagnóstico del HGNA es cada vez más frecuente debido a la prevalencia cada vez mayor de obesidad entre la población occidental. En países orientales, donde hasta ahora la prevalencia era más baja, también se está experimentando un notable aumento de esta patología, poniendo de manifiesto la occidentalización en los hábitos y costumbres de estos países. Hoy día se puede considerar la causa de hepatopatía crónica más frecuente en todo el mundo [212,213].

La prevalencia del HGNA varía en función de la población estudiada y del criterio diagnóstico utilizado [214-216]. Así, según los diferentes estudios epidemiológicos poblacionales realizados, la prevalencia en occidente se sitúa entre el 20 y el 30% de la población y puede llegar al 70 - 90% en obesos o diabéticos [217,218].

En la tabla 14 se resumen los diversos estudios y el método diagnóstico utilizado para conocer la prevalencia del HGNA y la esteatohepatitis (EHNA).

Tabla 14. Principales estudios de prevalencia de HGNA y EHNA.

Autor, año	Diseño	Método diagnóstico	País	Prev. HGNA (%)
Nomura (1988) [219]	Poblacional	Ecografía	Japón	14,00
El-Hassan (1992) [220]	Ambulatorio	Ecografía, TAC	Arabia Saudi	10,00
Tominaga (1995) [221]	Examen salud	Ecografía	Japón	3 (niños)
Franzese (1997) [222]	Ambulatorio	Ecografía	Italia	53 (niños obesos)
Lonardo (1997) [223]	Ambulatorio	Ecografía	Italia	20,00
Bellentani (2000) [224]	Poblacional	Ecografía	Italia	16 (sobrepeso) 76 (Obesos)
Omagari (2002) [225]	Ambulatorio	Ecografía	Japón	9,00
Bedogni (2005) [226]	Poblacional	Ecografía	Italia	23,00
Fan (2005) [227]	Poblacional	Ecografía	China	15,00
Jimba (2005) [228]	Examen salud	Ecografía	Japón	29,00
Hamaguchi (2005) [229]	Examen salud	Ecografía	Japón	18,00
Park (2006) [230]	Examen salud	Ecografía	Corea Sur	16,00
Chen (2006) [231]	Poblacional	Ecografía	China	11,50
Zelber-Sagi (2006) [232]	Poblacional	Ecografía	Israel	30
Radu (2008) [233]	Hospital	Ecografía	Rumania	20,00
Caballeria (2010) [217]	Poblacional	Ecografía	España	25,80
Browning (2004) [234]	Poblacional	Resonancia	USA	31,00
Patt (2003) [235]	Examen salud	Transaminasas	USA	14 - 21
Lee (2007) [236]	Hospital	Biopsia	Corea	51,40
Ground (1982) [237]	Necropsia	Histología	USA	16,00
Wanless (1990) [238]	Necropsia	Histología	Canadá	29,00
Luyck (1998) [239]	C. Bariátrica	Biopsia	Bélgica	74,00
Dixon (2001) [240]	C. Bariátrica	Biopsia	Australia	71,00
Beymer (2003) [241]	C. Bariátrica	Biopsia	USA	85,00
Spaulding (2003) [242]	C. Bariátrica	Biopsia	USA	88,00

Se prevé que en los próximos años, con el aumento de la obesidad también aumente la prevalencia de HGNA [243]. En un estudio realizado en atención primaria en nuestro país se observó una prevalencia por criterios ecográficos del 25,8% [217,244] y los factores que se asociaron de forma independiente a la presencia de HGNA fueron la edad, el sexo masculino, el SM, la RI y los valores elevados de la alaninoaminotransferasa (ALT).

Las prevalencias encontradas en todos los estudios son muy variables, como se ha dicho antes, en función del tipo de población de estudio y del método diagnóstico empleado, pero ponen de manifiesto que es la enfermedad hepática más frecuente en los países occidentales.

En la mayoría de estos estudios el diagnóstico se ha hecho mediante la práctica de una ecografía abdominal, la cual es capaz de detectar la esteatosis de grado moderado o severo con una alta sensibilidad y especificidad si la grasa acumulada en el hígado supera el 33% de su volumen. Otras técnicas más sensibles como la TAC [220] o la RM simple o con espectroscopia [234] son difíciles de aplicar en estudios poblacionales y tienen un alto coste económico. La mejor prueba para hacer el diagnóstico continúa siendo la biopsia hepática siendo poco factible en estudios poblacionales por problemas éticos y el gasto económico. Por otro lado, en amplios estudios poblacionales donde la prevalencia de esteatosis es alta, más de la mitad de los sujetos presentan valores normales de transaminasas, lo que sugiere que aquellos estudios donde se analizan la prevalencia de HGNA según los valores de las transaminasas pueden subestimarla [245].

3.3. ETIOLOGIA HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.

Las causas que provocan el HGNA son múltiples y se clasifican en primarias y secundarias. Las primarias, que son las más importantes, están constituidas básicamente por los diferentes componentes que conforman el SM (obesidad, DM, dislipemia e HTA), así como por la RI. De manera que el HGNA está íntimamente relacionado con el SM y la RI. En cuanto a las secundarias, menos frecuentes, están relacionadas principalmente con el consumo de ciertos fármacos, trastornos metabólicos, trastornos nutricionales y la exposición a ciertos tóxicos [246].

En la tabla 15 se expone un listado de las diferentes etiologías asociadas al HGNA.

Tabla 15. Etiología del HGNA.

Causas primarias:	
RI, obesidad, DM tipo 2, dislipemia, HTA.	
Causas Secundarias:	
Fármacos:	Amiodarona, aminosalicilatos, corticoides, diltiazem, estrógenos, L-asparaginasa, maleato perhexilina, metrotexato, naproxeno, nicardipino, nifedipino, nutrición parenteral total, oxacilina, sulfasalazina, tamoxifeno, tetraciclina, valproato, vitamina A, zidovudina.
Trastornos metabólicos:	Abetalipoproteinemia, lipodistrofia, hipopituitarismo, enf. de Weber-Christian, síndrome de Reye.
Nutricionales:	Cirugía de la obesidad mórbida, desnutrición, pérdida rápida de peso.
Tóxicos:	Tóxicos industriales (petroquímica, fosforados), toxinas procedentes de setas.

En la práctica clínica la mayoría de los pacientes con HGNA presentan obesidad, DM2 o dislipemia como factor etiológico siendo frecuente la asociación de diversos de estos factores [4,247]. De hecho se considera al HGNA el componente hepático del SM.

El HGNA se asocia a múltiples FRCV, a un aumento del riesgo cardiovascular global [8] y es un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Hay estudios que lo asocian con un aumento de grosor de la capa íntima y media de la arteria carótida [248], que actualmente se considera un indicador de arteriosclerosis subclínica. En particular, en aquellos pacientes con HGNA y aumento de la ALT y la gammaglutamiltransferasa (GGT) se ha documentado una mayor morbimortalidad, independientemente de la presencia de otros FRCV [249] y la ECV es la responsable de la muerte de estos pacientes por encima de la progresión de la enfermedad hepática.

3.4. PATOGENIA HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.

Los mecanismos que conducen al desarrollo del HGNA y posteriormente a la aparición de los fenómenos inflamatorios solo se conocen parcialmente, aunque parecen que sean multifactoriales. Su origen y evolución son el resultado de diversos acontecimientos, dietéticos y de estilo de vida que se dan en individuos con una predisposición genética adecuada para producir múltiples alteraciones metabólicas e inmunológicas. La teoría patogenética más aceptada es la del doble impacto propuesta por Day y James en 1998

[250]. Inicialmente, se produce un incremento de los AGL en el suero a causa de una liberación de éstos desde el tejido adiposo y a un aumento de la RI. Posteriormente, se produce un excesivo aporte de ácidos grasos al tejido hepático que excede las necesidades fisiológicas. Este sería el primer impacto en el desarrollo de la enfermedad hepática por depósito de grasa. Posteriormente se producen fenómenos de peroxidación lipídica, generación de grandes cantidades de radicales libres de oxígeno, liberación de citoquinas y adipocinas y finalmente fibrosis hepática [250,251].

La RI es la alteración metabólica más común asociada a la patogénesis del HGNA [252]. Ya se ha comentado anteriormente como la obesidad visceral provoca una inflamación crónica con aumento del TNF α e IL-6 que hacen disminuir la secreción de hormonas antilipogénicas (adiponectina), aumentan el estrés oxidativo y provocan RI a nivel hepático con acúmulo de grasa en el hígado [4,253,254]. A medida que aumenta la obesidad aumenta el HGNA.

3.5. DIAGNOSTICO DE HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.

La mayoría de los pacientes con HGNA están asintomáticos u oligoasintomáticos, y habitualmente la sospecha diagnóstica se establece ante el hallazgo de una elevación discreta de las enzimas hepáticas, especialmente de la ALT o un cociente ALT/AST superior a 1 [255,256] cuando se solicita una analítica por cualquier motivo o incluso en el curso de un examen de salud rutinario, o bien por la presencia de cambios sugestivos de esteatosis cuando se realiza una ecografía abdominal en estos pacientes que presentan una alteración de la analítica o bien cualquier otro motivo. Otras formas de presentación clínica menos frecuentes son, la presencia de astenia y dolor en el hipocondrio derecho, la presencia de hepatomegalia blanda e indolora en la exploración física de un paciente, alteración discreta de los parámetros bioquímicos de colestasis (GGT y fosfatasas alcalinas) o bien por un aumento de los parámetros del metabolismo del hierro, ya sea la ferritina o el índice de saturación de la transferrina.

Así, para hacer el diagnóstico definitivo de la enfermedad, ante un paciente con la ALT elevada, con signos sugestivos de esteatosis por ecografía en el contexto de un paciente con SM lo primero que se debe de hacer es descartar la presencia de otras enfermedades del hígado, tales como, consumo de alcohol, sustancias tóxicas, hepatopatías víricas, autoinmunes, así como, otras enfermedades metabólicas. Para ello se deben de solicitar parámetros sugestivos de estas enfermedades como la ingesta de alcohol, fármacos y otras sustancias tóxicas, marcadores virales, metabolismo del hierro,

del cobre, déficit de alfa-1-antitripsina, anticuerpos antitilares, inmunoglobulinas, entre otros.

En caso de descartar otras hepatopatías estaremos ante un paciente que con toda probabilidad tendrá un HGNA. Para ello, deberemos hacer el diagnóstico definitivo. Éste se puede hacer mediante métodos invasivos y métodos no invasivos.

3.5.1. Métodos invasivos.

El mejor método invasivo continúa siendo la biopsia hepática, que permite hacer el diagnóstico de certeza y establecer el estadiaje del curso evolutivo de la enfermedad en cualquiera de sus fases: esteatosis simple, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis (figura 14). Pero a pesar de ello presenta diversas limitaciones entre las que destacan:

- a) una probabilidad relativamente elevada de error de muestra (puede impedir el diagnóstico de cirrosis hasta en el 15-20% de los casos),
- b) una medida relativamente pequeña de la muestra (1 parte de 50.000) que disminuye la sensibilidad de la técnica para el diagnóstico de fibrosis avanzada,
- c) una morbimortalidad no menospreciable y la escasa aceptación por parte del paciente,
- d) elevado coste económico. Se requiere además unas horas de ingreso hospitalario,
- e) obtención de una foto fija, siendo la fibrosis un proceso claramente dinámico.

Por todo ello, a pesar de ser el mejor método para hacer el diagnóstico, la biopsia hepática es un imperfecto “gold estándar”. Además, tal y como se ha comentado esta enfermedad es asintomática, se diagnostica en la atención primaria y éticamente hace difícil plantear la biopsia hepática en estos pacientes.



Figura 14. Biopsia hepática y estadiaje de las lesiones.

3.5.2. Métodos no invasivos.

En los últimos años se han desarrollado diferentes pruebas de imagen y elastográficas y numerosos marcadores serológicos que pretenden diagnosticar y cuantificar el HGNA, así como poder predecir la existencia de EHNA o fibrosis avanzada [257]. Un buen marcador debe ser fácil de realizar, tener un bajo coste y una sensibilidad y especificidad apropiadas, siendo la mejor manera de evaluar el test el análisis de las curvas ROC y el área bajo la curva (AUROC), que evalúa la probabilidad de encontrar un resultado positivo verdadero frente a un resultado positivo falso. Cuando el AUROC es superior a 0,80 se considera que tiene una buena precisión.

Entre los métodos no invasivos caben destacar los radiológicos, los elastográficos y los marcadores serológicos ya sean directos o indirectos.

3.5.2.1. Métodos radiológicos.

Las pruebas de imagen convencionales (ecografía, tomografía computerizada y resonancia magnética) son de utilidad para visualizar los cambios en la morfología hepática secundarios a la acumulación de grasa en el hígado y permiten evidenciar con alta especificidad los cambios relacionados a cirrosis en caso de EHNA en evolución cirrótica. Por otro lado, ninguno de ellos hasta la fecha permite diferenciar de forma segura la esteatosis simple de la EHNA.

3.5.2.1.1. Ecografía.

Es la prueba de imagen de primer nivel en caso de sospecha diagnóstica de HGNA debido a su bajo coste, seguridad, accesibilidad y repetitividad. Los signos diagnósticos de esteatosis incluyen: a) aspecto hiperecogénico (brillante) del hígado, que resulta más evidente en comparación con el aspecto del parénquima renal o esplénico; b) atenuación de la transmisión de los ultrasonidos a los segmentos posteriores del hígado y c) disminución de visualización de las paredes del árbol vascular intrahepático y de la vesícula biliar. El rendimiento de la ecografía para diagnosticar esteatosis varía considerablemente entre estudios (sensibilidad: 60-94%; especificidad: 66-95%), principalmente a causa de su baja sensibilidad para diagnosticar esteatosis leve (<20% de los hepatocitos) [258].

3.5.2.1.2. Tomografía computerizada (TAC).

Permite diagnosticar esteatosis hepática sin emplear medio de contraste. La TAC tiene un buen rendimiento para diagnosticar esteatosis >30% (sensibilidad 73-100% y especificidad 95-100%), siendo similar al de la ecografía [259].

3.5.2.1.3. Resonancia magnética (RM).

No utiliza radiación ionizante y tiene pocas contraindicaciones. El estudio, que en la actualidad es muy rápido y no requiere administración de contraste, permite diagnosticar esteatosis >15% con alta fiabilidad [260]. Sin embargo, la técnica es subóptima para diagnosticar esteatosis <15%.

3.5.2.1.4. Espectroscopia por RM del hidrógeno.

Esta técnica es la más exacta disponible hasta la fecha para cuantificar de forma no invasiva la esteatosis hepática. La cuantificación de la esteatosis obtenida por esta técnica se correlaciona estrechamente con la esteatosis histológica y puede diagnosticar niveles de contenido hepático en triglicéridos >5%; además, es fiable para determinar los cambios ($\geq 0,5\%$) en el grado de esteatosis después de la disminución del peso [261].

3.5.2.1.5. Controlled attenuation parameter (CAP).

Es una nueva aplicación de la elastografía hepática, que permite estimar de forma inmediata y no invasiva la esteatosis; la medición es contemporánea a la de rigidez hepática y por tanto sufre de las mismas limitaciones. El CAP mide el grado de atenuación (expresado en dB/m y variable entre 100 y 400 dB/m) de la onda de ultrasonidos transmitida a través del hígado a la frecuencia central del transductor habitual (M probe, 3.5 MHz), que es proporcional a la cantidad de grasa hepática [262]. Los datos publicados hasta la fecha indican que CAP es capaz de diagnosticar esteatosis incluso en estadios leves (>11%), y que puede discriminar entre esteatosis leve y severa, ya que tiene una correlación muy buena con el grado de esteatosis ($r=0.81$) [263].

3.5.2.2. Métodos elastográficos.

La elastografía es el principio físico que cuantifica la rigidez-elasticidad de los tejidos. Hasta la fecha se han descrito 3 métodos elastográficos diferentes. La elastografía hepática transitoria (Fibroscan), el Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) y la resonancia magnética elastográfica (RME).

3.5.2.2.1. Elastografía hepática transitoria (Fibroscan®).

Es el método más conocido y con el que más experiencia se tiene y permite estimar de forma no invasiva el grado de tejido fibroso presente en el hígado, lo que podría permitir detectar la existencia de una fibrosis hepática significativa antes de que el paciente desarrolle una cirrosis o de que la cirrosis produzca síntomas [264]. El FibroScan® (Echosens, Paris, Francia), nombre del aparato que realiza la elastografía, mide la elasticidad hepática de un cilindro de aproximadamente 1 cm de diámetro por 4 cm de longitud, el cual es 100 veces mayor que la muestra obtenida por biopsia y, por lo tanto,

es mucho más representativo de la totalidad del parénquima hepático [265] (Figuras 15 y 16).



Figura 15. Realización de la elastografía transitoria. Se realiza sobre el lóbulo hepático derecho a través del espacio intercostal.

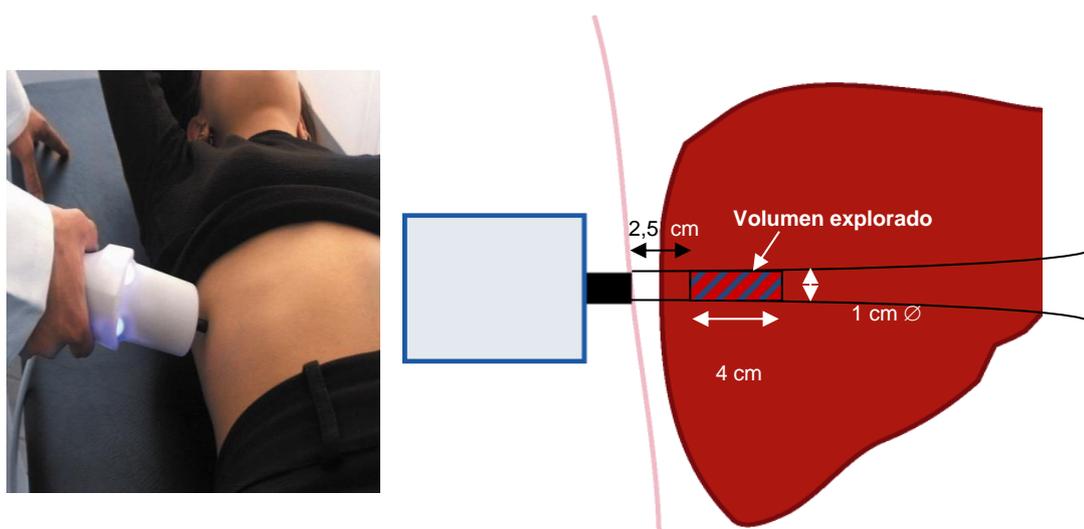


Figura 16. Elastografía transitoria. El paciente ha de estar en decúbito supino y con el brazo derecho en máxima abducción.

En pacientes con HGNA/EHNA la elastografía transitoria tiene una aplicabilidad menor que en otras hepatopatías debido a la elevada prevalencia de obesidad en esta población. Se han reportado fallos técnicos en 10-16% de los sujetos, en gran parte debido a la atenuación de la onda elástica por parte de la grasa subcutánea en pacientes con un IMC >30 [266]. Los resultados procedentes de los estudios con la sonda XL, que permite una mayor penetración de la onda, muestran una mejora del rendimiento diagnóstico y permitirá poder hacer la elastografía transitoria en estos enfermos [267]. El rendimiento diagnóstico para diagnosticar fibrosis significativa (definida como fibrosis al menos perisinusoidal y portal/periportal) es inferior a la reportada en pacientes con hepatopatía por otras etiologías (AUROC 0,84-0,88). En cambio, el rendimiento es bueno para diagnosticar fibrosis avanzada (AUROC 0,91-0,93), y óptimo para diagnosticar cirrosis (AUROC 0,95-0,99) [268].

3.5.2.2.2. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI).

Utiliza una sonda que emite un estímulo acústico guiado por ecografía que hace vibrar el tejido, pudiendo cuantificar su elasticidad [269]. Su aplicabilidad en pacientes obesos es superior a la de la elastografía hepática. Presenta una fiabilidad para identificar fibrosis avanzada o cirrosis comparable a la elastografía hepática (AUROC 0,90) [270].

3.5.2.2.3. Elastografía por resonancia magnética (RME).

Esta técnica permite medir la propagación de las ondas mecánicas (vibraciones de baja frecuencia generadas externamente por un “driver” y transmitidas al paciente a través de una banda posicionada en la parte derecha del tórax), que se visualizan en forma de un elastograma cuantitativo (expresado en kilopascales (kPa) [271]. La fiabilidad de esta técnica para diagnosticar fibrosis hepática avanzada es superior al 85% y próxima al 100% para descartar la existencia de fibrosis. Además, la medición simultánea de rigidez hepática y esplénica se ha demostrado de utilidad para diagnosticar hipertensión portal. En un estudio llevado a cabo en 58 pacientes con HGNA, la rigidez hepática fue significativamente diferente en pacientes con HGNA, EHNA sin fibrosis y EHNA con fibrosis, y la técnica tuvo una óptima capacidad para discriminar entre HGNA y EHNA con fibrosis (AUROC=0,93; mejor valor de corte: 2,74 kPa sensibilidad 94% y especificidad 73%) [272].

3.5.2.3. Métodos serológicos.

3.5.2.3.1. Marcadores de HGNA.

La presencia de factores de riesgo coexistentes como diabetes, SM y obesidad con elevación de las transaminasas (sobre todo la ALT) aumenta las posibilidades de

presentar HGNA como causa del aumento de la ALT. No obstante, aunque la ALT es un test útil no es válido para predecir la presencia de HGNA dado que puede cursar con ALT normal [273]. Uno de los marcadores más validados para el diagnóstico de HGNA es el Fatty liver index (FLI) [274] que combina el perímetro abdominal, el IMC, la GGT y los triglicéridos. De manera que un valor ≥ 60 diagnostica de HGNA y un valor < 30 excluye el mismo. Algunos autores han propuesto la combinación de marcadores serológicos y alguna técnica de imagen para mejorar el rendimiento diagnóstico.

3.5.2.3.2. Marcadores de EHNA.

La diferenciación entre HGNA y EHNA tiene implicaciones pronósticas y no se pueden diferenciar mediante los signos clínicos y los síntomas, por lo que se han evaluado numerosos marcadores séricos para predecir la existencia de EHNA, como marcadores inflamatorios que incluyen la PCR, IL-6, ácido hialurónico, TNF α , o marcadores de estrés oxidativo, como lipoproteína de baja densidad oxidizada, entre otros. Tienen utilidad sobretodo para la valoración de la enfermedad en estado de fibrosis ya sean como determinaciones únicas o en combinación con otros métodos radiológicos o elastográficos. Existe suficiente consenso, además, de que la edad, la obesidad y la DM 2 son los predictores más importantes de fibrosis [254,275,276].

La finalidad última de todos estos marcadores serológicos consiste en aproximar el diagnóstico de la enfermedad hepática crónica y en poder determinar qué pacientes pueden progresar a estadios más avanzados, saber cuáles son los que mejoran después de recibir tratamiento y poder ahorrar biopsias de repetición con todo lo que ello implica [277,278].

Por otro lado, es bien conocido que la apoptosis juega un papel fundamental en la patogenia de la EHNA. Entre los diferentes marcadores de apoptosis, la citoqueratina 18 (CK-18) es uno de los biomarcadores más prometedores en la detección no invasiva de la EHNA. Los niveles plasmáticos de la CK-18 están significativamente aumentados en pacientes con EHNA en comparación con pacientes con HGNA [279]. Estas observaciones se han podido reproducir en otros estudios y en un reciente metaanálisis se ha observado que los niveles plasmáticos de CK-18 tienen una sensibilidad del 78%, una especificidad del 86% y una AUROC de 0,82 para identificar EHNA en pacientes con HGNA [268,280], lo que hace que la CK-18 sea el parámetro sencillo más consistente para diferenciar el HGNA de la EHNA. No obstante, este análisis no está disponible comercialmente. De hecho, la American Association of Study Liver Disease aún no lo recomienda en la práctica clínica diaria.

Más recientemente, un grupo español ha desarrollado un test no invasivo basado en la metabolómica que permite evaluar la progresión del HGNA, el OWL Liver Test [280]. Los autores estudiaron el perfil metabólico de 467 pacientes con biopsia hepática (90 normal, 246 con HGNA y 131 con EHNA), y observaron que el perfil metabólico dependía del IMC sugiriendo que el mecanismo patogénico del HGNA podía ser diferente según el nivel individual del grado de obesidad, y que permitía diferenciar entre EHNA y HGNA. Mediante un modelo multivariante pudieron separar los pacientes con y sin EHNA con una buena especificidad y sensibilidad. El test ya está validado y comercializado y en estos momentos se encuentra en fase de difusión.

3.5.2.3.3. Marcadores de fibrosis avanzada.

Aunque se han evaluado biomarcadores sencillos para predecir la presencia de fibrosis significativa y/o cirrosis como el ácido hialurónico o el colágeno S tipo IV, los test más validados y estudiados son el Enhanced Liver Fibrosis (ELF), el NAFLD Fibrosis Score (NFS) y el fibrosis 4 calculator (FIB-4) [281].

El ELF Score se evaluó en más de 1.000 pacientes, incluyendo 61 con HGNA, combinando la edad y la determinación de los niveles de tres proteínas del recambio de la matriz celular (ácido hialurónico, TIMP-1 y P3NP). El AUROC para fibrosis avanzada fue del 0,87, aumentando a 0,9 cuando el mismo sistema de puntuación, excluyendo la edad, se aplicó a 196 pacientes [282,283]. La limitación de este estudio es la cohorte relativamente pequeña estudiada de pacientes con HGNA.

El NFS es el sistema de puntuación más estudiado [284]. El índice incluye seis variables fáciles de obtener (edad, IMC, glucemia, recuento de plaquetas, albúmina y la relación AST/ALT) y se calcula utilizando la fórmula publicada (<http://naflscore.com>). En un metanálisis de 13 estudios incluyendo 3.064 pacientes, el NFS presentó una AUROC de 0,85 en la predicción de fibrosis avanzada (fibrosis en puentes o cirrosis), de modo que una puntuación $\leq -1,455$ tuvo una sensibilidad del 90% y una especificidad del 60% para excluir fibrosis avanzada, mientras que una puntuación $>0,676$ tuvo una sensibilidad del 67% y una especificidad del 97% para identificar la presencia de fibrosis avanzada [268]. Más recientemente en otro estudio el NFS discriminó bien a los pacientes con HGNA según el grado de fibrosis (leve, moderada o grave) en la predicción de complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática, así como, con la probabilidad de trasplante o fallecimiento [278].

El índice FIB-4 [285] está formado por las plaquetas, ALT, AST y la edad y también ha sido validado en distintas poblaciones. Un valor de FIB-4 < 1.45 tuvo un valor predictivo

negativo de 94,7% para excluir fibrosis severa con una sensibilidad del 74,3%. Un valor de FIB-4 > 3.25, tenía un valor predictivo positivo para confirmar la existencia de un grado importante de fibrosis (F3-F4) del 82,1% con una especificidad del 98.2%. Al igual que NFS, es capaz de predecir la mortalidad atribuida a la enfermedad hepática, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas [281].

3.6. HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

En los últimos años diversos estudios epidemiológicos parecen demostrar que los pacientes con HGNA tienen una mayor prevalencia e incidencia de ECV que la población general, si bien es cierto que los métodos utilizados para el diagnóstico de HGNA fueron la ecografía y los enzimas hepáticos en la mayoría de ellos y por tanto no los más adecuados [286-291]. Aun así, como hemos dicho, la asociación parece existir. Este hecho es lógico teniendo en cuenta que los pacientes con HGNA tienen muchos FRCV relacionados con el SM, aunque algunos estudios sugieren que el HGNA podría ser un factor de riesgo independiente del SM [287]. Por ello, hoy en día ya nadie duda de que el HGNA sea el componente hepático del SM [8,275].

Los pacientes con HGNA presentan con frecuencia signos preclínicos de ECV tales como una disfunción endotelial [292], un engrosamiento de la capa íntima-media de las carótidas y un mayor número de placas de arteriosclerosis [293], cambios ecocardiográficos de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y aumento de las estenosis de las arterias coronarias [294,295]. Todos estos cambios se asocian con el grado de esteatosis y con la gravedad de la enfermedad [296].

En la patogénesis de esta asociación no solo hay que tener en cuenta los FRCV clásicos, sino que intervienen toda una serie de factores como son la RI, la obesidad abdominal, la acumulación de grasa ectópica incluyendo el músculo cardíaco y toda la cascada de sucesos que conducen a la arteriosclerosis y disfunción endotelial como la lipotoxicidad, la inflamación, la hipercoagulabilidad y el estrés oxidativo [249].

Parece tener especial relevancia la acumulación de grasa en el corazón que se correlaciona con la grasa hepática, la RI y los componentes de SM [297]. Un metaanálisis que incluía 16 estudios con un total de 2872 individuos observó una asociación significativa entre la grasa epicárdica y la presencia de enfermedad coronaria [298]. El epicardio, en estas circunstancias, produciría y liberaría adipocinas proinflamatorias que contribuirían a la RI y a la acumulación de grasa en el miocardio [4].

La frecuencia de ECV y la mortalidad por esta causa son significativamente más altas en los enfermos con HGNA que la población general, siendo la ECV juntamente con la enfermedad hepática las principales causa de muerte en estos pacientes [249,299]. A pesar de ello, se necesitan más estudios con un seguimiento más largo para confirmar o no estos resultados. Lo que sí parece claro es que ante un paciente con HGNA hemos de evitar su progresión y al mismo tiempo estudiar la posible ECV especialmente en la fase de arteriosclerosis subclínica, cuando todavía somos capaces de modificar la evolución de la enfermedad [254].

4. HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

La asociación entre el HGNA y la ERC está ampliamente documentada en la literatura científica [299-301]. Son muchos los factores que tienen en común, tanto desde el punto de vista fisiopatológico, como su importante relación con la ECV. En ambas patologías los eventos cardiovasculares son la principal causa de muerte en estos pacientes que, en muchas ocasiones, se produce antes de la progresión a enfermedad terminal [248].

Los estudios realizados en humanos son observacionales y por tanto no se puede establecer una relación causal, pero podemos encontrar tanto estudios transversales como longitudinales que ponen de manifiesto una clara asociación entre ambas patologías y un aumento en la incidencia de ERC en pacientes afectos de HGNA.

A continuación, en la tabla 16, se exponen algunos de los principales estudios transversales publicados.

Tabla 16. Principales estudios transversales que asocian HGNA con ERC.

Autor	Población de estudio	Diagnóstico HGNA	Variables estudiadas	OR (IC 95%)
Targher G et al. [302]	n= 2.103 DM2 sin ECV, cirrosis ni hepatitis viral	Ecografía	TFG< 60 ml/min o proteinuria	OR 1.87 (1.3-4.1)
Targher G et al. [303]	n=202 DM1 sin hepatopatía	Ecografía	TFG< 60 ml/min o ACR≥ 30 mg/g	OR 3.29 (1.2-9.1)
Hwang ST et al. [304]	n= 1.361 Health-examination survey pacientes con ITG o nuevo diagnóstico de DM sin ECV, neoplasia, cirrosis o hepatopatía vírica	Ecografía	ACR≥30 mg/g	OR 3.66 (1.3-10.2) en pacientes con pre-diabetes OR 5.47 (1.01-29.6) en pacientes con nuevo diagnóstico de DM
Targher G et al. [305]	NHANES 2001-2006; n = 13,188	GGT>39 U/L en hombres o >25 U/L en mujeres	TFG<60 ml/min o ACR≥ 30 mg/g	OR 1.44 (1.2-1.74)
Targher et al. [306]	NHANES 2001-2006; n = 13,184	Enzimas hepáticos	TFG<60 ml/min o ACR≥ 30 mg/g	OR 1.26 (1.03-1.54)
Yun KE et al. [290]	Health- examination survey de 37.085 hombres y mujeres coreanos	ALT>40 U/L	TFG	Sujetos con ALT >40 U/L tienen menor TFG
Lee DS et al. [307]	Framingham Heart Study; n = 3,451	GGT	Creatinina en suero	No diferencias
Yilmaz Y et al. [308]	n= 87 pacientes hospitalarios con HGNA	Biopsia	Excreción de albúmina en orina de 24 h	Microalbuminuria se asocia con la severidad histológica de HGNA
Manco M et al. [309]	niños obesos o con sobrepeso y HGNA apareados por edad y sexo; n=80 casos n=59 controles	Biopsia	Aclaramiento de creatinina y excreción de albúmina en orina 24h	No diferencias
Targher G et al. [310]	n=80 pacientes con NASH y n= 80 controles apareados por edad, sexo e IMC	Biopsia	TFG<60 ml/min o ACR≥ 30 mg/g	OR 6.14 (1.6-12.8)
Targher et al. [311]	N=343 pacientes con DM1 sin causa de hepatopatía	Ecografía	TFG<60 ml/min o ACR≥ 30mg/g	OR 1.93(1.10-3.60)
Sirota et al. [312]	N= 11.469 NHANES 1988-1994	Ecografía	TFG<60 ml/min o albuminuria	No diferencias
Li et al [313]	N= 1.412 HGNA	Ecografía	TFG<90 ml/min	OR 1.44 (1.13-1.82) HGNA leve OR 1.91 (1.13-3.23) HGNA moderado-severo
Machado et al [314]	N= 148 obesos con HGNA	Biopsia	TFG<90ml/min	OR 3.0 (1.3-7.0) para esteatohepatitis

En la mayoría de estos estudios la asociación se estableció independientemente de los factores de riesgo tradicionales de ECV, RI y los diferentes componentes del SM.

Como puede observarse, en algunos de ellos no se estableció esta asociación [307,309,312]. Probablemente el motivo sea las deficiencias metodológicas, dado que inicialmente ninguno de ellos estaba diseñado para valorar la posible relación existente entre HGNA y ERC.

En cuanto a los principales estudios longitudinales que relacionan el HGNA con la incidencia de ERC se exponen en la tabla 17.

Tabla 17. Riesgo de incidencia de ERC en sujetos con HGNA. HR (IC95%).

Autor	Población de estudio	Años seguimiento	Diagnóstico HGNA	Variables de estudio	HR (IC 95%)
Targher G et al. [315]	n = 1.760 DM2 ECV, cirrosis o hepatitis vírica	6,5	Ecografía	TFG<60 ml/min o proteinuria	HR 1.49 (1.1-2.2)
Chang Y et al. [316]	N=8.329 varones sanos	3,2	Ecografía	TFG<60 ml/min o proteinuria	HR 1.60 (1.27-2.01)
Lee DH et al. [317]	n = 2.478 Cohorte estudio CARDIA	15	GGT	ACR≥ 30 mg/g	HR 4.38 (1.48-12.9) GGT en el 4ºcuartil (≥29U/L)
Ryu S et al. [318]	N=10.337 Población sana	2,5	GGT	TFG<60 ml/min o proteinuria	HR 1.87 (1.31-2.67) GGT en el 4º cuartil (>40L/U)
Arase et al. [319]	n= 5.561 pacientes con HGNA (Asia)	5.5	Ecografía	TFG<60 ml/min o proteinuria	HR 1.35 (1.02-1.8) para aumento de GGT
Targher et al. [320]	n=261 DM1 sin macro-albuminuria	5.2	Ecografía	TFG<60 ml/min o macro-albuminuria	HR 1.85 (1.03-3.3)

Al igual que en los estudios transversales, esta relación también se estableció después de ajustar por los factores de riesgo cardiorrenales tradicionales como la edad, IMC, género, tabaco, DM e HTA.

Más recientemente un metanálisis [300] que incluía 20 estudios transversales y 13 longitudinales concluyó que el HGNA se asociaba con un aumento de la prevalencia (OR 2.12; IC95% 1.69-2.66) e incidencia (HR 1.79; IC95% 1.65-1.95) de ERC y que la

severidad de la enfermedad hepática en el HGNA se asociaba a un incremento en el riesgo y severidad de ERC (tabla 18).

Tabla 18. Relación entre el grado de severidad de la lesión renal y hepática. HR (IC 95%).

Estadaje de la ERC	Esteatosis vs NASH	Fibrosis no avanzada vs fibrosis avanzada
ERC 3b	2.49 (1.21-5.13)	7.48 (2.95-18.97)
ERC 4	3.45 (1.15-10.39)	7.66 (2.72-21.56)
ERC 5	3.87 (1.10-13.58)	12.67 (4.49-35.76)

Como se puede observar en la tabla 16, la HR ajustada es más alta a mayor severidad histológica del HGNA y mayor estadiaje de la ERC, alcanzando un valor de HR 12.67 (4.49-35.76) en estadio 5 de la ERC y fibrosis hepática avanzada frente HR 2.49 (1.21-5.13) en estadio ERC 3b y esteatohepatitis, poniendo de manifiesto la fuerza de la asociación a mayor gravedad de ambas patologías.

Por último, este metaanálisis también concluyó que estas asociaciones eran estadísticamente significativas tanto en individuos diabéticos como no diabéticos y que eran independientes de la obesidad abdominal y de la RI, lo cual podría ser un objetivo para la prevención y tratamiento de la ERC en estos pacientes [300].

4.1. MECANISMOS DE CONEXIÓN ENTRE EL HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Hace años que los mecanismos fisiopatológicos que conectan riñón e hígado están bien establecidos en humanos por la presencia del llamado síndrome hepato-renal que se caracteriza por una insuficiencia renal de características funcionales en pacientes con cirrosis avanzada y descompensada [248]. Pero a pesar de esta evidencia, aún no se conocen completamente los mecanismos que expliquen esta asociación y no queda claro si se debe a los factores cardiometabólicos que comparten, si el HGNA contribuye al desarrollo y progresión de la ERC, sobretodo en su fase de esteatohepatitis, o si la ERC puede ser también desencadenante e influir en la progresión de la lesión hepática.

En general, desde un punto de vista fisiopatológico queda clara la relación entre obesidad, RI, HGNA y ERC y en los estudios epidemiológicos se han observado una serie de factores de riesgo emergentes como son el bajo nivel de adiponectina, aumento

de factores de la inflamación, hipercoagulación, marcadores de estrés oxidativo y disfunción endotelial que están presentes tanto en sujetos afectados de HGNA como de ERC [248,321-323].

4.1.1. Contribución de la obesidad y RI.

Para la mayoría de la comunidad científica, el origen de la alteración se basa en el aumento e inflamación del tejido adiposo y en la RI. En pacientes obesos se produce una disfunción del tejido graso, que produce un aumento de la liberación de AGL y la secreción de adipocinas inflamatorias, lo que da lugar a un estado de inflamación crónica y mantenida que conduce a la RI tanto hepática como sistémica [248]. La RI, a su vez, interfiere con el tejido adiposo aumentando la hidrólisis de los triglicéridos y la liberación de AGL al plasma, favoreciendo así la captación de estos por parte del hígado y activando la lipogénesis a nivel hepático que provoca más RI [324,325]. La RI tiene un papel clave en el desarrollo de la ERC y este sería uno de los principales mecanismos de interrelación entre HGNA y ERC.

Actualmente se postula que existen diferentes factores de transcripción intracelular que estarían implicados en el desarrollo de estos mecanismos proinflamatorios asociados al tejido adiposo y al HGNA. De ellos los principales serían el NF-kB y el c-jun N-terminal kinase (JNK) [326-328]. El JNK está relacionado directamente con la RI a nivel hepático, mientras que la activación de la vía NF-kB en pacientes afectados de esteatohepatitis no alcohólica puede amplificar la respuesta inflamatoria crónica a nivel sistémico y contribuir al daño renal [329,301]. Así, se ha podido observar que en la obesidad mórbida prácticamente todos los pacientes presentan HGNA, un tercio presenta progresión de la lesión hepática y se multiplica por siete el riesgo de ERC terminal de cualquier etiología [44,330].

4.1.2. La ERC en la etiología del HGNA.

Por otro lado, no queda claro si la presencia de ERC puede contribuir al desarrollo de HGNA. Estudios experimentales observaron que en ratas uninefrectomizadas se producía una redistribución de la grasa corporal desde los depósitos adiposos a otros tejidos no adiposos, induciendo una lipoperoxidación lipídica, con depósito de grasa intrarrenal, alteración en el metabolismo hepático de los ácidos grasos, esteatohepatitis, RI, hiperglicemia y dislipemia de manera precoz tras la nefrectomía y antes de que se produjera la glomeruloesclerosis y el fallo renal [11,331]. Mikolasevic et al, en un estudio transversal realizado sobre individuos diagnosticados de ERC estadio 3 y 4 observaron

una prevalencia del 85% de HGNA, aunque dicha asociación no fue significativa probablemente por el bajo número de pacientes incluidos en el estudio [7].

Las alteraciones mencionadas en el tejido adiposo y la hiperinsulinemia asociada a la RI dan lugar a la hiperfiltración funcional renal y a la activación del sistema nervioso simpático produciéndose una acumulación a nivel histológico de grasa intracelular que induce cambios tubulares y glomerulares que pueden progresar a glomeruloesclerosis focal y segmentaria y fibrosis renal [44]. Estos cambios provocan una alteración hemodinámica favoreciendo la reabsorción de agua y sodio y contribuyendo al estado de hiperfiltración y a la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona con aumento secundario de la renina [44]. Todo este proceso da lugar por una parte a la aparición de HTA que también puede observarse en los pacientes afectados de esteatohepatitis no alcohólica [248], y por otra a la progresión de la lesión renal. Tanto la acumulación de grasa visceral como la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona han demostrado ser un factor de riesgo tanto para la enfermedad renal [44] como para la fibrogénesis hepática [332].

4.1.3. Inflamación hepática en el desarrollo de la ERC.

Ante un estado de esteatosis e inflamación hepática, los hepatocitos y otras células no parenquimatosas como las células de Kupffer y las células estrelladas producen una serie de intermediarios proinflamatorios (PCR, IL-6 TNF- α), profibrogénicos (FGF-21, TGF- β), antifibrinolíticos (PAI-1, fibrinógeno, factor VII de la coagulación, factor von Willebrand), y otras moléculas (fetuina A, IGF-1) que intervienen directamente en proceso de estrés oxidativo con aumento de ROS y en el mantenimiento del estado de inflamación crónica que pueden producir daño renal [248,300,323] (figura 17).

Algunos estudios experimentales han observado la sobreexpresión de diferentes genes y polimorfismos involucrados en la alteración de las vías de señalización de síntesis y regulación de las anteriores moléculas asociadas al HGNA [333-335]. Además, modelos animales sugieren que estos desequilibrios que se producen tanto en el tejido hepático como adiposo pueden contribuir en la patogénesis de la ERC y las comorbilidades asociadas por la activación de vías proinflamatorias, la sobrerregulación de la adhesión molecular, la inducción de disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la disminución de la adhesión de adiponectina [323,336-338] y en los que intervienen los factores y moléculas anteriormente citadas.

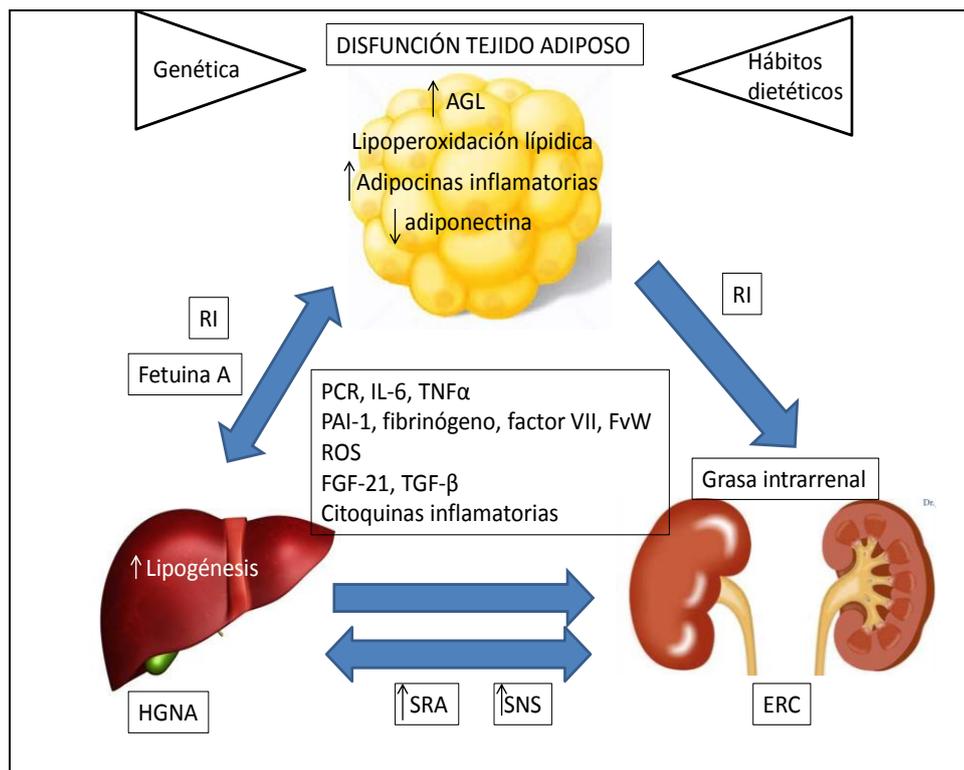


Figura 17. Principales mecanismos de relación entre tejido adiposo, HGNA y ERC. SRA: sistema renina-angiotensina; SNS: sistema nervioso simpático.

Una teoría reciente, que aún no está del todo establecida, postula que la asociación entre el HGNA y la ERC podría ser también resultado de la interferencia entre el tejido adiposo, el hígado y el riñón a través de la relación entre la adiponectina y la fetuina-A. La fetuina-A es una proteína producida por el hígado que regula la secreción de adiponectina y que puede inducir RI. La adiponectina, hormona segregada por el tejido adiposo con importantes efectos antiinflamatorios, tiene un papel sensibilizador de la insulina a nivel del tejido adiposo, hígado y riñón. Los bajos niveles de adiponectina disminuye la activación de la 5'-adenosina monofosfato proteinquinasa tanto en los hepatocitos como en los podocitos, produciendo inflamación, fibrogénesis y lesión terminal en ambos órganos [301,339].

Recientemente se ha observado que el ácido úrico es otro mediador que podría estar asociado al HGNA y ERC a través de la inflamación del tejido adiposo que contribuiría a la RI y a una disminución de los niveles de adiponectina [340,335].

Otras moléculas también pueden estar implicadas en el desarrollo y progresión de la ERC en pacientes con HGNA como, visfatina, leptina, resistina, aldosterona y los AGEs, pero

son necesarios más estudios para determinar el rol de estas moléculas tanto en el HGNA y la ERC como en la relación entre ambos.

Por tanto, como ya se ha comentado anteriormente, los mecanismos exactos que interrelacionan el HGNA y la ERC no están del todo claros. La compleja y estrecha relación existente entre el tejido adiposo y la RI en la que interviene la base genética de cada individuo y sus hábitos dietéticos, junto con las diferentes vías que conducen al desarrollo de la lesión hepática y renal, son importantes porque la investigación de estos mecanismos subyacentes pueden conducir a estrategias para la prevención, tratamiento o parar la progresión de ambas patologías y sus comorbilidades asociadas. Dado el enorme impacto sanitario que puede suponer, estas estrategias se habrían de abordar desde un enfoque multidisciplinario por parte de las autoridades sanitarias con programas de detección en estadios precoces de ambas enfermedades.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. ENFERMEDAD HEPÁTICA EN POBLACIÓN GENERAL.

1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio descriptivo, transversal, multicéntrico y de base poblacional.

1.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se incluyeron individuos entre 18 y 75 años, adscritos a 18 centros de atención primaria de la zona del Barcelonés Nord y Maresme de la provincia de Barcelona, que da cobertura a unos 470.000 habitantes de un entorno urbano y semiurbano (figura 18).

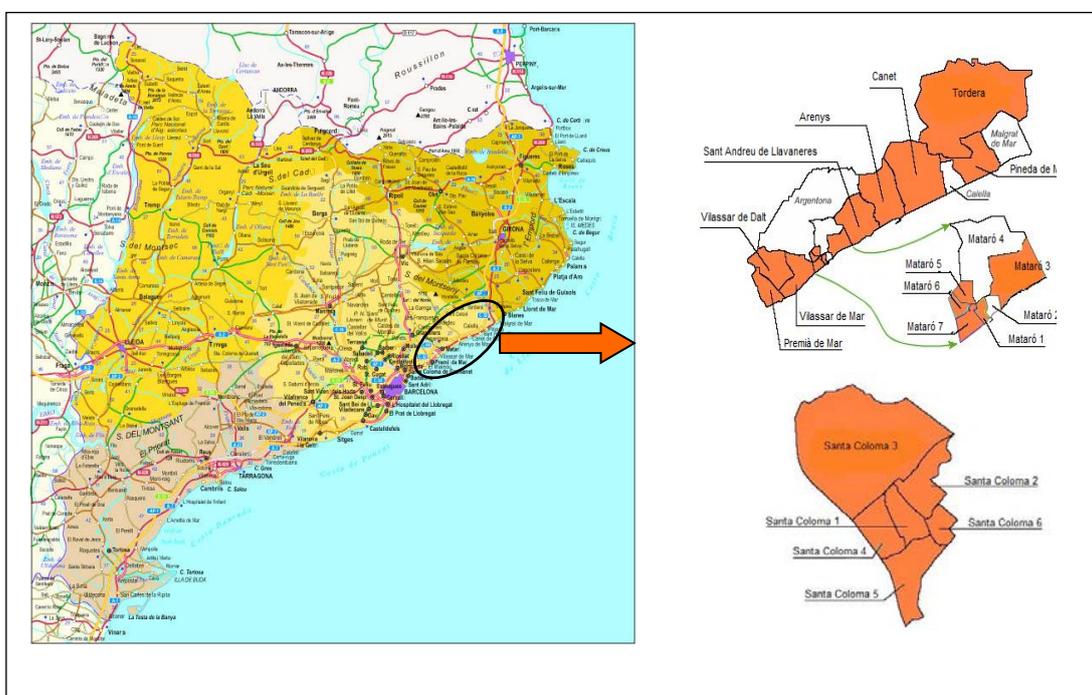


Figura 18. Territorio donde se ha realizado el estudio.

1.2.1. Criterios de inclusión.

Población adulta de ambos géneros procedentes de estos centros con edades comprendidas entre 18 y 75 años que quisieran participar en el estudio y dieran su consentimiento informado por escrito.

1.2.2. Criterios de exclusión.

- Enfermedad hepática crónica conocida.

- Enfermedades graves en estado avanzado (insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer).
- Deterioro cognitivo o enfermedad mental graves dado que estas situaciones pueden dificultar la realización del cuestionario o pruebas diagnósticas.
- Individuos institucionalizados.
- Individuos que no dieron su consentimiento.

1.3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

La selección de la muestra se hizo de manera aleatoria de la base de datos del Sistema de Información de Atención Primaria (SIAP) que sustenta la tarjeta sanitaria individual, equivalente al censo poblacional de Cataluña, siendo incluso más exhaustivo y actualizado que éste. Recoge todos los sujetos adscritos a un centro de Atención Primaria de la zona, se hayan visitado o no. Una vez elaborados los listados de los sujetos seleccionados para participar en el estudio por el sistema informático de información, se procedía a revisar la historia clínica exhaustivamente para identificar posibles criterios de exclusión no detectados con anterioridad. Después de comprobar que el participante no presentaba ningún criterio para ser excluido del estudio, una persona especialmente formada y entrenada y con amplia experiencia en el reclutamiento de participantes para estudios poblacionales, contactó con él por teléfono para invitarlo a participar. Se realizaron hasta seis llamadas telefónicas en diferentes horas y días en caso de no poder localizar al candidato. En el momento de contactar con él se le explicaba sucintamente en qué consistía el estudio. Si aceptaba participar, se programaba una primera visita en unas agendas creadas específicamente para la realización del estudio en cada centro de Atención Primaria. Asimismo, si rechazaba participar se registraba el motivo por el que no aceptaba. De esta manera se pudieron detectar algunos candidatos que presentaban criterios de exclusión y que no estaba registrado en la historia clínica informatizada.

1.4. VARIABLES.

Esta primera visita era realizada por personal sanitario específicamente entrenado para la recogida de datos del estudio. En ésta, se le explicaba a cada participante individualmente y de manera exhaustiva en qué consistía el estudio y se le pedía firmar el consentimiento por escrito. A continuación se procedía a realizar la anamnesis y exploración física completa, así como la elastografía transitoria. Al acabar la visita se daba la petición para realizar la analítica de sangre y orina.

En esta primera visita se recogieron las siguientes variables de cada participante:

1.4.1. Variables sociodemográficas.

1.4.1.1. Edad.

1.4.1.2. Género.

1.4.1.3. Nivel de estudios: diferenciando entre universitarios, secundarios, primarios y sin estudios.

1.4.1.4. Etnia.

1.4.2. Anamnesis.

Se realizó mediante una encuesta administrada por una enfermera especialmente entrenada para obtener los datos clínicos y epidemiológicos relevantes. En caso de no obtener la información por parte del paciente se revisó la historia clínica intentando obtener la máxima información posible:

1.4.2.1. Comorbilidades. Se registró la presencia de HTA, DM, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

1.4.2.2. Antecedentes patológicos. Se registraron los antecedentes de enfermedad cerebrovascular (ictus o accidente isquémico transitorio), cardiopatía isquémica (ángor, infarto agudo de miocardio o cardiopatía isquémica crónica) y arteriopatía periférica.

1.4.2.3. Consumo de alcohol. El consumo se anotó en unidades de bebidas estándar (UBE) y se diferenció el consumo durante la semana y durante los fines de semana. En los consumidores se registró también el tiempo que llevaban consumiendo en número de años. Una UBE equivale a 10 gr de alcohol.

1.4.2.4. Consumo de tabaco. Se diferenció entre si nunca había fumado, si era exfumador (más de 1 año sin fumar) o si era fumador activo.

1.4.2.5. Consumo habitual de fármacos. Se consideró el consumo continuado desde los últimos 6 meses y hasta el momento de la entrevista.

1.5. EXPLORACIÓN FÍSICA.

1.5.1. Datos antropométricos.

1.5.1.1. Peso en kilogramos (Kg)

1.5.1.2. Talla en centímetros (cm)

1.5.1.3. Índice de masa corporal (IMC). Se calculó según la fórmula clásica de peso en Kg dividido entre la altura valorada en metros al cuadrado (m^2)

1.5.1.4. Obesidad abdominal. La medición de la obesidad abdominal se hizo mediante la determinación de las circunferencias de cintura y cadera utilizando una cinta métrica. Se consideró circunferencia de la cintura al perímetro de la zona abdominal intermedia entre el último arco costal y la cresta ilíaca medido en un plano horizontal y circunferencia de la cadera a la obtenida en el plano de máximo relieve de los músculos glúteos.

1.5.2. Determinación de la presión arterial.

Se realizó con el sujeto en sedestación con un tensiómetro automático validado (OMRON M6 Comfort). Se realizaron tres determinaciones, separadas entre sí por dos minutos y se registró como presión arterial final la media de las dos últimas tomas, desechando la primera.

1.6. DETERMINACIÓN ANALÍTICA.

Se realizó una analítica sanguínea tras 12 horas de ayuno en el mismo centro de salud al que estaba adscrito el sujeto. La muestra era enviada al laboratorio de referencia de cada centro (procedimiento habitual asistencial). Se determinaron los siguientes parámetros:

1.6.1. Hemograma completo.

1.6.2. Perfil glucémico: glucosa, hemoglobina glicosilada.

1.6.3. Perfil lipídico: colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos.

1.6.4. Perfil renal: creatinina sérica, cociente albúmina/creatinina, TFG

1.6.5. Perfil hepático: ASAT, ALAT, bilirrubina total, GGT y fosfatasa alcalina.

1.6.6. Metabolismo del hierro: sideremia, saturación de transferrina y ferritina.

1.6.7. Proteínas totales y albúmina.

1.6.8. Marcadores hepatitis víricas: HBsAg y anti-VHC.

1.6.9. Perfil tiroideo. Tiroxina (T4) y tirotropina (TSH).

Las técnicas de laboratorio para la determinación de los parámetros analíticos fueron los que se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Técnicas de laboratorio empleadas.

Parámetros	Métodos
Hemograma	Hematimetría DX H 800. Bekman-coulter.
Glucosa	Glucosa hexoquinasa
Hemoglobina glicosilada	Cromatografía de intercambio iónico.
Colesterol total	Método enzimático-colorimétrico.
Colesterol-HDL	Método enzimático-colorimétrico
Colesterol-LDL	Cálculo fórmula de Friedewald
Triglicéridos	Método enzimático-colorimétrico. AU
Creatinina en suero	Método cinético de Jaffé
TFG	Fórmula MDRD-4/ CKD-EPI
Transaminasas (ASAT, ALAT)	Método enzimático. IFCC
Bilirrubina total	Método colorimétrico. AU
GGT	Método cinético-colorimétrico. IFCC.AU
Fosfatasa alcalina	Método colorimétrico
Sideremia	Colorimetría
Transferrina	Immunoturbidimetría
Ferritina	Immunoturbidimetría
Proteínas totales	Método colorimétrico Biuret. AU
Albumina	Método colorimétrico BCG
Serologías HBsAg y anti-VHC	Quimioluminiscencia
TSH, tiroxina libre	Immunoensayo por quimioluminiscencia CMIA
Albumina en orina	Método immunoturbidimétrico.
Creatinina en orina	Método cinético de Jaffé

1.7. ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA.

Se realizó una elastografía transitoria hepática (Fibroscan®, Echosens, Paris, Francia) a todos los sujetos, utilizando el modelo 420 que estaba provisto de una sonda M. La técnica la realizaron enfermeras entrenadas que previamente al estudio recibieron formación en el Servicio de Hepatología del Hospital Clínic de Barcelona durante 3 meses, garantizando de esta manera un mínimo de 300 exploraciones; una vez finalizado el período formativo las enfermeras fueron evaluadas por la compañía Echosens, quienes emitieron un informe favorable y la acreditación para poder realizar el estudio.

El Fibroscan® está formado por una sonda emisora y receptora y un ordenador que procesa la información y genera una imagen de la onda elástica y el valor de la rigidez

hepática en kPa, tal como ya se mencionó previamente. Para realizar la exploración el individuo debía estar un mínimo de cuatro horas de ayuno. Con el sujeto en decúbito supino y el brazo derecho en máxima abducción, se procedió a colocar la sonda sobre la silueta hepática, entre las costillas, en la línea media axilar derecha y perpendicular al plano de la piel a dos espacios intercostales por debajo del borde superior hepático. Se obtuvieron 10 determinaciones válidas en cada uno de los sujetos. Fueron consideradas como válidas aquellas exploraciones que tuvieran 10 lecturas válidas con un rango intercuartílico (IQR) <30 y un índice de éxito >60%.

Los puntos de corte que se utilizaron fueron de 6.8, 7.6 y 8.0 kPa. El motivo de utilizar estos puntos de corte se debió a la información que había en aquel momento en la bibliografía. Así, el punto de corte ≥ 6.8 kPa diagnosticaba correctamente la fibrosis significativa en los pacientes con HGNA [341–343], el punto de corte de ≥ 7.6 kPa es el punto utilizado para el diagnóstico de fibrosis significativa en los pacientes con hepatopatía crónica por virus C [344,345] y el punto de corte de 8.0 kPa es el punto de corte que recientes publicaciones utilizan para el diagnóstico de fibrosis significativa en los pacientes con HGNA [346–348].

1.8. DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICO.

El diagnóstico de SM se realizó según los criterios americanos del NCEP-ATPIII (Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program) [167] que incluyen los siguientes parámetros:

- perímetro abdominal superior a 102 cm en hombres y a 88 cm en mujeres,
- cifras de tensión arterial sistólica superior a 130 mmHg y/o tensión arterial diastólica superior a 85 mmHg o tratamiento hipotensor,
- glucemia basal superior o igual a 110 mg/dl,
- cHDL <50 mg/dl en mujeres o < a 40 mg/dl en hombres o tratamiento previo.
- triglicéridos superiores o igual a 150 mg/dl o tratamiento previo.

El diagnóstico de SM mediante estos criterios se efectúa cuando un individuo presenta tres o más de ellos.

1.9. FATTY LIVER INDEX.

El Fatty Liver Index (FLI) [274] es un marcador serológico no invasivo que actualmente se encuentra validado para realizar el diagnóstico de hígado graso no alcohólico. Este índice está constituido por unas variables clínicas y analíticas fáciles de obtener, tales como, el

índice de masa corporal, el perímetro abdominal, la GGT y los triglicéridos y responde a la fórmula:

$$\text{FLI} = \left(e^{0.953 \cdot \log_e(\text{TAG}) + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{WC} - 15.745} \right) / \left(1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{TAG}) + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{WC} - 15.745} \right) * 100$$

De manera que, según el resultado del mismo, podemos diagnosticar o excluir el diagnóstico de HGNA:

- FLI < 30 → no HGNA
- FLI 30-60 → indeterminado
- FLI > 60 → HGNA

2. ENFERMEDAD RENAL INICIAL.

Para el estudio de la enfermedad renal inicial los criterios de exclusión de los participantes fueron:

- Enfermedad renal crónica conocida en estadios 3, 4 y 5.
- Sujetos con índice de masa corporal inferior a 18 kg/m² o superior a 35 kg/m². En estos individuos la estimación del FG se ha de hacer mediante aclaramiento de creatinina, o una sustancia exógena si es posible, en orina de 24 horas.

Consideramos ER inicial a los estadios 1 y 2 de la ERC según la clasificación actual [20]. Para el diagnóstico se consideró una TFG estimada superior a 60 ml/min/1,73 m² y la presencia de albuminuria, definida como el cociente albúmina/creatinina (ACR) en primera orina de la mañana, superior a 17 mg/g en varones y a 25 mg/g en mujeres. Estos valores de corte son los que mejor se correlacionan con una excreción de albúmina en orina de 24 horas de 30 mg o superior, por lo que son los más ampliamente aceptados [96]. Un resultado patológico se confirmó en una segunda muestra realizada en un período no inferior a 3 meses. A aquellos sujetos con albuminurias discordantes entre la primera y segunda muestra se les realizó una tercera determinación también en un período mínimo de 3 meses desde la segunda para la confirmación o exclusión de ER inicial. Dado que se trata de un estudio poblacional en algunos participantes no se pudo recoger la segunda o tercera orina confirmatorias. Los motivos principales fueron el no poder localizar al candidato, el no querer continuar participando en el estudio o, a pesar de la localización del participante y confirmar por parte de él querer continuar participando en el estudio, finalmente no fue recogida la muestra de orina. En este último caso se realizó un nuevo contacto telefónico recordatorio que en algunos casos no fue efectivo.

La estimación de la TFG inicialmente fue calculada mediante la fórmula MDRD-4 dado que era la que proporcionaba el laboratorio de referencia. Posteriormente, con la implementación generalizada de la fórmula CKD-EPI [20,60], el cálculo de la TFG fue realizado mediante esta última. Las TFG estimadas mediante MDRD fueron recalculadas mediante CKD-EPI si se disponían de todos los parámetros para ello. Dado que la determinación de la TFG mediante fórmula requiere una concentración sérica de creatinina estable, el resultado puede verse alterado por determinadas circunstancias: individuos que siguen dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina), individuos con alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, parálisis) o individuos con un índice de masa corporal inferior a 19 kg/m² o superior a 35 kg/m²

[349]. Estos pacientes quedaron excluidos del estudio. A continuación se exponen las fórmulas de ambas ecuaciones (tabla 20).

Tabla 20. Formulas de estimación del filtrado glomerular MDRD-4 y CKD-EPI.

MDRD-4	FG estimado = $186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$
CKD-EPI	<p>Etnia negra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres - Si creatinina $\leq 0,7$ mg/dl: FG estimado = $166 \times ([\text{creatinina}/0,7]^{-0,329}) \times 0,993^{\text{edad}}$ - Si creatinina $> 0,7$ mg/dl: FG estimado = $166 \times ([\text{creatinina}/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$ - Hombres - Si creatinina $\leq 0,9$ mg/dl: FG estimado = $163 \times ([\text{creatinina}/0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{\text{edad}}$ - Si creatinina $> 0,9$ mg/dl: FG estimado = $163 \times ([\text{creatinina}/0,9]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$ <p>Etnia blanca y otras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres - Si creatinina $\leq 0,7$ mg/dl: FG estimado = $144 \times ([\text{creatinina}/0,7]^{-0,329}) \times 0,993^{\text{edad}}$ - Si creatinina $> 0,7$ mg/dl: FG estimado = $144 \times ([\text{creatinina}/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$ - Hombres - Si creatinina $\leq 0,9$ mg/dl: FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{\text{edad}}$ - Si creatinina $> 0,9$ mg/dl: FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/0,9]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$

3. ENFERMEDAD RENAL INICIAL, SÍNDROME METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

3.1. SÍNDROME METABÓLICO.

Como se ha comentado anteriormente, el diagnóstico de SM se realizó según los criterios americanos del NCEP-ATPIII (Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program) [167]. El diagnóstico de SM mediante estos criterios se efectúa cuando un individuo presenta tres o más de ellos.

3.2. SINDROME METABÓLICO PREMÓRBIDO.

El diagnóstico de SMP se realizó en aquellos individuos que cumplían criterios de SM y que no estaban diagnosticados de DM 2 o ECV.

3.3. REGICOR.

Para valorar el riesgo coronario se utilizaron las tablas REGICOR, que son una adaptación de las tablas de Framingham, y que utilizan una serie de variables como el tabaco, la edad, el género, el colesterol total, el colesterol-HDL, la presencia de DM y valor de presión arterial para calcular la probabilidad de sufrir un evento coronario a los 10 años. El riesgo se estratifica en 3 grupos:

- Bajo riesgo: puntuación < 5
- Riesgo intermedio: puntuación 5-10
- Riesgo alto: puntuación >10

4. ENFERMEDAD RENAL INICIAL E HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.

Para el diagnóstico de hígado graso nos basamos en los siguientes criterios:

4.1. Pacientes que tuvieran el diagnóstico de HGNA a través de la historia electrónica utilizada en nuestras consultas.

4.2. Mediante el índice Fatty Liver Index (FLI) según la fórmula descrita anteriormente y para el diagnóstico nos basamos en los siguientes criterios:

- FLI < 30 →no HGNA
- FLI 30-60 →indeterminado
- FLI>60 →HGNA

4.3. Mediante la práctica de una ecografía abdominal según los siguientes criterios:

- Aquellos sujetos con alteración moderada en las pruebas de función hepática.
- Aquellos que cumpliendo criterios para realizar biopsia hepática según el protocolo de estudio la rechazaron y no dieron su consentimiento para realizarla.
- A todos los pacientes que fueron sometidos a la biopsia hepática.

En el presente estudio y a causa de la extensión de nuestra área de influencia las ecografías se realizaron en los dos centros de radiología de referencia de nuestra zona (Centro de Diagnóstico por la Imagen de Mataró y de Santa Coloma de Gramenet). El ecógrafo utilizado fue idéntico en cada uno de los centros de referencia (Ecógrafo Mylab 70 XVG Esaote S.p.A. Génova-Italia) equipados con un transductor lineal multifrecuencia (7,5 a 13 MHz) de alta resolución. En total fueron 4 radiólogos que participaron y entre ellos consensuaron los criterios diagnósticos de esteatosis. Ninguno de ellos tenía conocimiento de los resultados tanto clínicos como analíticos de los sujetos.

La ecografía se realizó según los criterios aceptados por la American Gastroenterology Association [350]. En cada caso se describieron los siguientes parámetros: tamaño, ecoestructura, contorno y ecogenicidad hepática, diámetro portal, alteraciones de la vesícula biliar, tamaño y ecoestructura del bazo.

5. ENFERMEDAD RENAL INICIAL Y FIBROSIS HEPÁTICA.

El estudio de la fibrosis hepática, independientemente de la práctica de la elastografía hepática realizada a cada uno de los participantes y cuya técnica se ha descrito previamente, se realizó a través de:

5.1. BIOPSIA HEPÁTICA.

Los individuos con elastografía > 6.8 kPa o una ALT > 80UI/L fueron derivados a los hospitales de referencia de tercer nivel para determinar, mediante la realización de una biopsia hepática, si padecían alguna enfermedad hepática, identificarla, conocer la fase natural en la que se encontraba, tratamiento específico según la etiología y estudiar la correlación entre el diagnóstico histológico y la elastografía hepática.

La biopsia hepática se realizó bajo control ecográfico, con una aguja hueca percutánea (Tru-Cut) bajo sedación local y según los criterios de cada uno de los hospitales de referencia.

Los puntos de corte que se escogieron fueron debidos a la información bibliográfica existente en el momento del diseño del estudio. Así, se escogió el punto de corte de 6,8 kPa porque diversos estudios habían concluido que era el punto de corte para el diagnóstico de fibrosis significativa en los pacientes con HGNA [341–343]. El punto de corte de 7,6 kPa es el valor para determinar el grado de fibrosis significativa en los pacientes con hepatopatía crónica por virus C [345] y el punto de corte de 8,0 kPa es el punto para el diagnóstico de fibrosis significativa de los pacientes con HGNA [346,347]. También se derivaron aquellos casos en los que se detectó una serología positiva para hepatitis B ó C, para realizar el adecuado seguimiento de estas patologías y tratamiento en caso necesario.

5.2. MARCADORES SEROLÓGICOS NO INVASIVOS.

5.2.1. NAFLD Fibrosis Score (NFS) [284].

Este marcador incluye unas variables tanto clínicas como analíticas fáciles de obtener en la practica clínica habitual y esta constituido por las siguientes variables: edad, IMC, diabetes, cociente AST/ALT, plaquetas, albúmina y responde a la siguiente fórmula:

NAFLD Fibrosis Score (NFS) = $(-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG/diabetes (si = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT cociente} - 0.013 \times \text{plaquetas (x10}^9 \text{/L)} - 0.66 \times \text{albúmina [g/dl]})$

Según el resultado de la misma:

- **NFS < -1.455** excluye fibrosis significativa con una sensibilidad del 90% y especificidad del 60%
- **NFS entre < -1.455 y >0.676** indeterminado
- **NFS >0.676** identifica fibrosis significativa con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 97%

5.2.2. FIB-4 [285].

Este marcador también incluye unas variables tanto clínicas como analíticas fáciles de obtener en la práctica clínica habitual y está constituido por las siguientes variables: edad, AST, ALT, plaquetas y responde a la siguiente fórmula:

FIB-4 = $\text{edad (años)} \times \text{AST(U/l)} / (\text{plaquetas (x10}^9 \text{/l)} \times \text{ALT(U/l)}^{1/2})$.

Según el resultado:

- **FIB-4 <1.45** no fibrosis significativa.
- **FIB-4 entre 1.45-3.25** indeterminado.
- **FIB-4 >3.25** fibrosis significativa.

6. PLAN DE ANÁLISIS.

6.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Para la realización del estudio se aprovecharon los datos del estudio “Detección precoz de enfermedades crónicas del hígado en población adulta aparentemente sana”, que pretendía reclutar a 3460 individuos, aunque finalmente se consiguieron 3060. Estos individuos fueron captados mediante llamadas telefónicas a partir del SIAP (Sistema de Información de Atención Primaria) que cuenta con una exhaustividad incluso mayor que el censo. Su selección fue mediante muestreo aleatorio, y la participación final fue del 63%. Con la muestra disponible se podían calcular prevalencias de alrededor del 4% con precisión del 0,7%, comparaciones de porcentajes, usando el peor escenario muestral (50%), que difieran 5% o más, diferencias de medias 10 veces más pequeñas que la desviación estándar común de los grupos a comparar.

6.2. CONTROL DE CALIDAD.

Para la recogida de datos se diseñó un cuaderno donde se registraron cada una de las variables de la anamnesis, exploración física, resultados analíticos y de la elastografía hepática. Se diseñó la base de datos en una hoja de cálculo EXCEL donde posteriormente eran introducidos todas las variables. Se realizó un exhaustivo control de calidad de los datos.

6.3. ANALISIS ESTADÍSTICO.

Las variables se presentaron como frecuencias y porcentajes cuando son categóricas, y como media y desviación estándar si son cuantitativas, aunque en el caso de que sean claramente asimétricas se presentan como mediana y rango intercuartílico (IQR).

Las comparaciones bivariantes se realizaron mediante el tests de chi cuadrado para comparar variables categóricas, usando la versión exacta de Fisher cuando la frecuencia esperada en alguna celda era menor de 5. Para comparar variables continuas se usó el test de la t de Student, usando el test de Mann-Whitney si los datos venían expresados en medianas.

Las prevalencias se calcularon con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

La relación multivariante entre una variable dependiente dicotómica (por ejemplo enfermedad renal sí/no) y sus potenciales factores explicativos y de confusión se estudió

mediante modelos de regresión logística, obteniendo odds ratios (OR) y sus intervalos de confianza al 95%, ajustados por todas las variables introducidas en el modelo (y mostradas en las tablas).

Así mismo, cuando la variable dependiente era continua (por ejemplo ACR) se usaron modelos de regresión lineal, aplicando transformaciones logarítmicas en base-2 si la distribución de la variable dependiente no era normal.

Tanto en los modelos de regresión logística como lineal, los modelos multivariantes incluyeron las variables que habían mostrado una relación significativa en los modelos bivariantes. Cuando algunas variables explicativas estaban fuertemente correlacionadas se tuvo que escoger una de ellas (la que tenía mayor plausibilidad biológica o la que tenía mayor efecto en el modelo bivariante) para evitar colinealidad. Se usaron también métodos de balanceo entre la explicabilidad del modelo y el número de variables introducidas, como el índice de Akaike, para la selección definitiva de los modelos. Se revisó la bondad de ajuste de los modelos examinando el comportamiento de los residuos, los puntos influyentes, la colinealidad y, en los casos de la regresión logística, el test de Hosmer-Lemeshow.

La concordancia en el diagnóstico de enfermedad renal mediante los métodos MDRD y CKD-EPI se analizó mediante índice kappa, categorizando ambos métodos en 3 categorías (<60, 60-90 y >90).

Se usaron curvas ROC para determinar el valor diagnóstico de métodos como la elastografía hepática en la detección de fibrosis hepática. La prueba patrón fue el resultado de una biopsia, agrupando los valores de fibrosis en F0-F1 (sanos) y F2-F4 (enfermos). Se comparó el área bajo la curva de diversos métodos, siendo mejores los que tenían mayor área. El test estadístico que comparó dichas curvas fue el propuesto por DeLong. Así mismo se dieron valores de sensibilidad, especificidad y porcentaje de pacientes bien clasificados respecto a la prueba patrón.

Todas las pruebas estadísticas realizadas han sido de carácter bilateral, con una significación del 5%. No ha habido un tratamiento específico para los valores perdidos, excluyéndose de un análisis particular a los sujetos que no tenían información para una cierta variable incluida en los modelos, comparaciones o descriptivas, pero incluyéndolos cuando, para otra variable, sí disponían de información. Se ha usado el paquete estadístico Stata v14 para efectuar los análisis.

RESULTADOS

1. ENFERMEDAD HEPÁTICA EN POBLACIÓN GENERAL.

1.1. PARTICIPACIÓN.

Del total de Equipos de Atención Primaria de las comarcas del Barcelonès Nord i Maresme, participaron 16 centros en el estudio. Estos fueron: Premià de Mar, Vilassar de Mar, Vilassar de Dalt, Mataró 1 (La Riera), Mataró 3 (Rocafonda), Mataró 5 (Ronda Cerdanya), Mataró 6 (Gatassa), Mataró 7 (Ronda Prim), Arenys de Mar, Sant Andreu de Llavaneres, Santa Coloma de Gramanet 1 (Can Mariner), Santa Coloma de Gramanet 2 (Llatí), Santa Coloma de Gramanet 3 (Singuerlin), Santa Coloma de Gramanet 4 (Riu Nord/Riu Sud), Santa Coloma de Gramanet 5 (Santa Rosa) y Santa Coloma de Gramanet 6 (Fondo).

El trabajo de campo del estudio se inició el día 27 de marzo de 2012 y finalizó el 30 de marzo de 2016.

La población adulta de entre 18 y 75 años asignada a los centros de Atención Primaria participantes fue de 162.950 habitantes. Tras revisar la historia clínica informatizada en el programa ECAP de los posibles candidatos a participar en el estudio, fueron excluidos 2004 individuos (1,23%) por estar diagnosticados previamente de una enfermedad hepática, por tanto, la población diana fue de 160.946 habitantes. Se seleccionó una muestra al azar de 4.866 individuos para participar en el estudio. Se realizaron unas 900 llamadas telefónicas por centro para intentar contactar con los participantes. En algunos casos se hicieron hasta 6 intentos de llamadas telefónicas para poder contactar con el individuo. De los 4.866 individuos que fueron invitados a participar, finalmente lo hicieron 3.076 que corresponde a un 63,2%. El motivo principal por el que los individuos rechazaron participar en el estudio (1.790) fue porque no les interesaba y solo un pequeño porcentaje había trasladado su domicilio fuera del territorio donde se realizó el estudio. Posteriormente, de los 3.076 participantes fueron excluidos 62 individuos por los siguientes motivos: en 46 no se pudo realizar la elastografía por un IMC elevado y no disponer de la sonda adecuada de medición para estos casos, 13 presentaban una enfermedad hepática crónica en la historia clínica, 2 eran registros duplicados y 1 caso tenía menos de 18 años en el momento del reclutamiento. Finalmente, la muestra para el análisis fue de 3.014 individuos (figura 19).

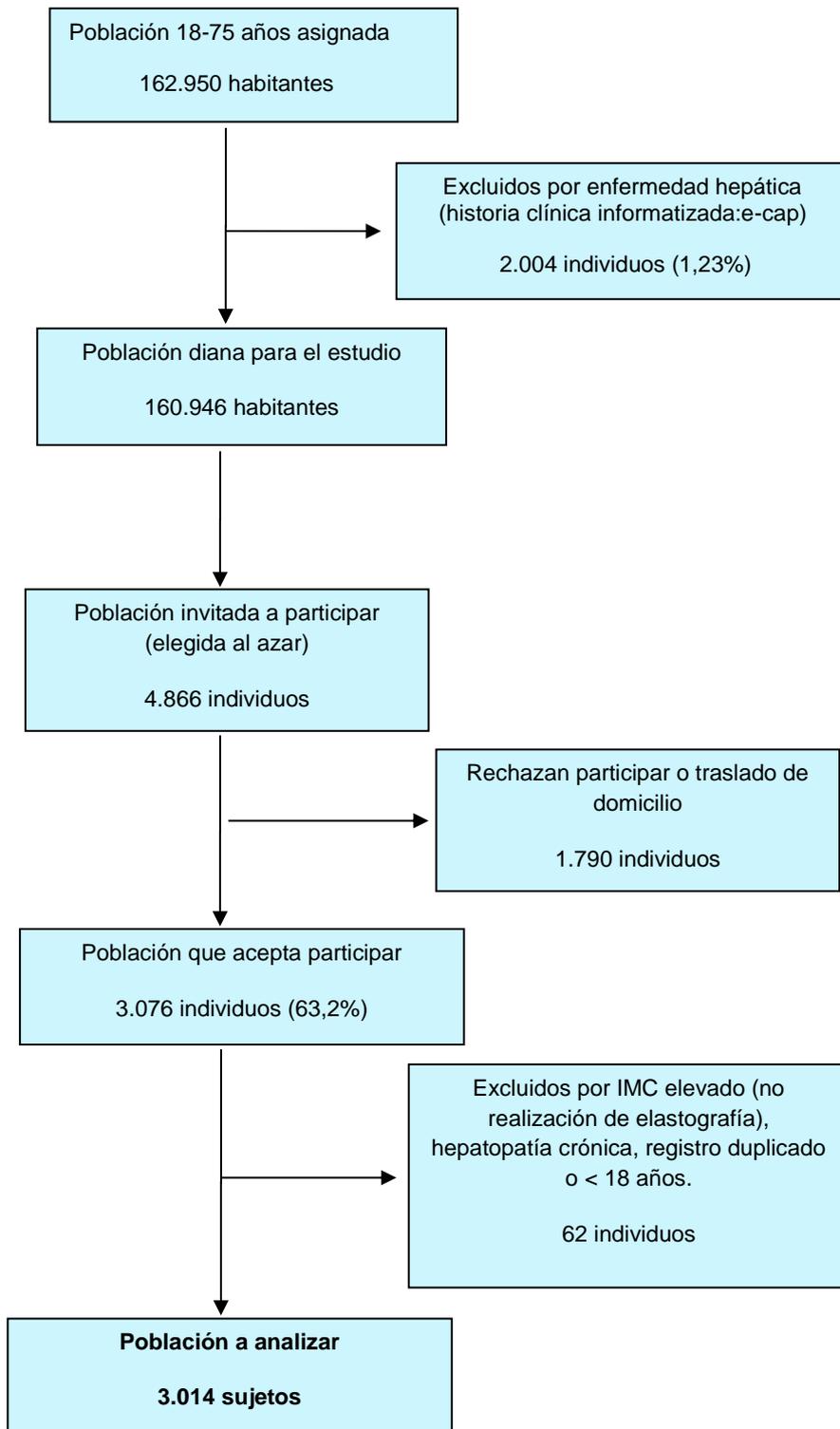


Figura 19. Diagrama de flujo de participación.

1.2. CARACTERISTICAS BASALES DE LA MUESTRA.

1.2.1. Género.

Del total de los individuos participantes, 1289 eran hombres y 1725 eran mujeres lo que corresponde a un 43% y 57% respectivamente (figura 20).



Figura 20. Distribución por género de la población.

1.2.2. Edad.

La edad media fue de 54 ± 12 años (rango 19-75). La distribución por grupos de edad se expone en la figura 21. En el grupo de edad entre 18-29 años hubo 112 individuos (3,71%), en el grupo entre 30-39 años 316 individuos (10,48%), en el grupo entre 40-49 años 555 individuos (18,41%), en el grupo entre 50-59 años 843 individuos (27,96%) y en el grupo de edad entre 60-75 años hubo 1188 individuos (39,41%).

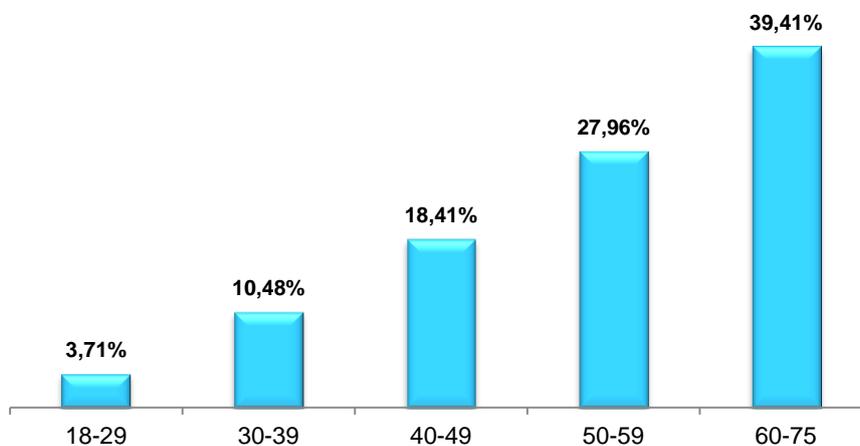


Figura 21. Distribución por grupos de edad de la muestra.

1.2.3. Etnia.

Un total de 2861 individuos (95%) fueron de origen caucásico y el resto se distribuían de la siguiente forma: 104 individuos (3%) etnia andina, 24 individuos árabes (1%), 26 individuos (1%) etnia negra, 3 individuos orientales y 1 individuo hindú (figura 22).

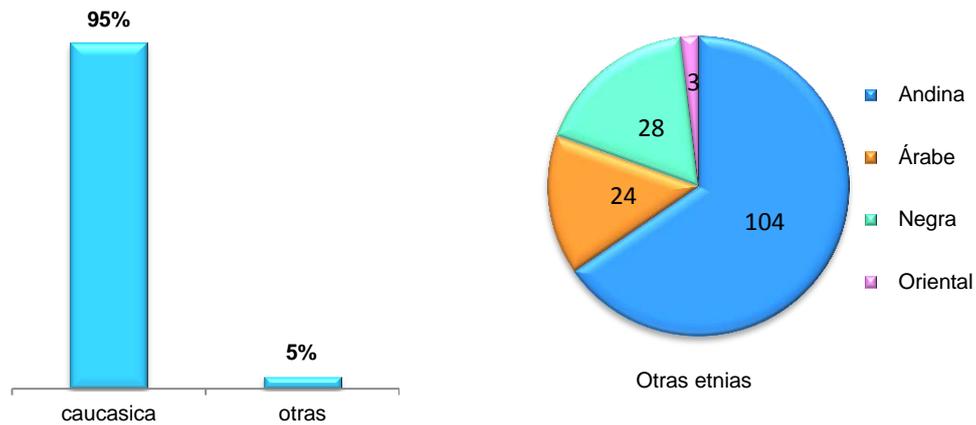


Figura 22. Distribución de la población según la etnia.

Los motivos principales de la menor participación entre las etnias no caucásicas fueron principalmente la barrera idiomática que dificultaba la correcta comprensión de la finalidad y desarrollo del estudio, la falta de datos administrativos para contactar con los individuos y los frecuentes traslados de domicilio en estas comunidades.

1.2.4. Nivel de estudios.

En la figura 23 se presenta la distribución del nivel de estudios de la población. Del total de participantes 417 (14%) no tenían estudios, 1340 (43%) tenían estudios primarios, 926 (31%) estudios secundarios y 355 (12%) estudios universitarios.

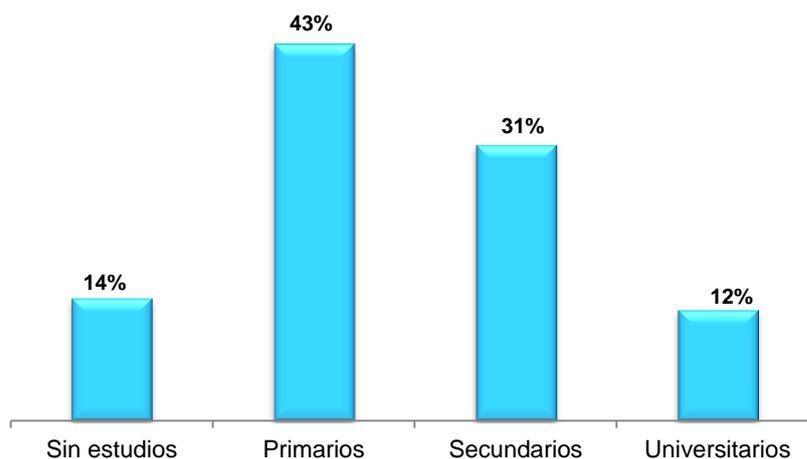


Figura 23. Distribución de la población según el nivel de estudios.

1.2.5. Hábitos tóxicos.

1.2.5.1. Tabaco.

Un total de 1447 individuos (47%) declararon no haber fumado nunca, 884 (29%) eran exfumadores y 713 (24%) eran fumadores activos (figura 24).



Figura 24. Distribución del hábito tabáquico en la población.

1.2.5.2. Alcohol

El consumo de alcohol se determinó por unidades de bebida estándar (UBE) semanales. Se define como consumo de riesgo una ingesta de alcohol superior a 21 UBE por semana en hombres y 14 UBE por semana en mujeres. Un total de 1514 individuos (50%) eran consumidores de alcohol habituales, 277 (9%) declararon un consumo de riesgo del mismo, de los que 215 fueron hombres y 62 mujeres, y 1243 (41%) declararon no consumir alcohol. El consumo medio entre los bebedores era de 11,6 UBE por semana (DE±12) (figura 25).

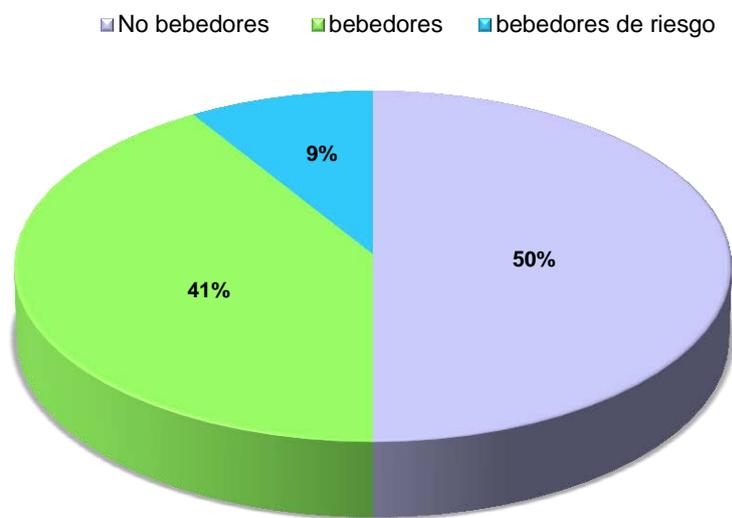


Figura 25. Distribución del consumo de alcohol en la población.

1.2.6. Exploración física.

1.2.6.1. Índice de masa corporal.

El IMC medio de la muestra fue de 28 kg/m^2 ($DE \pm 5$). El sobrepeso se definió como un IMC superior o igual a 25 kg/m^2 e inferior a 30 kg/m^2 y la obesidad como un IMC superior o igual a 30 kg/m^2 . En 1253 individuos (41%) se observó sobrepeso y en 975 (32%) obesidad. En total en el 72% de la muestra se observó sobrepeso u obesidad (figura 26).

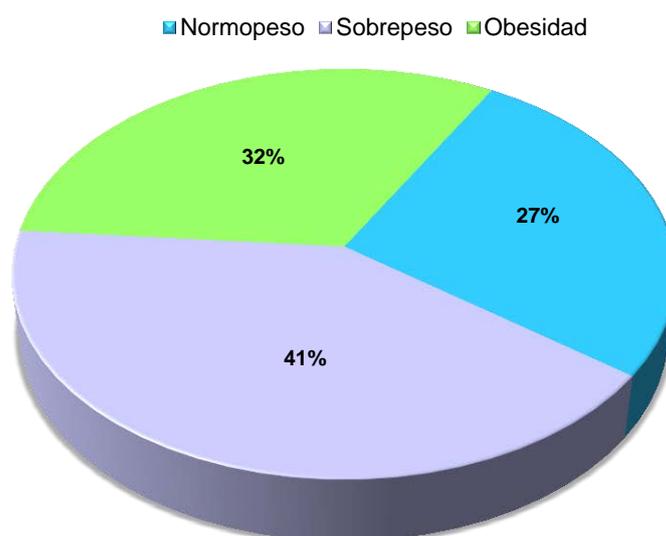


Figura 26. Distribución del IMC en la población de estudio.

1.2.6.2. Perímetro abdominal.

La obesidad abdominal se definió como una circunferencia de cintura superior o igual a 102 cm en hombres y a 88 cm en mujeres. 1528 individuos (50%) presentaban obesidad abdominal. La circunferencia de cintura media fue de 94 cm ($DE \pm 13$) y de cadera de 104 cm ($DE \pm 10$).

1.2.6.3. Presión arterial.

La media de presión arterial sistólica fue de 126 mmHg ($DE \pm 17$) y de presión arterial diastólica de 80 mmHg ($DE \pm 10$).

1.2.7. Comorbilidades.

Las comorbilidades asociadas en la población de estudio y relacionadas con el SM, según declararon los individuos o constara en la historia clínica de los mismos fueron las siguientes: un total de 816 individuos (27%) presentaron HTA, 323 (11%) DM2, 1157 (38%) hipercolesterolemia y 328 (11%) hipertrigliceridemia. La prediabetes, definida como aquella entidad con glucemia basal entre 100 y 125 mg/dl y hemoglobina glicosilada entre 5,7 y 6,4%, se registró a partir de los parámetros analíticos del estudio y se observó en 407 individuos (14%). El SM definido por criterios de la NCEP-ATPIII se observó en 817 individuos (28%) (figura 27).

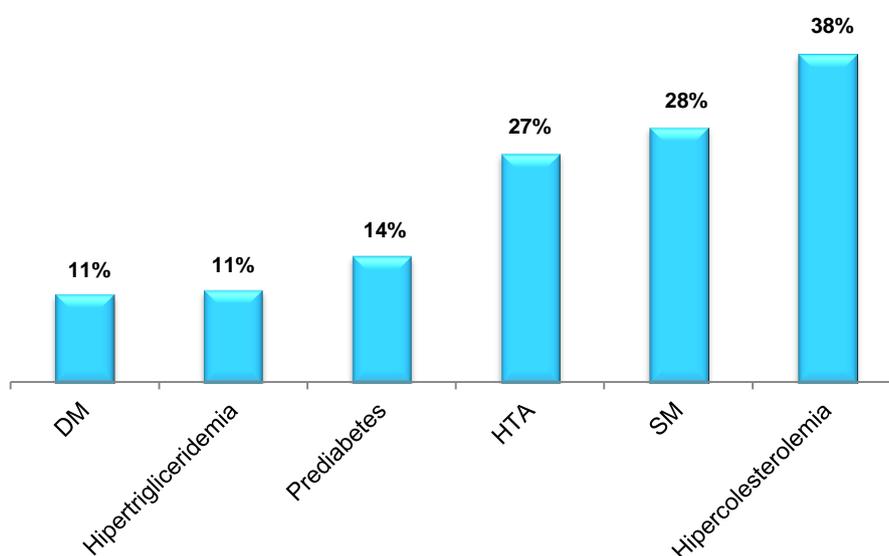


Figura 27. Distribución de las comorbilidades

1.2.8. Patología cardiovascular.

Los datos sobre la patología cardiovascular asociada se obtuvieron mediante la anamnesis de los participantes o por el registro en la historia clínica de éstos. Un total de 171 individuos (6%) presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular. La cardiopatía isquémica, ya fuera en forma de ángor o infarto agudo de miocardio, fue la afectación más prevalente en 113 individuos (66%), seguida de la enfermedad cerebrovascular (ictus, accidente isquémico transitorio o enfermedad cerebrovascular crónica) en 37 individuos (22%) y la arteriopatía periférica en 21 individuos (12%) (figura 28).

■ Enfermedad cerebrovascular ■ Cardiopatía isquémica ■ Arteriopatía periférica

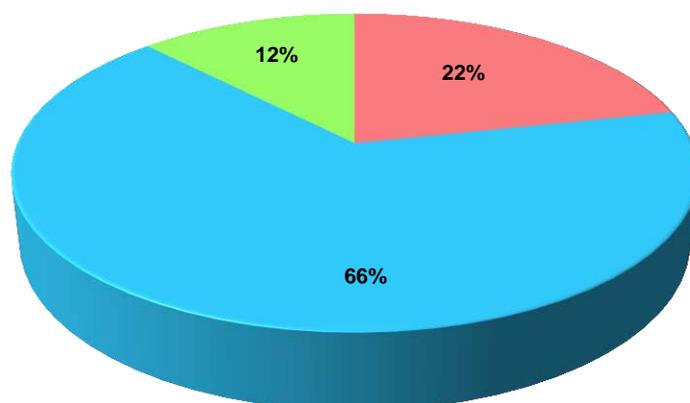


Figura 28. Distribución de la patología cardiovascular.

1.2.9. Principales variables analíticas.

En la tabla 21 se exponen las principales variables analíticas.

En relación a las variables analíticas asociadas a la enfermedad renal se observó un valor medio de creatinina sérica de 0,96 mg/dL ($DE \pm 0,23$) y un valor de la mediana de cociente albumina/creatinina (ACR) de 3,50 mg/g (IQR 9,20).

En relación a las variables analíticas asociadas a la enfermedad hepática se observó que 710 individuos (24%) presentaron valores de transaminasas superiores a 40 U/L y 40 individuos (1,4%) presentaron valores superiores a 80 U/L. En el análisis del índice FLI se observó que 1062 individuos (38%) presentaron un FLI igual o superior a 60, 823 (29%) presentaron un FLI entre 30 y 60 y 934 individuos (33%) presentaron un FLI inferior a 30. Se detectaron 23 nuevos casos no diagnosticados de virus de hepatitis B y 9 de virus de hepatitis C.

Tabla 21. Características analíticas de la muestra.

Parámetros	Media	DE
Hemograma		
Hemoglobina (g/dl)	14,2	1,4
Leucocitos (x1000/ μ L)	6,77	1,85
Plaquetas (x1000/ μ L)	243958	60185
Parámetros metabólicos		
Glucemia (mg/dl)	101	27
HbA1c (%)	5,69	0,73
Colesterol total (mg/dl)	213	39
HDL (mg/dl)	55,0	12,9
LDL (mg/dl)	134	35
Triglicéridos (mg/dl)	124	81
TSH (micrU/ml)*	2,01	1,41
Parámetros renales		
Creatinina (mg/dl)	0,96	0,23
Albúmina/creatinina en orina (mg/g)*	3,50	9,20
Parámetros hepáticos		
ASAT (U/L)	23,8	9,3
ALAT (U/L)	23,7	14,2
ALAT>80 U/L (n,%)	40	1,4%
GGT (U/L)*	23,0	44,0
Transaminasas elevadas (>40 UI/L) (n,%)	710	24,1%
FA (U/L)	78,4	25,5
Bilirrubina total (mg/dl)	0,647	0,292
Albúmina (g/L)	44,0	3,3
Ferritina (nanog/ml)*	82	114
Transferrina (%)	27,4	11,1
Sideremia (picog/dl)	89,0	36,0
FLI	n	%
<30	934	33
30-60	823	29
\geq 60	1069	38
Serologías		
HBsAg	23	1%
Anti C	9	0,3%

* Mediana y rango intercuartílico

1.2.10. Elastografía hepática transitoria.

A todos los individuos participantes en el estudio se les practicó una elastografía hepática transitoria. El valor medio de la elastografía fue de 5 kPa con una $DE \pm 2,2$. El rango de la distribución fue 2,0 kPa a 46,4 kPa. Se estableció el valor igual o mayor a 6,8 kPa para considerar la elastografía alterada. En la figura 29 se representa la distribución de los valores de la elastografía hepática en la población.

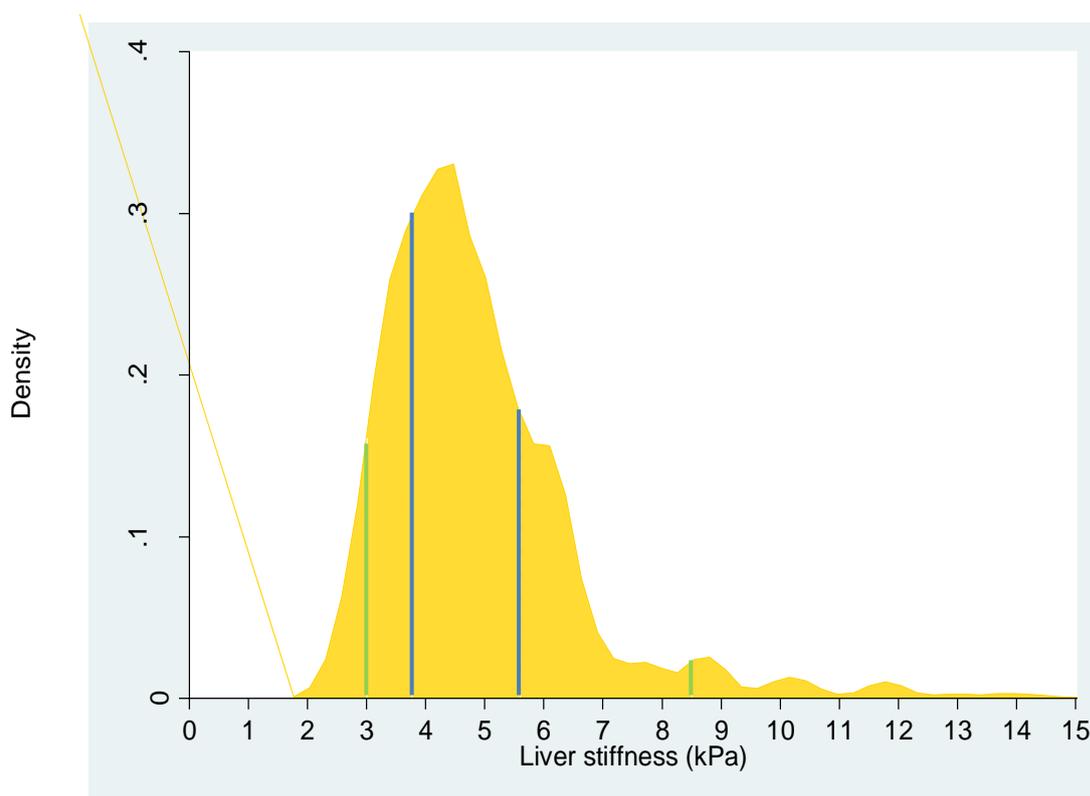


Figura 29. Distribución de densidad de la elastografía hepática.

Las líneas azules de la distribución de densidad marcan los percentiles 25 y 75 correspondientes a los puntos de corte de 3,8 y 5,6 kPa respectivamente. Como se puede observar el 50% de la muestra presenta valores normales de elastografía hepática. Las líneas verdes marcan los percentiles 5 y 95 de la distribución correspondientes a los puntos de corte de 3 y 8,5 kPa respectivamente. Se excluyeron de esta figura 11 pacientes con elastografía hepática entre 15,8 y 46,4 kPa.

Como se puede observar en la figura 30 en 271 individuos (9%) se observó un valor de elastografía superior o igual a 6,8 kPa, 206 (6,8%) presentaron un valor superior o igual a 7,6 kPa y 174 (5,8%) un valor superior a 8 Kpa.

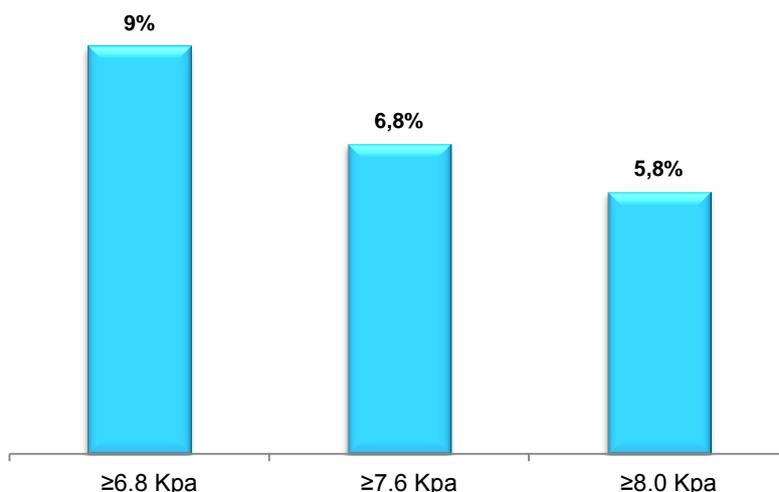


Figura 30. Distribución de la muestra con alteración de la elastografía hepática según los puntos de corte establecidos.

Dado que en el análisis inicial de los individuos con elastografía ≥ 6.8 kPa se incluyeron los bebedores de riesgo y los nuevos casos detectados de hepatitis B y C, posteriormente se realizó un nuevo análisis excluyendo a estos individuos (304) puesto que podían presentar una hepatopatía crónica de base no detectada con anterioridad. Se observó que la media de los valores de la elastografía era de 4,9 kPa ($DE \pm 2,1$) y la distribución de los individuos según los puntos de corte fueron: 225 con valor superior o igual a 6,8 kPa (8,3%), 169 con valor igual o superior a 7,6 kPa (6,2%) y 144 con valor superior o igual a 8 kPa (5,3%) (figura 31).

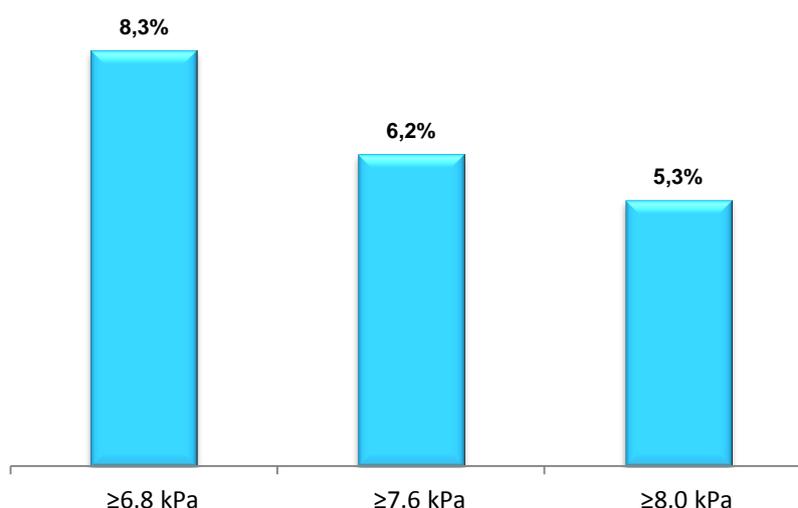


Figura 31. Distribución de la muestra con alteración de la elastografía hepática. Excluidos bebedores de riesgo, VHB y VHC.

1.2.10.1. Principales factores asociados a la elastografía hepática mediante el análisis univariante.

En la tabla 22 se exponen las principales variables clínicas según la alteración o no de la elastografía.

Tabla 22. Principales variables clínicas asociadas a la alteración de la elastografía.

	Elastografía hepática				p
	<6.8 (n=2743)		≥6.8 (n=271)		
	n	%	n	%	
Hombres	1114	41%	175	65%	<0.001
Edad (media, DE)	54	12	58	10	<0.001
IMC (Kg/m ²)(media, DE)	28	5	33	5	<0.001
Sobrepeso (≥25 - <30 Kg/m ²)	1193	44%	58	21%	<0.001
Obesidad (≥30 Kg/m ²)	740	27%	193	71%	
Obesidad abdominal*	1276	47%	209	78%	<0.001
Hábitos Tóxicos					
Tabaco					<0.001
No fumador	1329	49%	96	34%	
Exfumador	757	28%	111	45%	
Fumador actual	647	24%	61	21%	
Alcohol					<0.001
No bebedor	1126	46%	94	39%	
Bebedor	1116	45%	106	43%	
Bebedor de riesgo	231	9%	44	18%	
Consumo alcohol (mediana, IQR)	7	11	12	19	<0.001

*Obesidad abdominal: perímetro abdominal ≥102 cm en hombres, ≥88 cm en mujeres

Como se puede observar, de los 271 individuos con elastografía alterada 175 fueron hombres (65%). La edad media fue superior en la población con alteración de la elastografía (58 años; DE±10) respecto a la población con elastografía normal (54 años; DE±12) (p<0.001). El IMC (33 kg/m²; DE±5), la obesidad (71%), el sobrepeso (21%) y la obesidad abdominal (78%) fueron también superiores entre la población con elastografía ≥6,8 kPa respecto a los que presentaron elastografía normal (p<0.001). El 92% de la muestra con una elastografía ≥6,8 kPa presentaron sobrepeso u obesidad (p<0.001).

Los resultados respecto a los hábitos tóxicos también fueron estadísticamente significativos. Destacar, en referencia al alcohol, que el porcentaje de bebedores de riesgo fue el doble en los que presentaron alteración de la elastografía (18%) respecto a los que presentaron elastografía normal (9%) (p<0.001). El consumo de alcohol también

fue mayor en los individuos con elastografía alterada (mediana 12 vs 7; rango intercuartílico 19 vs 11) ($p<0.001$).

En la tabla 23 se muestran las comorbilidades asociadas a la elastografía según el valor de corte de 6,8 kPa. El SM (65%), la HTA (45%), la DM2 (31%), la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fueron más prevalentes entre los individuos con elastografía alterada ($p<0.001$).

En relación a la ER inicial se observó una diferencia en función de la alteración o no de la elastografía. En 28 individuos de los 271 que presentaron una elastografía $\geq 6,8$ kPa y en 96 individuos de los 2743 con valores normales de elastografía se observó ER inicial, lo que corresponde a un 11% y 4% respectivamente ($p<0.001$) (Tabla 23).

Tabla 23. Prevalencia de comorbilidades asociadas según alteración o no de la elastografía.

Comorbilidades	Elastografía hepática				p
	<6.8 (n=2743)		≥ 6.8 (n=271)		
	n	%	n	%	
Hipertensión	670	24%	121	45%	<0.001
Diabetes	223	8%	85	31%	<0.001
Hipercolesterolemia	992	36%	136	50%	<0.001
Hipertrigliceridemia	270	10%	51	19%	<0.001
ER inicial	96	4%	28	11%	<0.001
Síndrome metabólico	644	25%	173	65%	<0.001

En la tabla 24 se pueden observar las diferencias respecto a los parámetros analíticos según la alteración o no de la elastografía. La creatinina experimentó un leve aumento, de 0,91 mg/dl ($DE\pm 0,23$) a 0,99 mg/dl ($DE\pm 0,22$), y el valor de ACR pasó de una mediana de 3,4 mg/g (IQR 3,1) a 4,4 mg/g (IQR 6,1) en población con elastografía normal y alterada respectivamente.

Los valores medios de la glucemia y de la hemoglobina glicosilada también aumentaron de manera significativa con la alteración de la elastografía, de 99 mg/dl ($DE\pm 23$) a 119 mg/dl ($DE\pm 40$) en el caso de la glucemia y de 5,6% ($DE\pm 0,6$) a 6,2% ($DE\pm 1,1$) en el caso de la hemoglobina glicosilada ($p<0.001$).

También fue claramente mayor el porcentaje de individuos con transaminasas elevadas y elastografía alterada, siendo del 49% frente al 20% de los que presentaron una elastografía normal si las transaminasas eran superiores a 40 U/L y del 20% frente al 5% con transaminasas por encima de 80 U/L ($p<0.001$).

Tabla 24. Distribución de las variables analíticas según la alteración de la elastografía.

Parámetros analíticos	Elastografía hepática				p
	<6.8 (n=2743)		≥6.8 (n=271)		
	media	DE	media	DE	
Glucemia (mg/dl)	99	23	119	40	<0.001
HbA1c (%)	5,6	0,6	6,2	1,1	<0.001
Creatinina (mg, dl)	0,91	0,23	0,99	0,22	<0.001
ACR (mediana, IQR)	3,4	3,1	4,4	6,1	<0.001
Colesterol (mg/dl)	213	39	206	40	0,005
HDL (mg/dl)	56	13	48	12	<0.001
LDL (mg/dl)	135	34	126	38	<0.001
Triglicéridos (mg/dl)	118	70	181	136	<0.001
ASAT (U/L)	23	8	28	15	<0.001
ALAT (U/L)	23	14	31	18	<0.001
GGT (U/L) (median, IQR)	22	17	36	37	<0.001
Transaminasas >40 U/L (n, %)	526	20%	132	49%	<0.001
Transaminasas >80 U/L (n, %)	130	5%	54	20%	<0.001
FLI	46	28	78	24	<0.001
<30 (n,%)	910	36%	24	9%	<0.001
30-60 (n,%)	802	31%	21	8%	
≥60 (n,%)	846	33%	216	83%	

En el análisis del índice FLI se observó una puntuación media superior en los individuos con elastografía $\geq 6,8$ kPa, 78 (DE \pm 24) frente a 46 (DE \pm 28).

Un FLI ≥ 60 estuvo presente en 216 individuos con elastografía alterada (83%), mientras que solo se presentó en el 33% con elastografía $<6,8$ kPa. 24 individuos (9%) presentaron un FLI < 30 y elastografía $\geq 6,8$ kPa ($p < 0.001$) (tabla 24).

1.2.10.2. Prevalencia de los factores relacionados a la alteración de la elastografía hepática según el análisis univariante.

Se analizó la prevalencia de los diferentes factores relacionados con la elastografía hepática en función de los diferentes puntos de corte establecidos en el estudio (6.8, 7.6 y 8 kPa), mediante el análisis univariante. Teniendo en cuenta estos puntos de corte, se puede observar en la figura 33 que la prevalencia de todas las variables fue superior al 15% en el valor de 6.8 kPa, excepto el género y la edad. Esta prevalencia disminuyó al aumentar el valor de corte en la elastografía (tabla 25). A pesar de esto la obesidad, HTA, DM2, SM y transaminasas mantuvieron prevalencias altas en el punto de corte ≥ 8 kPa,

siendo especialmente llamativo las transaminasas por encima de 80 U/L que se mantuvieron en el 20%.

En relación a la ER inicial se observó la misma tendencia, siendo del 23% para valores ≥ 6.8 kPa, del 17% para valores ≥ 7.6 kPa y manteniéndose en el 16% para valores ≥ 8 kPa (Tabla 25).

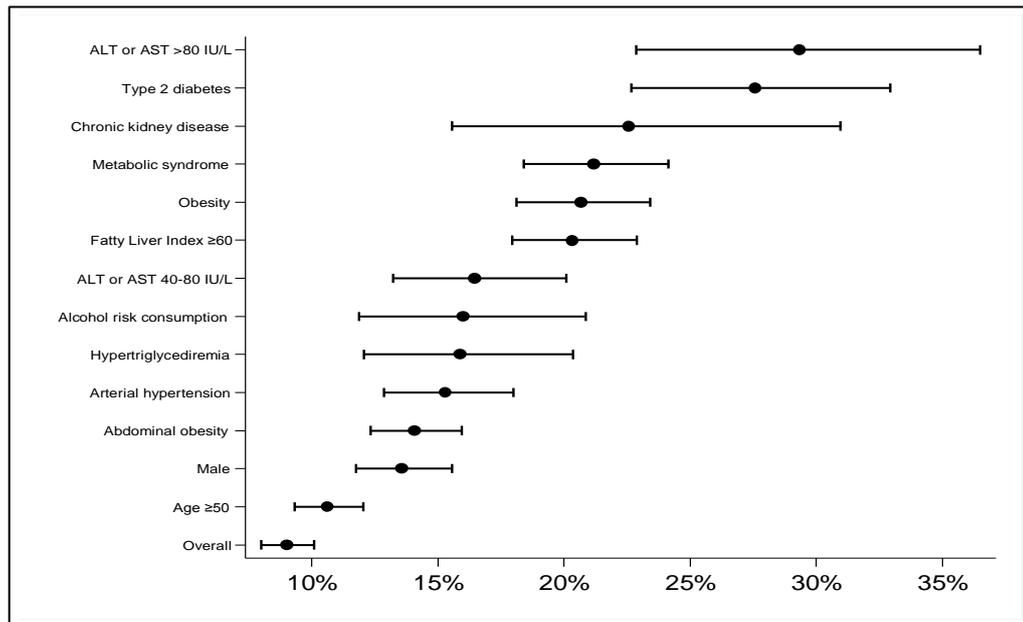


Figura 33. Prevalencia (IC95%) de la rigidez hepática en el punto de corte de 6.8 kPa para los diferentes factores de riesgo.

Resultados

Tabla 25. Factores relacionados con los diferentes puntos de corte de la elastografía hepática.

	n	Elastografía							
		≥6.8 kPa			≥7.6 kPa			≥8.0 kPa	
		%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%
Género									
Hombre	1289	14%	12% 16%		10%	9% 12%		9%	7% 10%
Mujer	1725	6%	5% 7%		4%	3% 5%		4%	3% 5%
Edad (años)									
19-49	983	6%	4% 7%		4%	2% 5%		3%	2% 4%
50-54	392	8%	5% 11%		7%	4% 10%		6%	4% 8%
55-64	993	11%	9% 14%		9%	7% 11%		7%	6% 9%
65-75	646	11%	9% 14%		9%	7% 11%		8%	6% 10%
IMC (Kg/m ²)									
Sobrepeso (≥25 - <30)	1251	5%	4% 6%		3%	2% 4%		3%	2% 4%
Obesidad (≥30)	933	21%	18% 23%		17%	14% 19%		14%	12% 16%
Obesidad abdominal*									
No	1498	4%	3% 5%		3%	2% 3%		2%	1% 3%
Si	1485	14%	12% 16%		11%	10% 13%		9%	8% 11%
Alcohol									
No bebedor	1220	8%	6% 9%		6%	5% 8%		5%	4% 7%
Bebedor	1222	9%	7% 10%		6%	5% 8%		6%	4% 7%
Bebedor de riesgo	275	16%	12% 21%		13%	9% 17%		10%	7% 14%
Hipertensión									
No	2223	7%	6% 8%		5%	4% 6%		4%	3% 5%
Si	791	15%	13% 18%		12%	10% 15%		10%	8% 13%
Diabetes									
No	2706	7%	6% 8%		5%	4% 6%		4%	3% 5%
Si	308	28%	23% 33%		22%	18% 27%		20%	16% 25%
ER inicial									
No	2726	9%	8% 10%		7%	6% 8%		6%	5% 6%
Si	124	23%	16% 31%		17%	11% 25%		16%	10% 24%
Síndrome metabólico									
No	2069	5%	4% 6%		3%	2% 4%		3%	2% 3%
Si	817	21%	18% 24%		17%	14% 20%		14%	12% 17%
Transaminasas									
Transaminasas≤40 U/L	2249	6%	5% 7%		4%	3% 5%		4%	3% 4%
Transaminasas 40-80 U/L	474	16%	13% 20%		14%	11% 17%		12%	9% 15%
Transaminasas>80 U/L	184	29%	23% 36%		23%	17% 30%		20%	15% 27%

* Obesidad abdominal: Perímetro abdominal ≥102 cm en hombres ≥88 cm en mujeres.

1.2.10.3. Factores relacionados a la alteración de la elastografía hepática mediante el análisis multivariante.

En la tabla 26 se puede observar el modelo de análisis multivariante donde se muestran los factores de riesgo asociados a la elastografía hepática según los diferentes puntos de corte ajustado por edad y género.

Tabla 26. Factores de riesgo asociados a la elastografía. Modelo multivariante.

	Elastografía											
	≥6.8 kPa				≥7.6 kPa				≥8.0 kPa			
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p			
Hombre	2,63	1,94 3,55	0,000	2,49	1,77 3,51	0,000	2,25	1,56 3,24	0,000			
Transaminasas >40 U/L	2,36	1,76 3,16	0,000	2,64	1,90 3,66	0,000	2,72	1,91 3,86	0,000			
Obesidad abdominal ¹	3,67	2,63 5,11	0,000	4,12	2,77 6,11	0,000	4,01	2,60 6,18	0,000			
Glucemia ≥100 mg/dl	1,59	1,16 2,19	0,004	1,83	1,27 2,64	0,001	1,98	1,33 2,96	0,001			
Baja HDL ²	1,57	1,14 2,16	0,006	1,89	1,33 2,68	0,000	1,76	1,21 2,57	0,003			
Triglicéridos ≥150 mg/dl	1,48	1,09 1,99	0,011	1,49	1,07 2,09	0,020	1,53	1,07 2,20	0,020			
Diabetes	2,20	1,53 3,16	0,000	1,92	1,30 2,85	0,001	2,07	1,37 3,12	0,001			

1. Perímetro abdominal ≥ 102 cm en hombres, ≥ 88 cm en mujeres. 2. HDL <40mg/dl en hombres, <50mg/dl mujeres.

El principal factor de riesgo asociado en cualquiera de los puntos de corte es la obesidad abdominal con una OR que fue de 3,67 (IC95% 2,63-5,11), para el valor ≥6,8 kPa, a 4,01 (IC95% 2,60-6,18) para el valor ≥8 kPa. El resto de factores asociados fueron: el género masculino con OR de 2,63 (IC95% 1,94-3,55) a 2,25 (IC95% 1,56-3,24), las transaminasas con OR de 2,36 (IC95% 1,76-3,12) a 2,72 (IC95% 1,91-3,86), la diabetes con OR de 2,20 (IC95% 1,53-3,16) a 2,07 (IC95% 1,37-3,12), seguidas de la glucemia, el bajo nivel de HDL y los triglicéridos, siendo también la relación significativa con estos tres últimos factores. La edad no fue significativa en ninguno de los casos.

En el mismo modelo se excluyeron a los individuos con consumo de riesgo de alcohol o con serología positiva para VHB o VHC. Se mantuvo la asociación con las mismas variables, siendo la obesidad abdominal, el género masculino, las transaminasas y la diabetes los factores más fuertemente asociados con OR de 3,91 (IC95% 2,70-5,66) a 4,65 (IC95% 2,83-7,64) para la obesidad abdominal, OR de 2,60 (IC95% 1,39-3,50) a 2,20 (IC95% 1,60-3,20) para el género masculino, OR de 2,22 (IC95% 1,61-3,07) a 2,60 (IC95% 1,76-3,83) para las transaminasas y OR de 2,47 (IC95% 1,67-3,66) a 2,12 (IC95% 1,34-3,34) para DM2 (Tabla 27).

Resultados

Tabla 27. Factores de riesgo asociados a la elastografía. Modelo multivariante excluyendo bebedores de riesgo, VHB y VHC.

	Elastografía								
	6.8 kPa			7.6 kPa			8.0 kPa		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Hombre	2,60	1,39 3,50	0,000	2,50	1,80 3,50	0,000	2,20	1,60 3,20	0,000
Transaminasas >40 U/L	2,22	1,61 3,07	0,000	2,52	1,75 3,61	0,000	2,60	1,76 3,83	0,000
Obesidad abdominal ¹	3,91	2,70 5,66	0,000	4,73	3,00 7,44	0,000	4,65	2,83 7,64	0,000
Glucemia ≥100 mg/dl	1,58	1,11 2,26	0,011	1,76	1,17 2,64	0,007	1,94	1,24 3,03	0,004
Baja HDL ²	1,50	1,07 2,12	0,020	1,91	1,31 2,79	0,001	1,84	1,22 2,76	0,003
Triglicéridos ≥150 mg/dl	1,48	1,06 2,06	0,021	1,57	1,08 2,28	0,018	1,56	1,05 2,34	0,029
Diabetes	2,47	1,67 3,66	0,000	2,00	1,29 3,09	0,002	2,12	1,34 3,34	0,001

1. perímetro abdominal ≥ 102 cm en hombres, ≥ 88 cm en mujeres. 2. HDL <40mg/dl en hombres, <50mg/dl mujeres.

2. ENFERMEDAD RENAL INICIAL.

2.1. PARTICIPACIÓN.

De los 3060 individuos de la muestra inicial se excluyeron 167 en los que no se pudo obtener el valor de ACR por la dificultad en la recogida de la muestra de orina y 22 individuos por presentar ERC en estadios 3, 4 ó 5 detectados por historia clínica o por un $FG < 60$ ml/min en la analítica del estudio. La muestra definitiva para el análisis de la enfermedad renal inicial fue de 2871 individuos (figura 34).

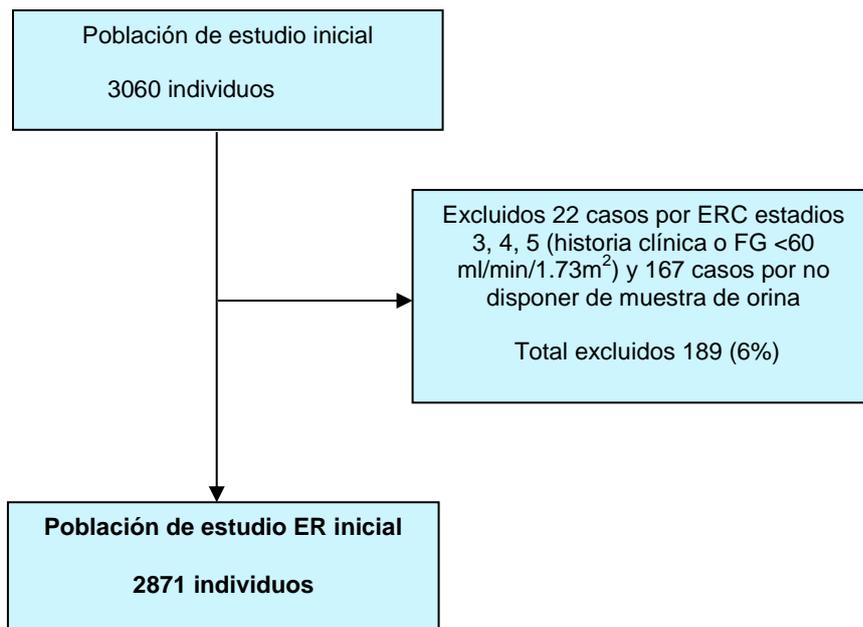


Figura 34. Diagrama de flujo de participación en la ER inicial.

2.2. PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL INICIAL.

La ER inicial se definió como una ACR alterada, superior a 17 mg/g o 25 mg/g según fueran hombres o mujeres respectivamente, en dos muestras de orina separadas al menos 3 meses y un $FG \geq 60 \text{ml/min/1.73m}^2$. En 157 individuos (5,5%) se observó una ACR alterada en una primera determinación. Cuando se repitió la determinación en una segunda y/o tercera muestra, en 109 individuos se observó una ACR alterada, lo supuso una prevalencia de ER inicial del 3,8%. Al establecer el punto de corte en 30 mg/g, tal como recomiendan las guías más utilizadas, el 3,6% de la población (103 individuos) presentó un valor igual o superior de ACR en una primera determinación de orina ($p < 0,001$) (figura 35). En 48 individuos que tuvieron criterios para realizar una segunda determinación no fue posible realizarla por no poder localizar al individuo o porque tras localizarlo y explicarle la necesidad de repetir una segunda determinación, finalmente no aportó la muestra de orina. En 15 casos se requirió una tercera determinación confirmatoria por ser discordantes las dos primeras.

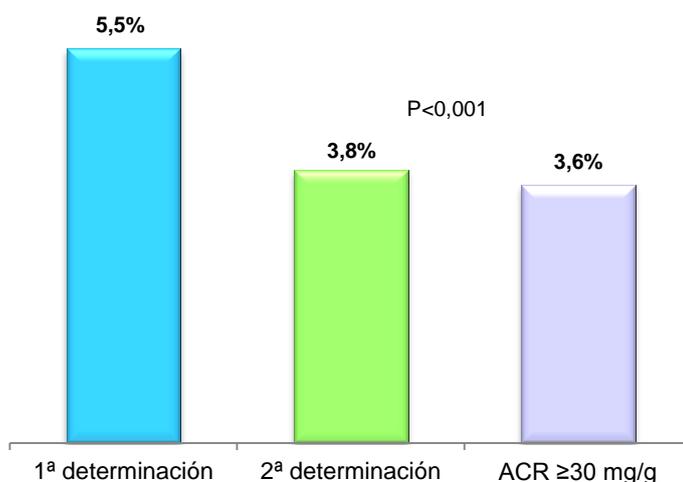


Figura 35. Prevalencia de ER inicial.

El valor medio de ACR observado en la de muestra fue de 8,8 mg/g ($DE \pm 29,9$). El valor de la mediana calculado fue de 3,5 (IQR 3,3), poniendo de manifiesto la clara asimetría de la variable en la población. Tal como se observa en la figura 36 el 95% de la población presentó valores de ACR inferiores a 30 mg/g y el 50% presentó valores de ACR entre 2,4 y 5,7 mg/g, correspondiente a los percentiles 25 y 75 respectivamente.

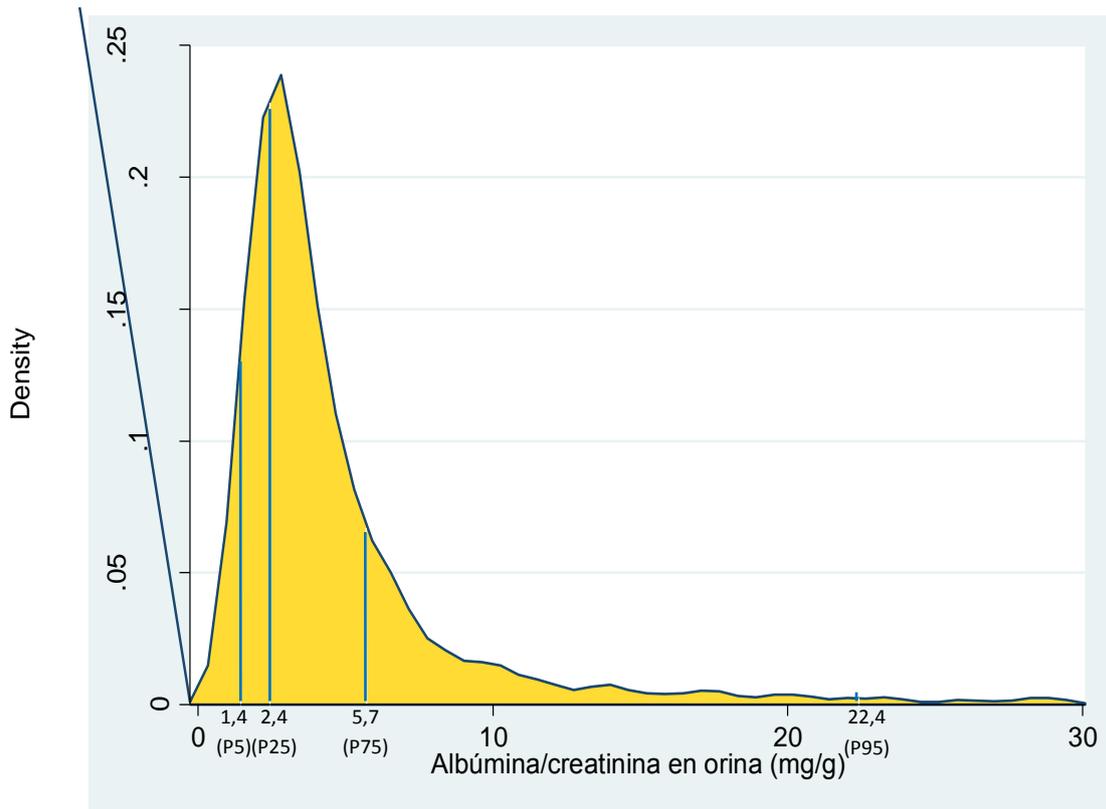


Figura 36. Distribución de densidad de la ACR.

Tal y como se ha comentado en la metodología, inicialmente el FG para excluir o no a un individuo del estudio se estimó a partir de la fórmula MDRD dado que era la que proporcionaba el laboratorio de referencia. Con el cambio de nomenclatura y la implementación de la fórmula CKD-EPI por parte del laboratorio de referencia, el FG glomerular se estimó basándose en ésta última. Dada esta circunstancia, se intentó valorar la concordancia entre ambas fórmulas en aquellos individuos en los que fue posible (2280). Se pudo observar que 169 participantes presentaron un FG inferior a 60 ml/min mediante CKD-EPI y superior o igual a 60 ml/min mediante MDRD y 35 individuos presentaron un FG inferior a 60 mediante MDRD y entre 60 y 90 ml/min/1,73m² mediante CKD-EPI ($p < 0,001$). La concordancia entre ambas fórmulas fue buena con un índice kappa de 0,68 (SE 0.016).

2.3. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.

2.3.1. Género.

De los 2871 individuos que formaron la población de estudio para la ER inicial, 1137 fueron hombres (42,5%) y 1625 mujeres (56,6%) (figura 37).

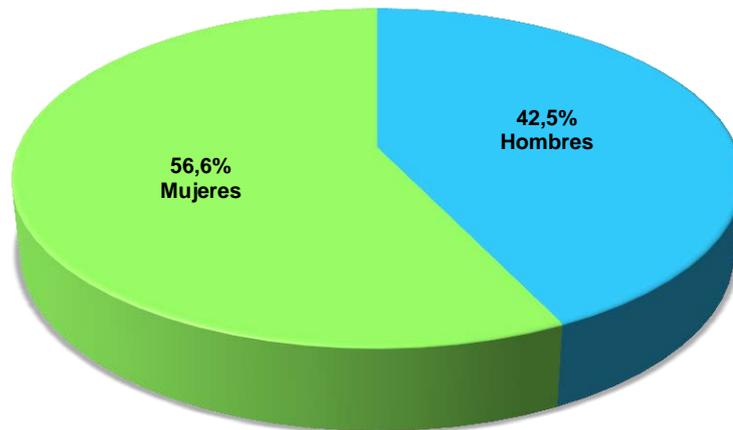


Figura 37. Distribución por género de la población de estudio para la ER inicial.

La presencia de ER inicial se dio en 85 hombres (7%) y en 34 mujeres (1,5%) ($p < 0,001$). En nuestra población, la relación entre géneros fue de 3,5 hombres afectados de ER inicial por cada mujer afectada (Figura 38).



Figura 38. Prevalencia de la ER inicial por géneros.

2.3.2. Edad.

Se dividió la muestra en cuatro grupos de edad: 19-44 años, 45-54 años, 55-64 años y 65-75 años. El número de individuos por grupo fue: 569 en el grupo 19-44 años (19,8%), 689 en el grupo 45-54 años (24%), 966 en el grupo 55-64 años (33,6%) y 647 en el grupo 65-75 años (22,5%). La edad media fue de 55 años ($DE \pm 12$) y fue significativamente más alta entre los individuos con ER inicial, 61 años ($DE \pm 9$) frente a 55 años ($DE \pm 12$) en los individuos sin ER inicial ($p < 0,001$) (figura 39).

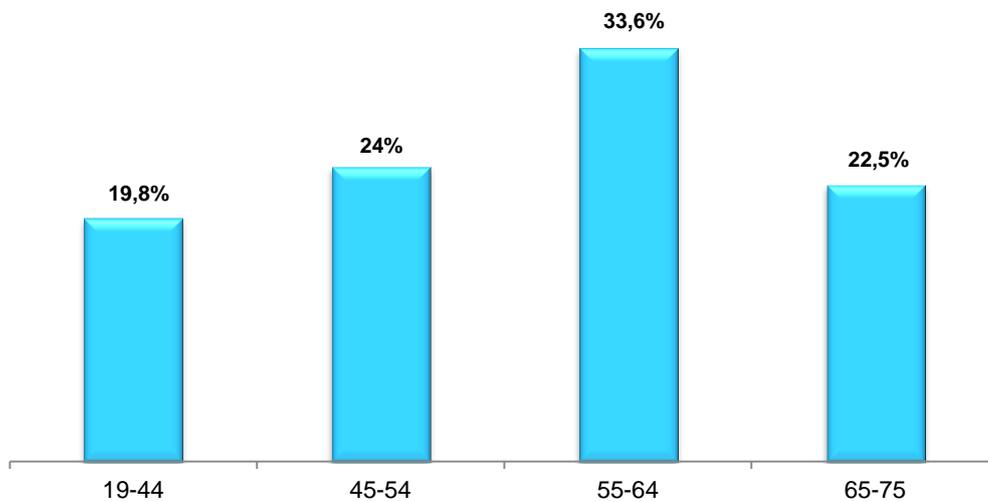


Figura 39. Distribución por grupos de edad.

Se observó un aumento en la prevalencia de ER inicial con la edad: 7 individuos (1,2%) tenían entre 19 y 44 años, 15 individuos (2,2%) entre 45 y 54 años, 38 individuos (3,9%) entre 55 y 64 años y 49 individuos (7,6%) entre 65 y 75 años. En el análisis por género también se observó un aumento de la prevalencia de ER inicial con la edad, tanto en hombres como en mujeres tal y como se observa en la figura 40.

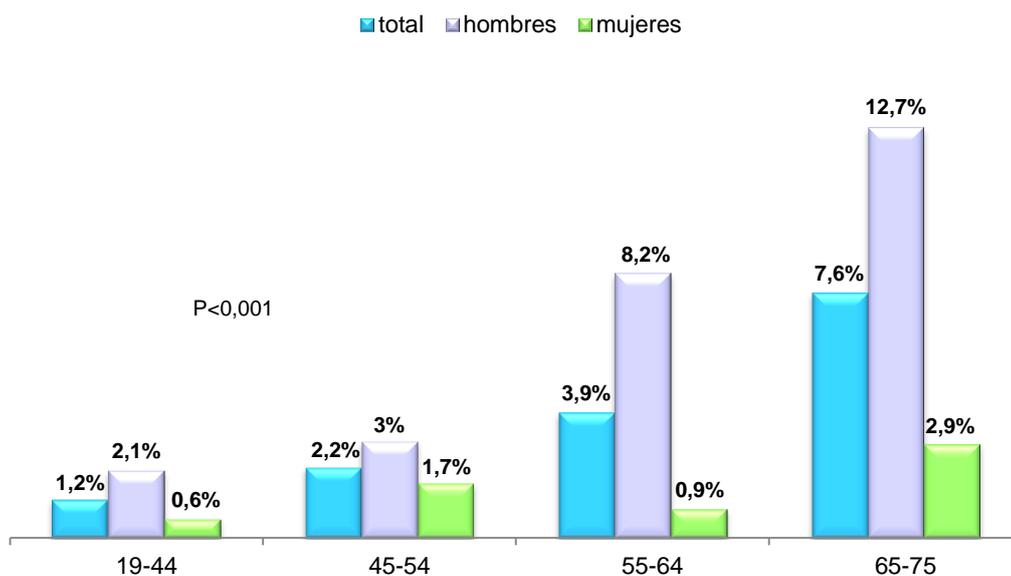


Figura 40. Prevalencia de ER inicial por categorías de edad y género.

2.3.3. Hábitos tóxicos.

2.3.3.1. Tabaco.

El consumo de tabaco se presentó en 657 individuos (23%), 833 eran exfumadores (29,1%) y 1367 individuos (47,8%) declararon no haber fumado nunca.

En relación a la ER inicial se observó que 28 individuos (2%) que no habían fumado nunca, 55 individuos (6,6%) entre los exfumadores y 24 individuos (3,7%) entre los fumadores activos presentaron ER inicial ($p < 0,001$) (figura 41).

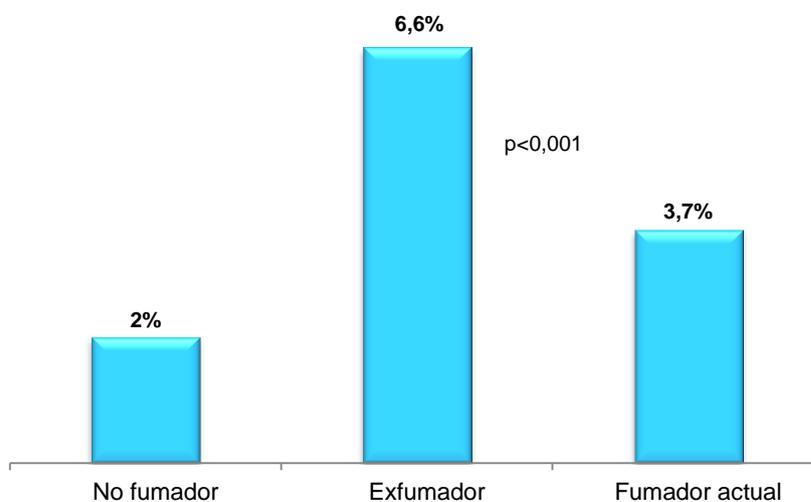


Figura 41. Prevalencia de ER inicial según el consumo de tabaco.

2.3.3.2. Alcohol.

Del total de la muestra 1434 individuos (50%) declararon no consumir alcohol, 1168 individuos (40,7%) eran bebedores moderados y 266 (9,2%) declararon un consumo de riesgo (>21 UBE/semana en hombres y >14 UBE/semana en mujeres).

En relación a la ER inicial se observó que 42 individuos (2,9%) entre los no bebedores y 45 individuos (3,9%) entre los bebedores moderados presentaron ER inicial. Entre los bebedores de riesgo (22 individuos) esta prevalencia aumentó hasta el 8,3% ($p<0.001$) (figura 42).

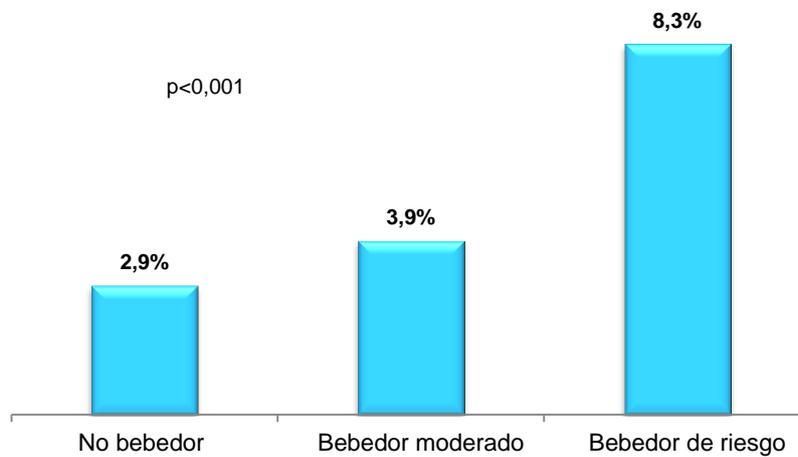


Figura 42. Prevalencia de ER inicial según consumo de alcohol.

2.3.4. Índice de masa corporal.

En relación al IMC la distribución en la muestra fue la siguiente: 921 individuos (32,2%) presentaron obesidad, 1191 individuos (41,6%) sobrepeso y 750 individuos (26,2%) normopeso. De los individuos con obesidad, 62 (6,7%) presentaron ER inicial. Entre los individuos con sobrepeso la ER inicial se observó en 38 sujetos (3,2%) y solo estuvo presente en 9 individuos con normopeso (1,2%) (Figura 43).

La prevalencia de obesidad en la población con ER inicial (109) fue del 56% y la de sobrepeso del 34,8% ($p < 0,001$) (figura 44).

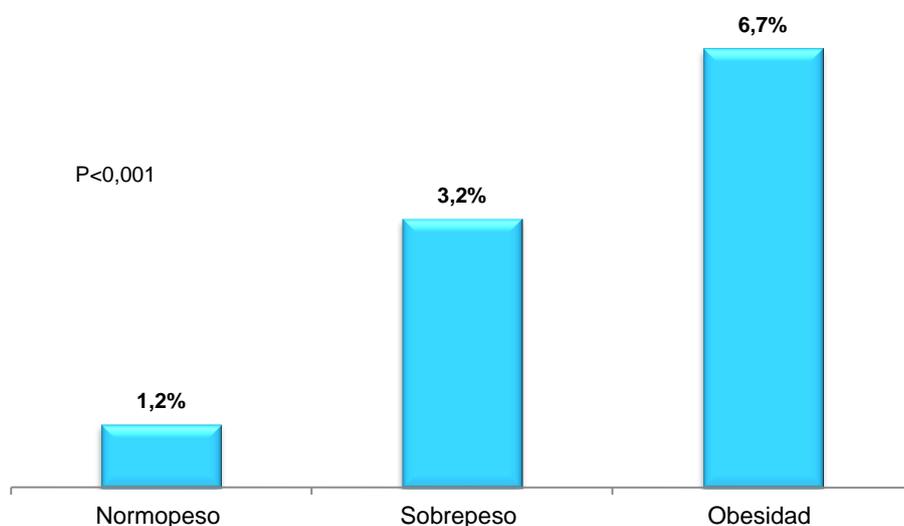


Figura 43. Prevalencia de ER inicial según el IMC.

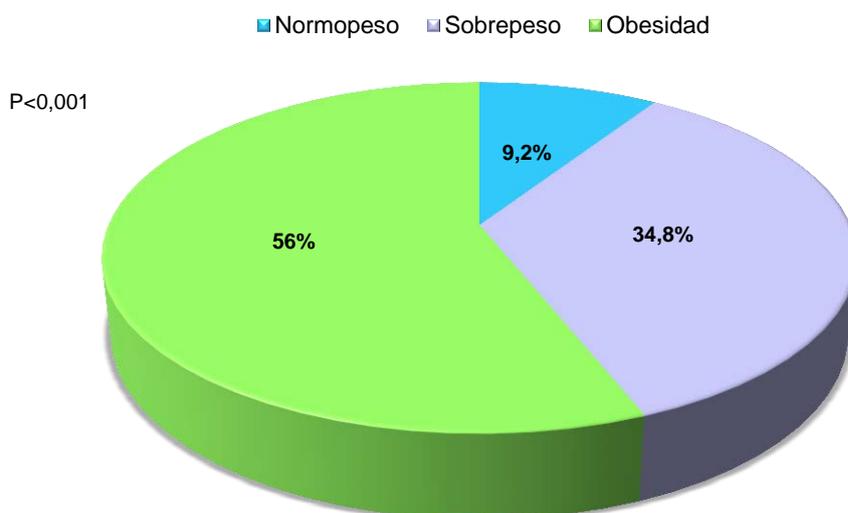


Figura 44. Distribución del IMC en la población afectada de ER inicial.

2.3.5. Diabetes.

Dado el importante factor de riesgo de la DM2 para el desarrollo de ERC se realizó un análisis específico de esta variable en la población de estudio. La fuente para el diagnóstico fue mediante la historia clínica o bien por la anamnesis realizada al individuo durante la entrevista clínica. 305 individuos (10,6%) presentaron DM2 y 352 prediabetes (19,8%).

De la población afecta de DM2, 47 individuos (15,4%) presentaron ER inicial ($p < 0.001$) y de los individuos con prediabetes, 21 casos presentaron ER inicial (6%) ($p < 0.001$) (figura 45).

Al analizar la población con ER inicial (109), el 43,1% presentaban DM2 y el 53,8% prediabetes ($p < 0.001$) (figura 46).

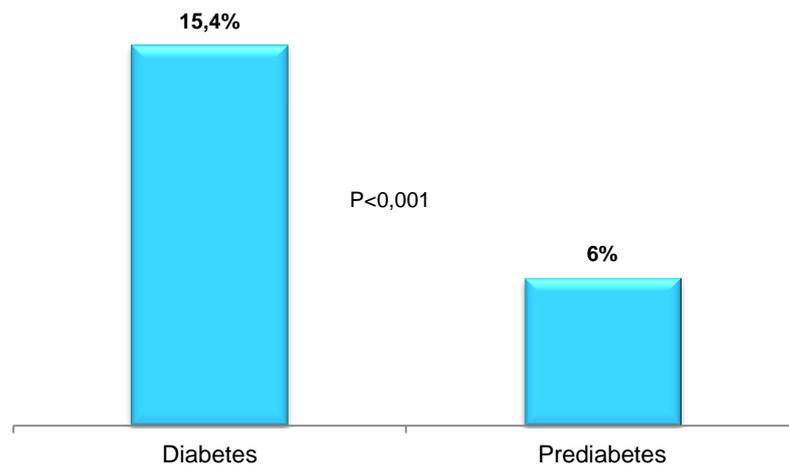


Figura 45. Prevalencia de ER inicial en la población con diabetes y prediabetes.

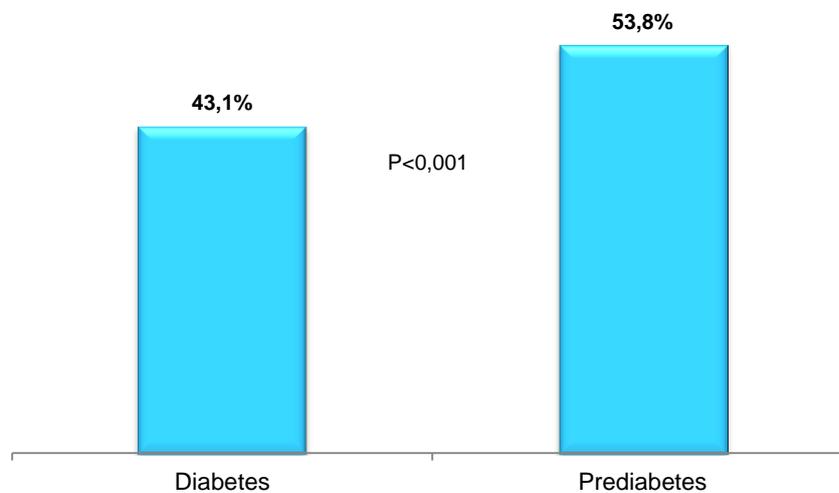


Figura 46. Prevalencia de diabetes y prediabetes en población con ER inicial.

2.3.6. Hipertensión.

Al igual que en la DM2, se hizo un análisis de los individuos que presentaron un diagnóstico previo de HTA por historia clínica o por anamnesis. 778 individuos (27,1%) eran hipertensos. La ER inicial se presentó en 65 (8,4%).

De los 109 individuos con ER inicial la presencia de HTA se observó en el 59,6% de los casos (figura 47).

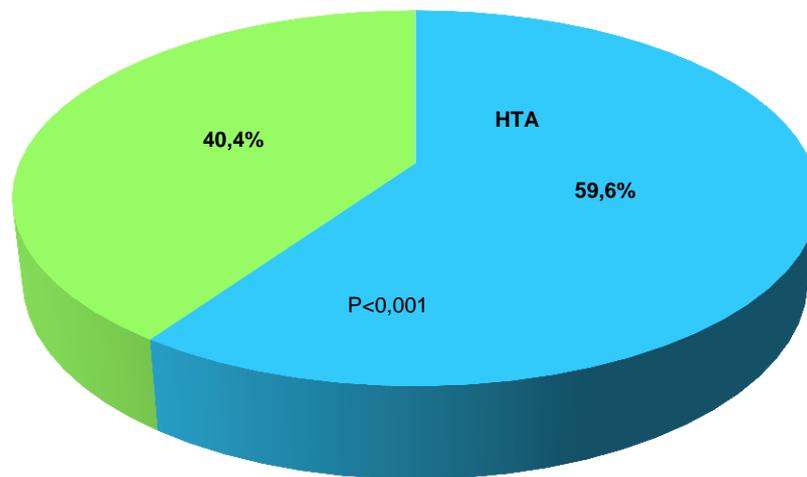


Figura 47. Prevalencia de HTA en población con ER inicial.

En la tabla 28 se resume la prevalencia de ER inicial según los principales factores asociados en la población mediante el análisis univariante.

Tabla 28. Prevalencia de ER inicial según los factores asociados.

	ER inicial						p
	No		Sí		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							<0.001
Hombre	1137	93,0%	85	7,0%	1222	43%	
Mujer	1625	98,5%	24	1,5%	1649	57%	
Edad							<0.001
19-44	562	98,8%	7	1,2%	569	19,9%	
45-54	674	97,8%	15	2,2%	689	24,1%	
55-64	928	96,1%	38	3,9%	966	33,8%	
65-75	598	92,4%	49	7,6%	647	22,6%	
Media, DE	55	12	61	9	55	12	<0.001
Tabaquismo							<0.001
No fumador	1339	98,0%	28	2,0%	1367	47,8%	
Exfumador	778	93,4%	55	6,6%	833	29,1%	
Fumador actual	633	96,3%	24	3,7%	657	23,0%	
Alcohol							<0.001
No bebedor	1392	97,1%	42	2,9%	1434	50,0%	
Bebedor moderado	1123	96,1%	45	3,9%	1168	40,7%	
Bebedor de riesgo	244	91,7%	22	8,3%	266	9,2%	
Obesidad							<0.001
Normopeso (<25 Kg/m ²)	741	98,8%	9	1,2%	750	26,1%	
Sobrepeso (25-30 Kg/m ²)	1153	96,8%	38	3,2%	1191	41,4%	
Obesidad (≥30 Kg/m ²)	859	93,3%	62	6,7%	921	32,0%	
Diabetes							<0.001
No	2504	97,6%	62	2,4%	2566	89,4%	
Sí	258	84,6%	47	15,4%	305	10,6%	
Prediabetes							<0.001
No	1406	98,7%	18	1,3%	1424	80,2%	
Sí	331	94,0%	21	6,0%	352	19,8%	
Hipertensión arterial							<0.001
No	2049	97,9%	44	2,1%	2093	72,9%	
Sí	713	91,6%	65	8,4%	778	27,1%	

2.3.7. Factores más prevalentes asociados a la enfermedad renal inicial.

La figura 48 resume los factores más prevalentes asociados a la población con ER inicial en el presente estudio. La HTA, la obesidad y la prediabetes estaban presentes en más del 50% de la población con ER inicial (p<0,001).

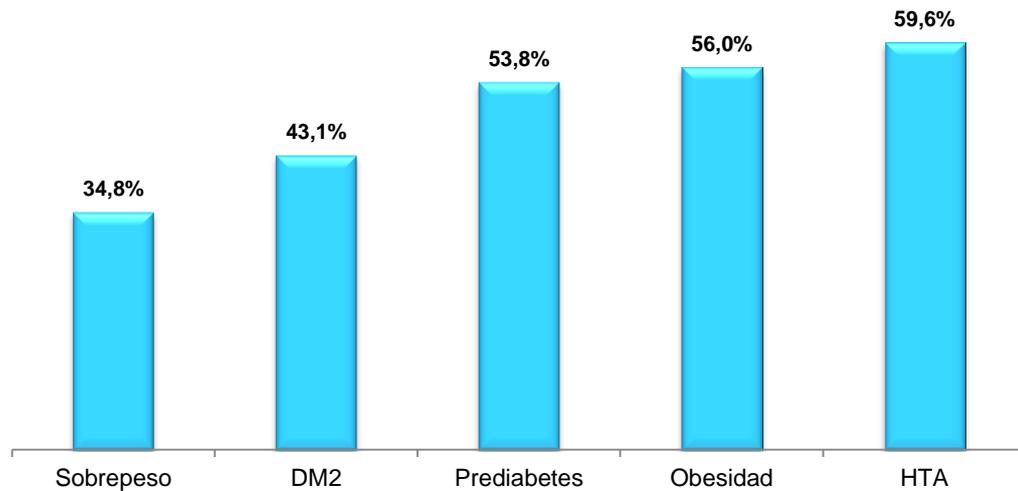


Figura 48. Factores más prevalentes asociados a la ER inicial.

2.4. FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD RENAL INICIAL.

En la tabla 29 se muestran los factores de riesgo asociados a la ER inicial según el modelo multivariante. Se observó que el género masculino con OR 2,95 (IC95% 1,75-4,97), el HGNA OR 2,82 (IC95% 1,76-4,54), la presión arterial OR 2,26 (IC95% 1,40-3,66), la glucemia OR 1,78 (IC95% 1,16-2,74), el tabaco OR 1,64 (IC95% 1,0-2,67) y la edad con OR 1,04 (IC95% 1,02-1,07) fueron las variables que se asociaron de manera significativa con la ER inicial.

Tabla 29. Factores de riesgo de la ER inicial.

	OR	IC95%	p
Edad (x año)	1,04	1,02 1,07	0,001
Hombre	2,95	1,75 4,97	0,000
Glucemia \geq 100 mg/dL	1,78	1,16 2,74	0,008
Presión arterial \geq 130/85 mmHg	2,26	1,40 3,66	0,001
Fumador	1,64	1,00 2,67	0,049
HGNA	2,82	1,76 4,54	0,000

El resto de variables analizadas (obesidad abdominal, transaminasas $>$ 40U/L, obesidad, HDL, triglicéridos y elastografía hepática) no obtuvieron significación estadística, al introducir en el modelo el HGNA, puesto que éste último puede explicar la variabilidad de los componentes hepáticos y lipídicos. Asimismo, el consumo de alcohol no fue un factor de riesgo significativo en el modelo si se introduce el género en el mismo.

3. ENFERMEDAD RENAL INICIAL, SÍNDROME METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

En la tabla 30 se expone la prevalencia de ER inicial relacionada con el SM, los componentes de SM y la escala REGICOR en el análisis univariante y que se explican más específicamente en los siguientes subapartados.

Tabla 30. Prevalencia de ER inicial según la presencia de SM, componentes de SM y el RCV.

	ER inicial						p
	No		Sí		Total		
	n	%	n	%	n	%	
SM							<0.001
No	1983	97,8%	44	2,2%	2027	776,6%	
Sí	747	92,1%	64	7,9%	811	310,7%	
SM premórbido							<0.001
No	1866	98,5%	29	1,5%	1895	726,1%	
Sí	534	94,7%	30	5,3%	564	216,1%	
Obesidad abdominal							0,001
No	1373	97,4%	36	2,6%	1409	49,5%	
Sí	1368	95,1%	71	4,9%	1439	50,5%	
PA\geq130/85 mmHg							<0.001
No	1548	98,3%	26	1,7%	1574	55,0%	
Sí	1205	93,6%	83	6,4%	1288	45,0%	
Glucemia\geq100 mg/dl							<0.001
No	1776	98,0%	37	2,0%	1813	63,7%	
Sí	963	93,0%	72	7,0%	1035	36,3%	
HDL<40/50 mg/dl H/M							0,086
No	2184	96,5%	80	3,5%	2264	79,9%	
Sí	542	94,9%	29	5,1%	571	20,1%	
Triglicéridos\geq150 mg/dl							<0.001
No	2076	97,1%	61	2,9%	2137	75,3%	
Sí	653	93,2%	48	6,8%	701	24,7%	
REGICOR (media, DE)	4,6	3,7	10,0	6,2	4,8	3,9	<0.001
<5	1685	99,0%	17	1,0%	1702	60,4%	<0.001
5-10	832	94,9%	45	5,1%	877	31,1%	
>10	194	81,2%	45	18,8%	239	8,5%	

3.1. SÍNDROME METABÓLICO.

La presencia de SM se observó en 811 individuos (28,6%). En el análisis por género, 385 hombres (32% de los hombres) y 426 mujeres (26% de las mujeres) cumplieron criterios de SM. El SM premórbido, aquellos casos con criterios de SM pero sin presencia de DM2 ni ECV establecida en cualquiera de sus formas, se dio en 564 individuos (19,9%).

De la población con criterios de SM, 64 individuos (7,9%) presentaron ER inicial frente a 44 (2,2%) con ER inicial sin criterios de SM ($p<0,001$). En el subanálisis por género se observó que 47 hombres (12%) y 17 mujeres (4%) con criterios de SM presentaron ER

inicial ($p < 0.001$). Entre los individuos con SM premórbido, 30 (5,3%) presentaron ER inicial frente a los 29 con ER inicial sin SM premórbido ($p < 0.001$) (figura 49). De la población con ER inicial, el 59% presentaba SM y el 50,84% SM premórbido (figura 50).

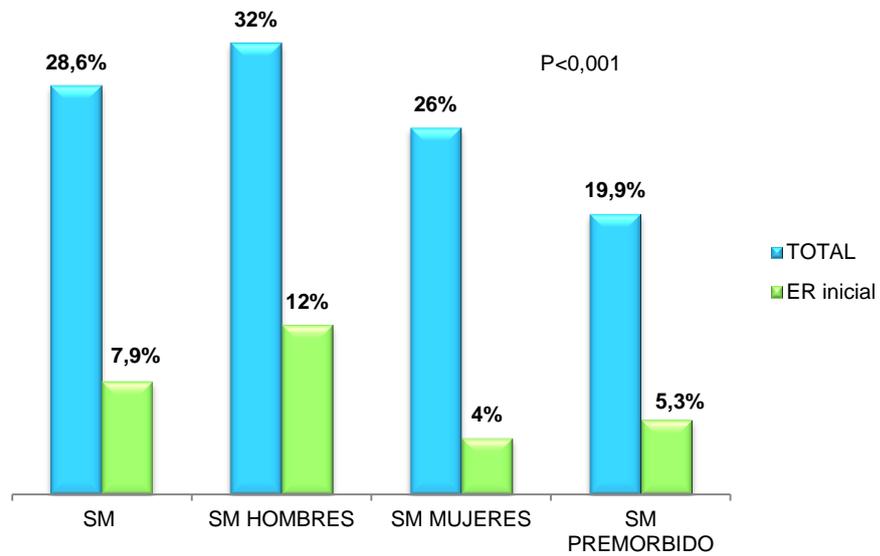


Figura 49. Prevalencia de ER inicial en población con SM y SM premórbido.

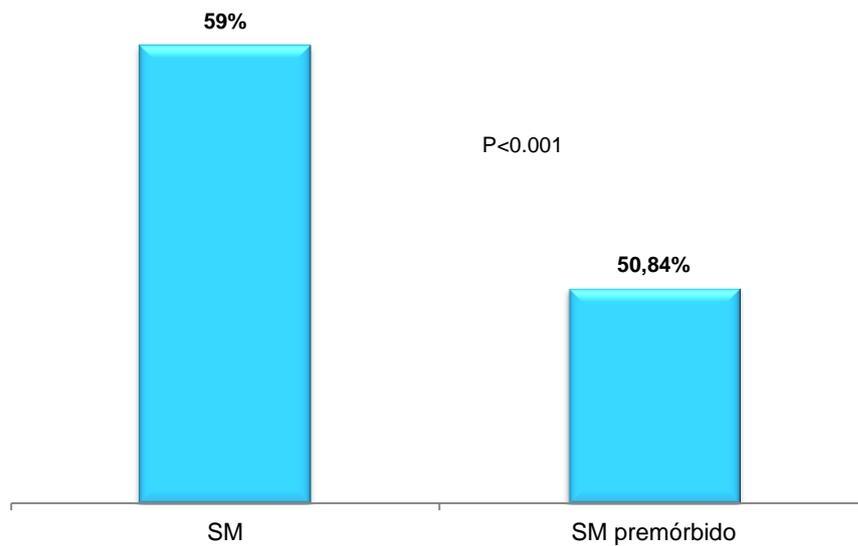


Figura 50. Prevalencia de SM y SM premórbido en población con ER inicial

3.2. RELACIÓN CON LOS DIFERENTES COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO.

3.2.1. Perímetro abdominal.

Se observaron 1439 individuos (50%) con obesidad abdominal, de los que 71 (4,9%) presentaron ER inicial de manera concomitante frente a los 36 (2,6%) con ER inicial sin obesidad abdominal ($p<0,001$) (figura 51).

3.2.2. Presión arterial.

De los 1288 individuos (45%) que presentaron unas cifras de presión arterial $\geq 130/85$ mmHg, se observó que 83 individuos (6,4%) presentaron ER inicial frente a los 26 (1,7%) con ER inicial y cifras de presión arterial $< 130/85$ mmHg ($p<0,001$) (figura 51).

3.2.3. Glucemia.

Un total de 1035 individuos (36,3%) presentaron una glucemia basal ≥ 100 mg/dl. En 72 (7%) se observó ER inicial concomitante frente a los 37 (2%) que presentaron ER inicial con glucemia < 100 mg/dl ($p<0,001$) (figuras 51).

3.2.4. HDL.

De los 571 individuos (20,1%) que presentaron un bajo nivel de HDL (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres), en 29 (5,1%) se observó ER inicial frente a los 80 individuos (3,5%) con ER inicial y valores superiores de HDL. En este caso la relación no fue estadísticamente significativa ($p=0,086$) (figura 51).

3.2.5. Hipertrigliceridemia.

701 individuos (24,7%) presentaron hipertrigliceridemia (nivel de triglicéridos ≥ 150 mg/dl), de los que 48 (6,8%) tuvieron de manera concomitante ER inicial frente a los 61 individuos (2,9%) con ER inicial y valor de triglicéridos < 150 mg/dl ($p<0,001$) (figura 51).

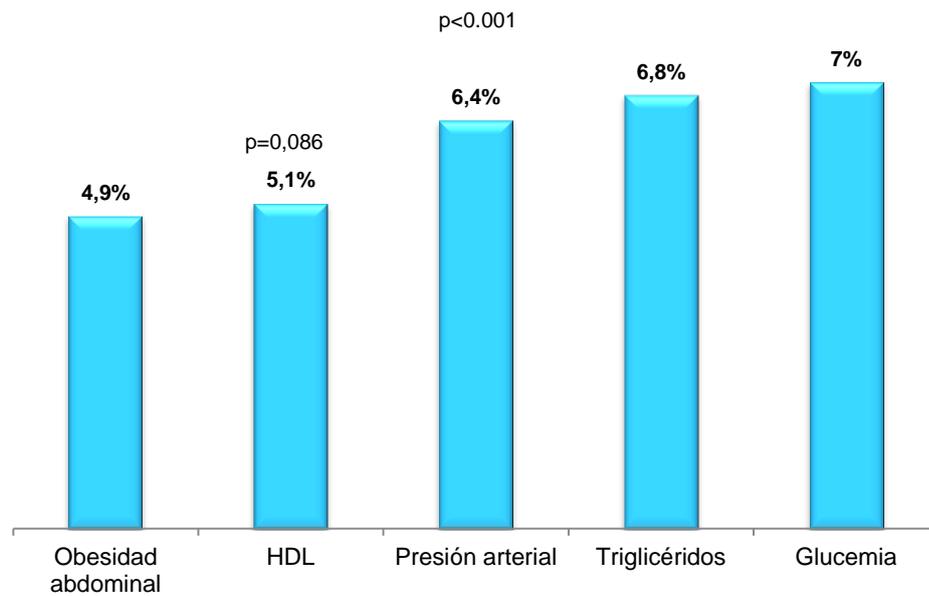


Figura 51. Prevalencia de ER inicial según los componentes de SM.

3.3. PREVALENCIA DE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LA ENFERMEDAD RENAL INICIAL.

Tras valorar la prevalencia de la ER inicial en cada uno de los componentes del SM de manera individual, se realizó un análisis de la prevalencia de cada uno de ellos en la población afectada de ER inicial. Se observó obesidad abdominal en el 66% de los casos, un valor de presión arterial $\geq 130/85$ mmHg en el 76,14% de los individuos, la glucemia basal ≥ 100 mg/dl en el 66% de los casos, un bajo nivel de HDL se presentó en el 26,6% y un nivel de triglicéridos < 150 mg/dl se observó en el 44% de la población con ER inicial (figura 52). Los resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$) excepto en el caso de la HDL ($p = 0,086$).

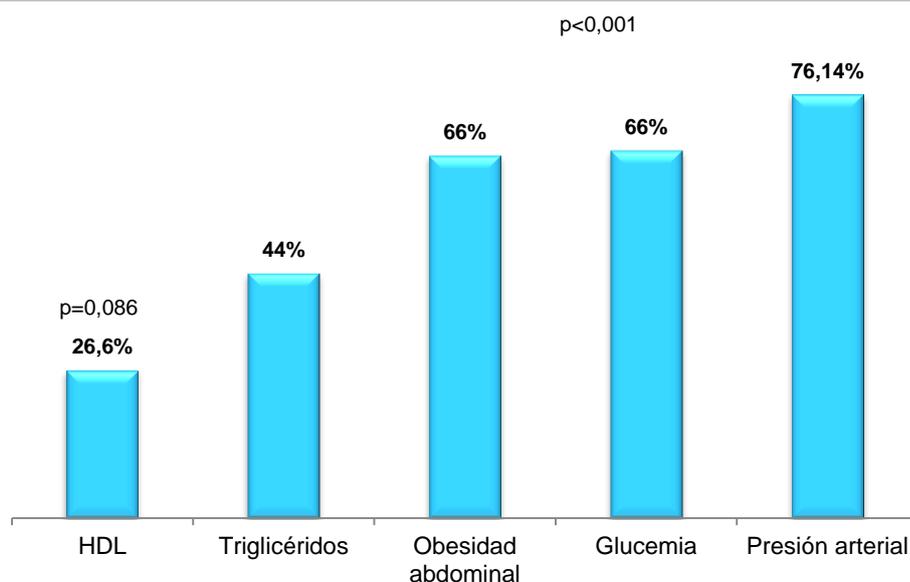


Figura 52. Prevalencia de los componentes del SM en la población con ER inicial.

3.4. EFECTO DEL SÍNDROME METABÓLICO Y SUS COMPONENTES SOBRE LA ENFERMEDAD RENAL INICIAL.

Se realizó un análisis de la ER inicial como variable continua (valores numéricos de ACR) para identificar la relación que se establecía con el SM y sus componentes. Se observó una asociación positiva y exponencial de la ACR con el SM con una $\beta = 0,58$ (IC95% 0,47-0,68; $p < 0,000$). Esta misma relación también se dio con los diferentes componentes del SM de manera individual, de manera que la obesidad abdominal presentó una $\beta = 0,13$ (IC 95% 0,03-0,23; $p = 0,008$), la glicemia $\beta = 0,29$ (IC95% 0,18-0,39; $p < 0,000$), el bajo nivel de HDL $\beta = 0,07$ (IC95% -0,06-0,19; $p = 0,277$), la hipertrigliceridemia $\beta = 0,13$ (IC95% 0,01-0,19; $p = 0,030$) y la presión arterial presentó una $\beta = 0,37$ (IC 95% 0,27-0,47; $p < 0,000$). Como se puede observar en la tabla 31, la asociación fue estadísticamente significativa con todos ellos excepto con el nivel de HDL.

Tabla 31. Relación de la ER inicial (variable continua) con SM y sus componentes.

Relación albúmina/creatinina (en ln2) con SM y sus componentes				
	β	IC95%		p
SM	0,58	0,47	0,68	0,000
Obesidad abdominal	0,13	0,03	0,23	0,008
Glicemia ≥ 100 mg/dL	0,29	0,18	0,39	0,000
HDL < 40 mg/dL, < 50 mg/dL)	0,07	-0,06	0,19	0,277
Triglicéridos ≥ 150 mg/dL	0,13	0,01	0,25	0,030
Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg	0,37	0,27	0,47	0,000

Con los resultados de la anterior tabla se puede calcular el incremento que experimentó la ACR en función de si estuvo presente o no el SM y sus componentes como factores de riesgo. A modo de ejemplo, un valor de ACR de 8 mg/g en un individuo sin SM, media observada en la población de estudio, aumentó hasta 12 mg/g si el mismo individuo era diagnosticado de SM, es decir, un aumento crudo de 4 mg/g. Un valor de ACR de 17mg/g, valor límite de normalidad para hombres en este estudio, la presencia de SM hizo que la ACR aumentase hasta 25,4 mg/g (aumento crudo de 8,4 mg/g). Para un valor de 25 mg/g, límite de normalidad establecido para las mujeres, se produjo un aumento hasta 37,4 mg/g (aumento crudo de 12,4 mg/g). Por último, el valor de ACR de 30 mg/g en un individuo sin SM (valor establecido como límite por la mayoría de guías), aumentó hasta 44,8 mg/g si el individuo presentaba SM (aumento crudo de 14,8 mg/g). Este mismo efecto se pudo observar para el resto de componentes del SM (figura 53 y tabla 32).

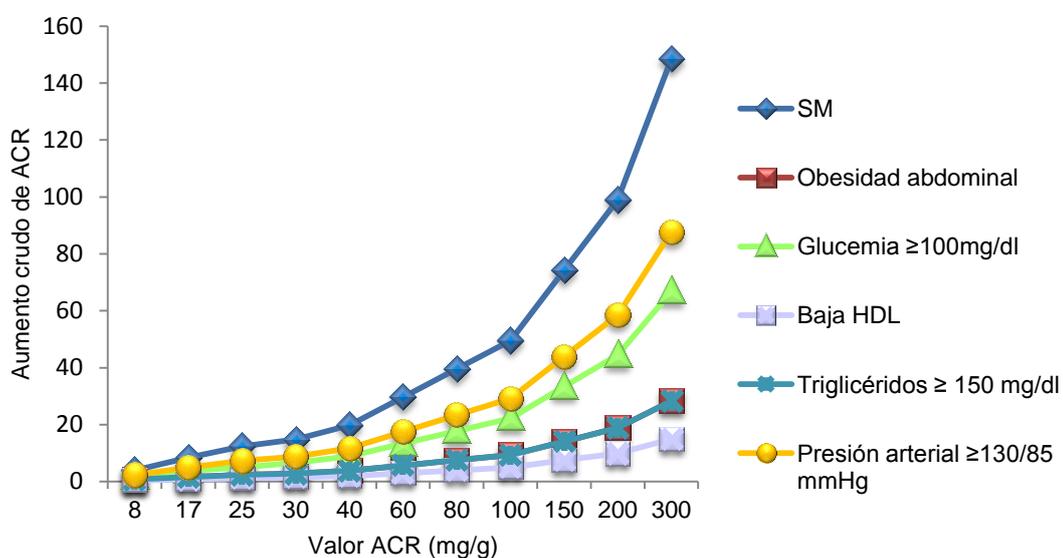


Figura 53. Efecto del SM y sus componentes sobre el valor de ACR.

Tabla 32. Valor cuantitativo que adopta la variable ACR según la presencia de SM así como sus diferentes componentes.

Valor ACR ¹	SM	Obesidad abdominal ²	Glicemia \geq 100 ³	Baja HDL ⁴	TG \geq 150 ³	PA \geq 130/85
8 mg/g	12	8,8	9,80	8,4	8,8	10,3
17 mg/g	25,4	18,6	20,8	17,8	18,6	22
25 mg/g	37,4	27,4	30,6	26,2	27,4	32,3
30 mg/g	44,8	32,8	36,7	31,5	32,8	38,8
60 mg/g	89,7	65,7	73,4	63	65,7	77,5
100 mg/g	149,5	109,4	122,3	105	109,4	129,2
150 mg/g	224,2	164,1	183,4	157,5	164,1	193,9
200 mg/g	299	218,9	244,5	209,9	218,9	258,5
300 mg/g	448,5	328,3	366,8	314,9	328,3	387,7
β	0,58	0,13	0,29	0,07	0,13	0,37

1. Todos los valores numéricos corresponden a mg/g excepto en la última fila el valor de β . 2. Obesidad abdominal corresponde a un perímetro abdominal \geq 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres. 3. Unidades expresadas en mg/dL. 4. Baja HDL se refiere a valores $<$ 40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres.

Como se puede observar el principal factor que influyó sobre el valor de ACR fue el SM en su conjunto, seguido por la presión arterial y la glucemia.

3.5. ASOCIACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD RENAL INICIAL Y LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO. MODELO MULTIVARIANTE.

El análisis de la relación entre la ER inicial y los diferentes componentes del SM mediante el modelo multivariante observó que la edad, el género y cada uno de los componentes, presentó una asociación estadísticamente significativa excepto la HDL y la hipertrigliceridemia. El factor de riesgo más importante fue el género masculino con una OR 3,49 (IC95% 2,03-6,01). El componente del SM con mayor riesgo fue la presión arterial con una OR 2,25 (IC95% 1,39-3,66), seguida por la glucemia OR 1,71 (IC95% 1,10-2,65) y la obesidad abdominal OR 1,70 (IC95% 1,09-2,66). La edad presentó una OR 1,04 (IC95% 1,02-1,07) por año, la HDL baja OR 1,30 (IC95% 0,80-2,13) y la hipertrigliceridemia OR 1,36 (IC95% 0,87-2,12).

En el modelo tanto los fumadores como los exfumadores presentaban la misma OR que fue de 1,66 (IC95% 1,01-2,74) (tabla 33).

Tabla 33. Relación de la ER inicial con los diferentes componentes de SM. Modelo ajustado por edad, género y DM.

	OR	IC95%	p
Edad (x año)	1,04	1,02 1,07	0,001
Hombre	3,49	2,03 6,01	0,000
Transaminasas >40 U/L	1,45	0,94 2,23	0,095
Obesidad abdominal*	1,70	1,09 2,66	0,019
Glucemia \geq 100 mg/dL	1,71	1,10 2,65	0,017
HDL <40 mg/dL hombre, <50 mg/dL mujer	1,30	0,80 2,13	0,286
Triglicéridos \geq 150 mg/dL	1,36	0,87 2,12	0,173
Presión arterial \geq 130/85	2,25	1,39 3,66	0,001
Fumador	1,66	1,01 2,74	0,047

3.6. ENFERMEDAD RENAL INICIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

Se realizó una estimación del riesgo cardiovascular en la población de estudio mediante la escala REGICOR por ser la más ampliamente utilizada en nuestro medio. Un total de 239 individuos (8,5%) presentaron una puntuación superior a 10 en la escala REGICOR, 877 (31,1%) presentaron una puntuación entre 5 y 10 y 1702 individuos (60,4%) obtuvieron una puntuación inferior a 5. De los individuos con REGICOR superior a 10, 45 (18,8%) presentaron de manera concomitante ER inicial, de los que puntuaron entre 5 y 10, 45 (5,1%) presentaron ER inicial y de los que tuvieron un REGICOR inferior a 5, 17 (1%) presentaban ER inicial ($p < 0.001$) (figura 54).

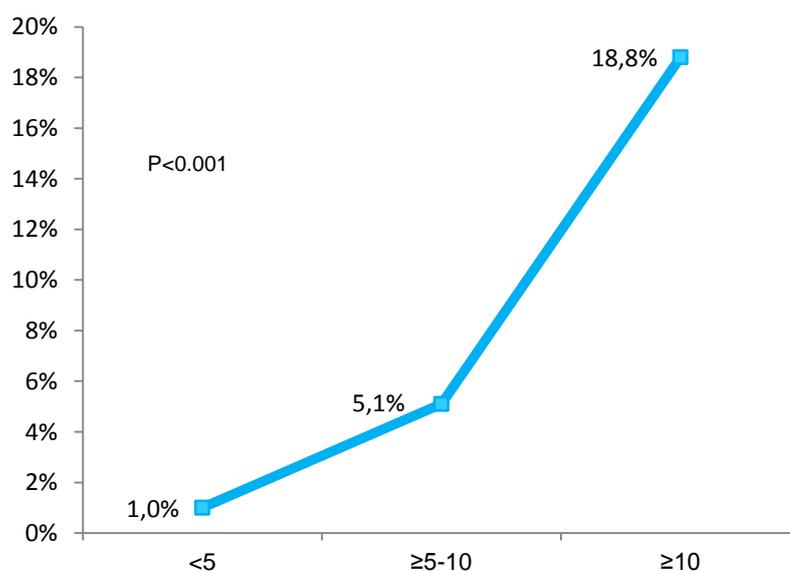


Figura 54. Prevalencia de ER inicial según los valores de REGICOR.

La puntuación media de REGICOR fue de 10 entre la población con ER inicial frente a una puntuación media de 4,6 entre la población sin ER inicial ($p < 0,001$) y en el modelo ajustado por edad, género, tabaco y DM2, la presencia de ER inicial aumenta la puntuación de REGICOR en 1,85 puntos (IC95% 1,35-2,34).

En la figura 55 se puede observar la distribución de REGICOR en la población con ER inicial. El 42% presentó un riesgo cardiovascular alto (puntuación \geq a 10), el 42% presentó un riesgo intermedio (puntuación entre 5-10) y solo el 15,9% presentó un REGICOR de bajo riesgo (< 5 puntos) ($p < 0,001$).

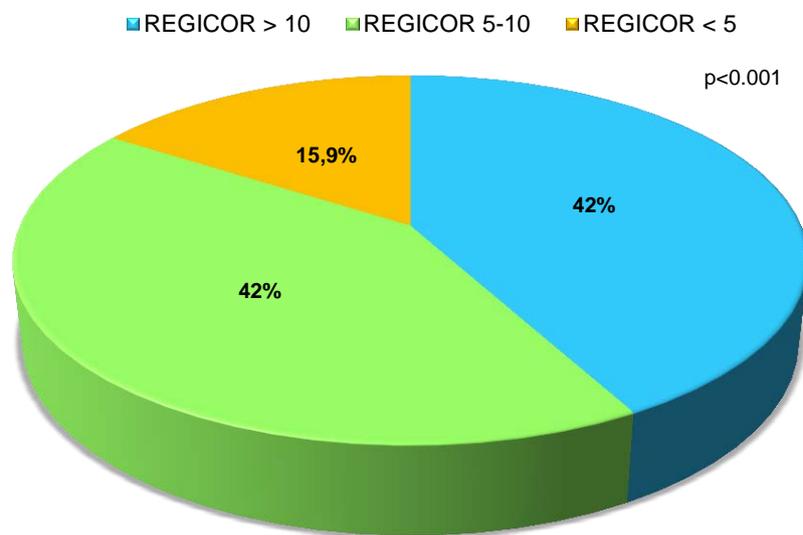


Figura 55. Distribución del REGICOR en población con ER inicial.

4. ENFERMEDAD RENAL INICIAL E HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.

El diagnóstico de HGNA se efectuó mediante la práctica de una ecografía hepática, por una histología compatible en la biopsia, un valor de índice FLI superior o igual a 60 o por el diagnóstico previo de esteatosis en la historia clínica del individuo.

Un total de 1139 individuos presentaron HGNA, lo que corresponde a un 39,7% de la muestra, El diagnóstico se realizó en 519 mujeres (31%) y 620 hombres (51%). La presencia de ER inicial concomitante se observó en 84 casos (7,4%), siendo la relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Por género se observó que 18 mujeres (3%) y 66 hombres (11%) con HGNA presentaban ER inicial ($p < 0,001$) (figura 56).

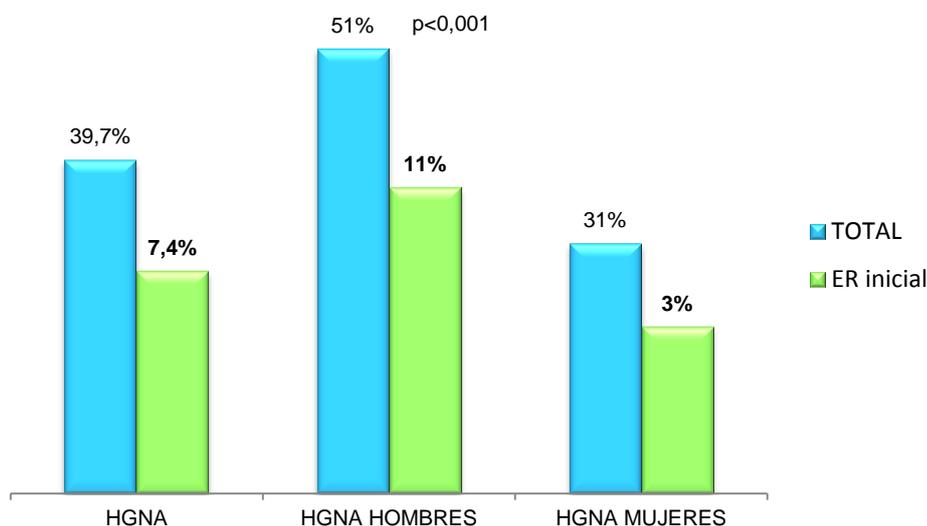


Figura 56. Prevalencia de ER inicial en población con HGNA.

Al analizar la población con ER inicial, el 77% de los individuos presentaron HGNA. Por género se observó que el 75% de las mujeres y el 77,6% de los hombres con ER inicial presentaron HGNA ($p < 0,001$) (figura 57).

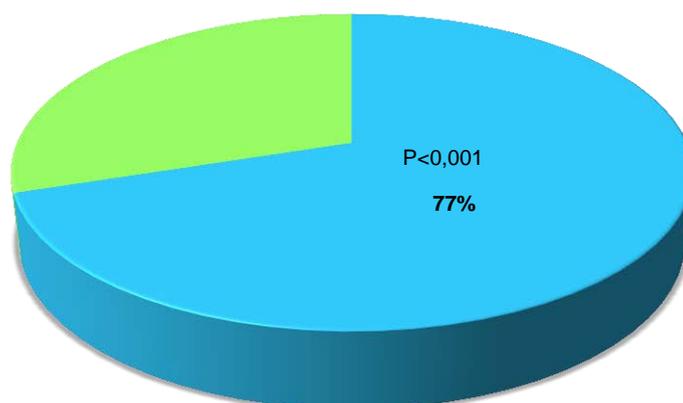


Figura 57. Prevalencia de HGNA en la población con ER inicial.

4.1. FATTY LIVER INDEX.

El índice FLI se pudo calcular en 2793 individuos. En el resto no fue posible por falta de alguno de los parámetros necesarios para su cálculo. En 915 individuos (32,5%) se observó un índice FLI inferior a 30, en 809 (28,7%) se observó un FLI entre 30 y 60 y en 1069 individuos (37,9%) el FLI fue superior o igual a 60. La presencia de ER inicial entre los individuos en los que se pudo calcular el índice se distribuyó de la siguiente manera: 12 individuos (1,3%) con FLI < 30, 14 individuos (1,7%) con FLI 30- 60 y 80 individuos (7,5%) con FLI \geq 60 presentaron ER inicial ($p<0.001$) (figura 58). El 75,47% de los sujetos con ER inicial tenían un FLI \geq 60 (figura 59).

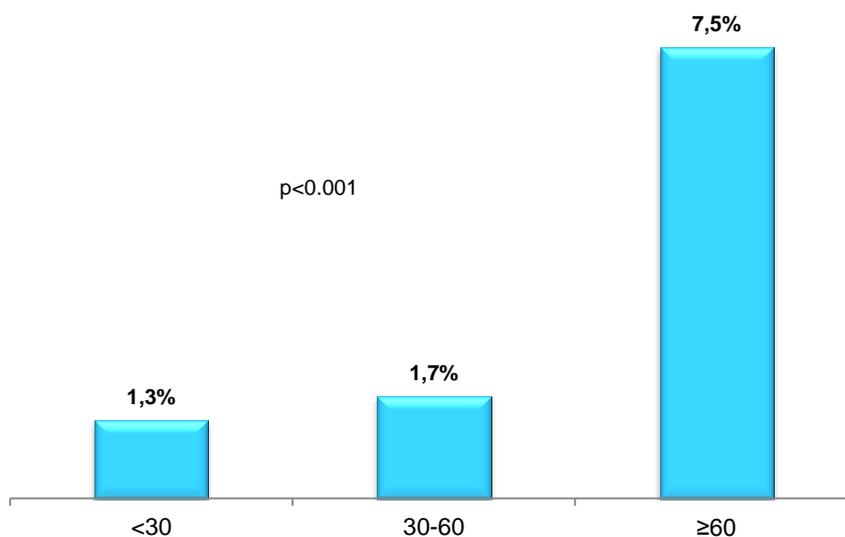


Figura 58. Prevalencia de la ER inicial según el FLI.

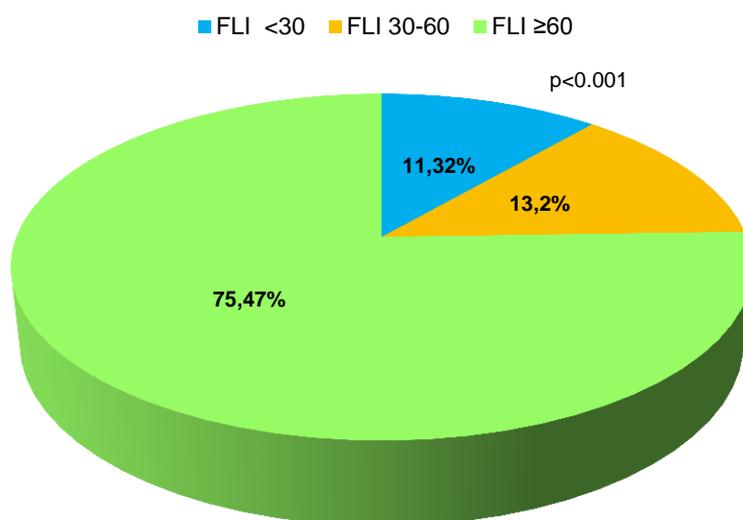


Figura 59. Distribución del FLI en la población con de ER inicial.

4.2. ECOGRAFÍA HEPÁTICA.

A aquellos individuos que rechazaron la realización de la biopsia hepática, o no presentaron indicación para hacerla pero fue detectada una alteración de los parámetros analíticos, se les ofreció un estudio mediante ecografía hepática. Se realizaron un total de 342 ecografías, de las que 222 (63%) fueron compatibles con esteatosis hepática, con un aumento de birrefringencia que iba desde leve a moderada, y 118 (33%) fueron normales. El 4% de las ecografías presentaron una alteración de la ecoestructura compatible con una hepatopatía evolucionada (figura 60).

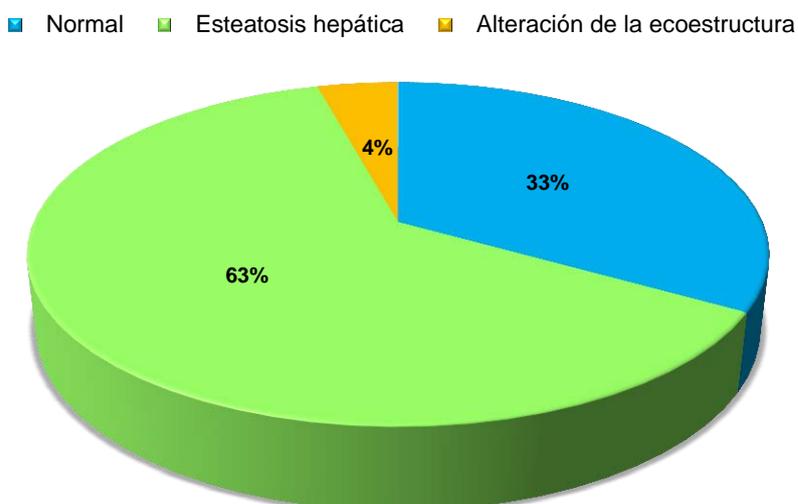


Figura 60. Resultado de las ecografías.

4.3. ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD RENAL INICIAL, SÍNDROME METABÓLICO E HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO. MODELO MULTIVARIANTE.

Del total de la población de estudio (2871) se observó que 622 individuos (21,66%) presentaron SM e HGNA de manera concomitante. De estos, 60 (10%) presentaron también ER inicial, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (figura 61).

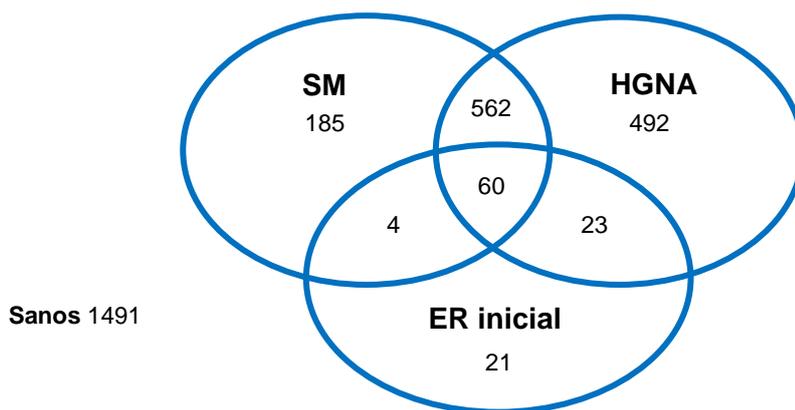


Figura 61. Distribución de las diferentes entidades en la población.

En el modelo de regresión ajustado por edad y género y considerando la ER inicial como variable dependiente, se observó una OR de 3,1 (IC 95% 2,1-4,6) con el SM y de 3,7 con el HGNA (IC95% 2,3-5,8) (tabla xxxx). Cuando el mismo modelo de regresión fue ajustado por edad, género, SM e HGNA, la OR observada fue de 2,1 (IC 95% 1,3-3,2) con el SM y de 2,5 con el HGNA (IC 95% 1,5-4,2) (tabla 34).

Tabla 34. Relación ER inicial, SM e HGNA. Modelo multivariante.

	Modelo ajustado por edad y género			Modelo ajustado por edad, género, SM e HGNA		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
SM	3,1	2,1 4,6	0,000	2,1	1,3 3,2	0,001
HGNA	3,7	2,3 5,8	0,000	2,5	1,5 4,2	0,000

En los dos modelos la edad presentó una OR 1,06 por año de edad y el género una OR: 4,6 para los hombres, con una $p < 0,001$ en ambos casos.

Al sustituir en el modelo el SM por sus componentes individualmente, añadir las transaminasas >40 U/L y ajustar por edad, género y DM2, se observó que la asociación con HGNA fue ligeramente inferior (OR 2,27; IC 95% 1,23-4,19). Asimismo, el riesgo de

ER inicial con cada uno de los componentes del SM de manera individual fue menor que para el SM en su conjunto. La presión arterial con OR 2,18 (IC95% 1,35-3,55) y la glucemia con OR 1,66 (IC95% 1,07-2,57) fueron los componentes asociados con mayor riesgo para ER inicial. Con el resto de componentes de SM, así como con el valor de transaminasas, aunque hubo una relación de riesgo con OR superior a 1 en todos los casos, ésta no fue estadísticamente significativa. El género masculino multiplicó por tres el riesgo de ER inicial (tabla 35).

Tabla 35. Relación de la ER inicial con los componentes de SM e HGNA. Modelo multivariante.

	OR	IC95%		p
Edad (por año)	1,04	1,02	1,07	0,001
Hombre	3,01	1,74	5,23	0,000
Transaminasas >40 U/L	1,22	0,78	1,90	0,384
Obesidad abdominal*	1,17	0,70	1,97	0,543
Glucemia ≥100mg/dl	1,66	1,07	2,57	0,024
HDL <40 mg/dL hombre, <50 mg/dL mujer	1,26	0,77	2,05	0,354
Triglicéridos ≥150mg/dl	1,15	0,73	1,82	0,544
Presión arterial ≥130/85mmHg	2,18	1,35	3,55	0,002
Fumador	1,64	0,99	2,70	0,054
HGNA	2,27	1,23	4,19	0,009

4.4. ASOCIACIÓN ENFERMEDAD RENAL INICIAL, HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y PREDIABETES.

La prediabetes se considera un factor de riesgo para el HGNA. Se analizó de manera independiente la posible asociación entre ER inicial, HGNA y prediabetes ajustando el modelo de regresión por ER inicial, prediabetes, edad y género. Se observó que tanto la ER inicial, con una OR de 3,2 (IC 95% 1,6-6,6), como la prediabetes, con una OR 1,8 (IC95% 1,3-2,6), se comportaron como factores de riesgo para HGNA (tabla 36).

Tabla 36. Asociación de HGNA con ER inicial y prediabetes. Modelo ajustado por ER inicial, prediabetes, edad y género.

	OR	IC95%		p
ER inicial	3,2	1,6	6,6	0,001
Prediabetes	1,8	1,3	2,6	0,001

Teniendo en cuenta que el índice FLI es altamente sugestivo de HGNA cuando su valor es igual o superior a 60, se hizo un análisis de la relación entre este índice como variable dependiente, la ER inicial y la prediabetes. Con la prediabetes se observó una OR 6,5 (IC95% 4,4-9,6). En la ER inicial aunque se observó una asociación de riesgo, ésta no fue significativa (OR 2,4; IC95% 0,9-6,4) (tabla 37).

Tabla 37. Asociación de FLI \geq 60 con ER inicial y prediabetes. Modelo ajustado por ER inicial, prediabetes, edad y género.

	OR*	IC95%	p
ER inicial	2,4	0,9 6,4	0,076
Prediabetes	6,5	4,4 9,6	<0.001

* FLI entre 30 y 60 excluidos.

5. ENFERMEDAD RENAL INICIAL Y FIBROSIS HEPÁTICA.

5.1. BIOPSIA HEPÁTICA.

Tal y como estaba previsto en el estudio inicial los individuos con una elastografía ≥ 6.8 kPa o bien con una ALT > 80 U/L se debían de derivar a los hospitales de referencia con la finalidad de obtener la confirmación diagnóstica, a ser posible mediante la biopsia hepática, para ver la correlación entre el resultado de la elastografía hepática y el examen histológico. En total fueron 300 los sujetos que se deberían de haber derivado a los hospitales. De estos, finalmente aceptaron proseguir el estudio a nivel hospitalario 179 sujetos. El resto, tras las explicaciones oportunas en relación a la necesidad de realizar la biopsia hepática y, después de explicar concienzudamente la técnica, desestimaron la práctica de la misma. Los 179 sujetos, que se derivaron fueron programados para la realización de la biopsia, tras las explicaciones de los especialistas y después de contestar todas las dudas que plantearon. Además, en algunos casos se completaron los estudios analíticos. A pesar de estar programados y con fecha prevista para la realización de la biopsia hepática, finalmente esta se realizó en 92 sujetos, 63 en el Hospital Germans Trias y Pujol de Badalona y 29 en el Hospital Clínic de Barcelona, representando el 31% del total de la muestra susceptible de ser biopsiada.

El resultado histológico fue el siguiente: 81 sujetos tenían un HGNA, 7 sujetos una histología compatible con hepatopatía alcohólica y 4 sujetos un hígado histológicamente normal. Resaltar que en estas dos últimas situaciones, los individuos también presentaban vacuolas de grasa.

Como se muestra en la tabla 38, 64 pacientes tenían un grado de fibrosis según la clasificación de METAVIR de F0-F1, 21 pacientes F2, 3 pacientes F3 y 4 pacientes F4. Además, se puede observar como la media de alteración de la elastografía hepática aumentaba de manera significativa con el aumento del grado de fibrosis ($p < 0.001$).

Tabla 38. Valores de la elastografía hepática según el grado de fibrosis.

Fibrosis	Elastografía hepática (kPa)					
	n	Media	DE	Min	Max	p
F0-F1	64	8,4	(1,9)	3,5	14,3	<0.001
F2	21	10,7	(1,5)	6,9	13,9	
F3	3	14,2	(1,6)	12,8	16	
F4	4	30,8	(10,8)	21,3	46,4	

En la tabla 39 se muestran los porcentajes y el número de pacientes que presentaron fibrosis según el punto de corte de la elastografía hepática. Así, según el punto de corte de 6.8 kPa se clasificaban correctamente el 32% de los pacientes (28 de 88) con fibrosis significativa (F2-F4) $p=0,719$, con el punto de corte de 7.6 kPa se clasificaban correctamente el 39% de los pacientes (27 de 70) $p=0,004$ y con el punto de corte de 8.0 kPa el 45% de los pacientes (27 de 60) $p<0.001$.

Tabla 39. Pacientes con fibrosis según los valores de corte de la elastografía.

Fibrosis	Elastografía hepática								
	6.8 kPa			7.6 kPa			8.0 kPa		
	No fibrosis	Fibrosis	p	No fibrosis	Fibrosis	p	No fibrosis	Fibrosis	p
			0,719			0,004			<0.001
F0	3 (75%)	48 (55%)		14 (64%)	37 (53%)		24 (75%)	27 (45%)	
F1	1 (25%)	12 (14%)		7 (32%)	6 (9%)		7 (22%)	6 (10%)	
F2	0 (0%)	21 (24%)		1 (5%)	20 (29%)		1 (3%)	20 (33%)	
F3-F4	0 (0%)	7 (8%)		0 (0%)	7 (10%)		0 (0%)	7 (12%)	

A pesar de tener en cuenta los 3 puntos de corte predeterminados de la elastografía hepática, quisimos saber cuál sería el punto de corte más determinante para el diagnóstico de fibrosis hepática. Como se muestra en la figura 62 éste fue el de 9.2 kPa con una sensibilidad de 93% y una especificidad del 78% con un valor por debajo de la curva ROC de 0.87, de manera que con éste punto de corte se clasifican correctamente el 83% de los pacientes. En la tabla 40 se muestran la sensibilidad y especificidad, según los diferentes puntos de corte de la elastografía hepática.

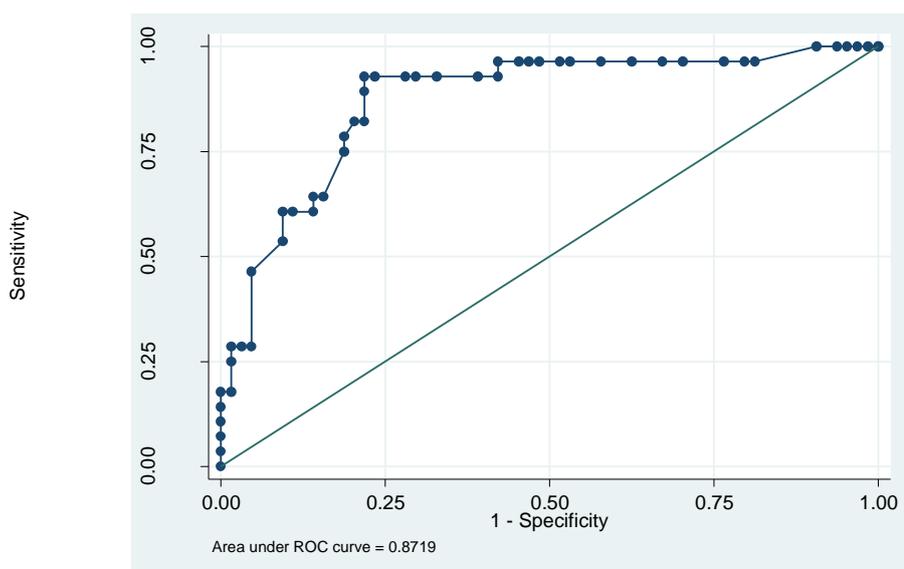


Figura 62. Curva ROC para los diferentes valores de elastografía.

Tabla 40. Sensibilidad y especificidad según los diferentes puntos de corte de la elastografía.

Puntos de corte	S	E	%
6,8	100%	6%	35%
7,6	96%	33%	52%
8,0	96%	48%	63%
9,2	93%	78%	83%

Cuando se añadió el punto de corte de 9.2 kPa, la elastografía clasificó correctamente el 66% de los pacientes (26 de 40) $p < 0.001$ (tabla 41).

Tabla 41. Pacientes con fibrosis según el valor de corte de 9.2 kPa.

Fibrosis	Elastografía hepática											
	6.8 kPa			7.6 kPa			8.0 kPa			9.2 kPa		
	- (n, %)	+ (n, %)	p	(n, %)	+ (n, %)	p	- (n, %)	+ (n, %)	p	- (n, %)	+ (n, %)	p
			0,719			0,004			<0.001			<0.001
F0	3 75%	48 55%		14 64%	37 53%		24 75%	27 45%		39 75%	12 30%	
F1	1 25%	12 14%		7 32%	6 9%		7 22%	6 10%		11 21%	2 5%	
F2	0 0%	21 24%		1 5%	20 29%		1 3%	20 33%		2 4%	19 48%	
F3-F4	0 0%	7 8%		0 0%	7 10%		0 0%	7 12%		0 0%	7 18%	

5.2. FIBROSIS HEPÁTICA Y ENFERMEDAD RENAL INICIAL SEGÚN LA ELASTOGRAFIA Y LA BIOPSIA HEPÁTICA.

Por otro lado, quisimos valorar el grado de fibrosis según la elastografía en los pacientes con ER inicial. Así el valor de la elastografía hepática en los pacientes con ER inicial fue de 6.3 kPa (DE \pm 3,2) frente a 4.9 kPa (DE \pm 2,1) en aquellos que no la presentaban ($p < 0,001$). Además, tal y como se muestra en la figura 63, a medida que aumenta el grado de fibrosis por la elastografía el porcentaje de pacientes con ER inicial es superior, siendo del 3,1%, 6,4% y 10,2% según la elastografía sea de < 6.8 , 6.8-8 y ≥ 8 kPa respectivamente ($p < 0.001$).

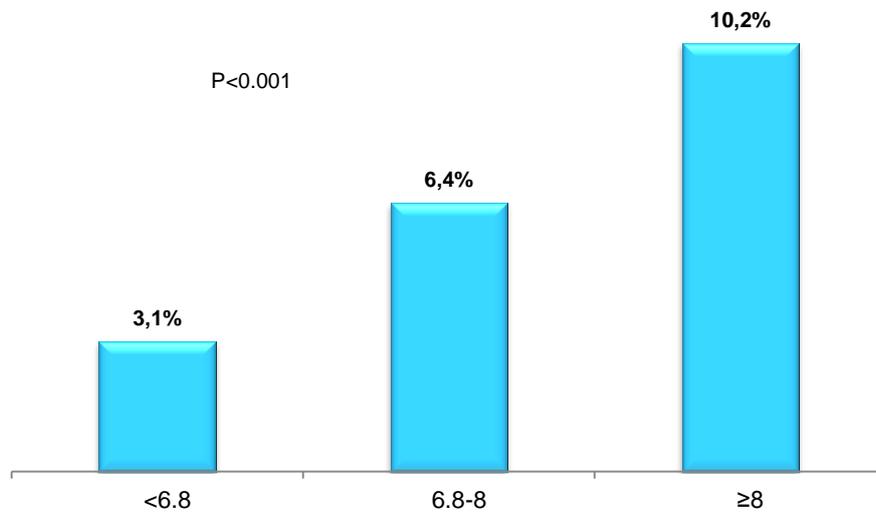


Figura 63. Prevalencia de ER inicial según valor (Kpa) de elastografía.

Se estudió el porcentaje de pacientes con ER inicial según el grado de fibrosis en aquellos en los que se realizó la biopsia hepática. Como se muestra en la tabla 42, 3 pacientes (4%) con ausencia de fibrosis tenían una ER inicial, 2 pacientes (3%) con F1, 2 pacientes (3%) con F2 y ningún paciente con F3-F4 ($p=0,452$).

Tabla 42. Presencia de ER inicial según el grado de fibrosis.

ER inicial	Biopsia								p
	F0		F1		F2		F3-F4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
No	48	62%	9	12%	15	19%	6	8%	0,452
Sí	3	4%	2	3%	2	3%	0	0%	

5.3. MARCADORES SEROLÓGICOS.

Aparte de valorar el grado de fibrosis mediante la elastografía hepática, quisimos estudiar la misma utilizando otros métodos diagnósticos indirectos.

Así, quisimos estudiar el grado de fibrosis según los marcadores serológicos NAFLD fibrosis score (NFS) y el FIB-4.

El NFS y el FIB-4 se pudo calcular en 2.776 individuos de la muestra, en el resto no fue posible por falta de alguno de los parámetros necesarios para su cálculo. El 61,7% (1.699 sujetos) presentaron un NFS normal, el 35,9% (975) indeterminado y en el 2,4% (53) elevado. En relación al FIB-4 el 74% (2.066 sujetos) tenían un FIB-4 normal, un 25% (697) indeterminado y el 0,5% (13) elevado.

En la tabla 43 se muestran los porcentajes de alteración del NFS y FIB-4 según el punto de corte de la elastografía hepática. Así, los porcentajes del NFS elevado fueron del 42%, 32% y 26% según los puntos de corte de 6.8, 7.6 y 8.0 kPa, respectivamente ($p < 0.001$). En cuanto al FIB-4 los porcentajes de alteración fueron del 23%, 8% y 8% según los puntos de corte de 6.8, 7.6 y 8.0 kPa, respectivamente ($p < 0.001$).

Tabla 43. Porcentajes de NFS y FIB-4 alterados según elastografía hepática.

	Elastografía hepática				
	N (%)	≥6.8 kPa	≥7.6 kPa	≥8.0 kPa	
NFS Elevado	53 (2,4%)	42%	32%	26%	$p < 0.001$
FIB-4 Elevado	13 (0,5%)	23%	8%	8%	$p < 0.001$

5.4. FIBROSIS HEPÁTICA Y ENFERMEDAD RENAL INICIAL SEGÚN LOS MARCADORES SEROLÓGICOS

En la tabla 44 se muestra la relación entre la ER inicial y la presencia de fibrosis hepática según el NFS el FIB-4 y la elastografía hepática. Como se puede observar el 2% de los pacientes con ER inicial tenían el NFS normal, el 6.2% un valor indeterminado y el 14.1% un valor elevado ($p < 0.001$). Estos porcentajes son aún mayores en el caso del FIB-4, de manera que el 3,5% de los pacientes con ER inicial presentaron un FIB-4 bajo, el 4,3% indeterminado y llegó al 20% los individuos con un FIB-4 alto y ER inicial ($p < 0.003$).

Tabla 44. Relación de ER inicial con NFS y FIB-4.

	ER inicial				Total		p
	No		Sí		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
NFS (media, DE)	-1,8	1,2	-1,0	1,5	-1,8	1,2	<0.001
Bajo	1642	98,0%	34	2,0%	1676	63,3%	<0.001
Medio	915	93,8%	60	6,2%	975	36,8%	
Alto	55	85,9%	9	14,1%	64	2,4%	
FIB-4 (media, DE)	1,2	0,5	1,4	0,7	1,2	0,5	0.006
Bajo	1975	96,5%	71	3,5%	2046	77,2%	0.003
Medio	665	95,7%	30	4,3%	695	26,2%	
Alto	12	80,0%	3	20,0%	15	0,6%	

5.5. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA, NFS Y FIB-4 SEGÚN LA SEVERIDAD DE LA FIBROSIS HEPÁTICA (F0-F1 vs F2-F4).

Por último se quiso estudiar la capacidad predictiva de la elastografía hepática en comparación con los marcadores serológicos, NFS y FIB-4, para el diagnóstico de fibrosis significativa. Como se puede observar la capacidad predictiva de la elastografía hepática fue significativamente superior, con un valor debajo de la curva ROC de 0.86, en relación al NFS, con un valor debajo de la curva ROC de 0.71, y al FIB-4 con un valor debajo de la curva ROC de 0.71, $p=0.03$ (figura 64).

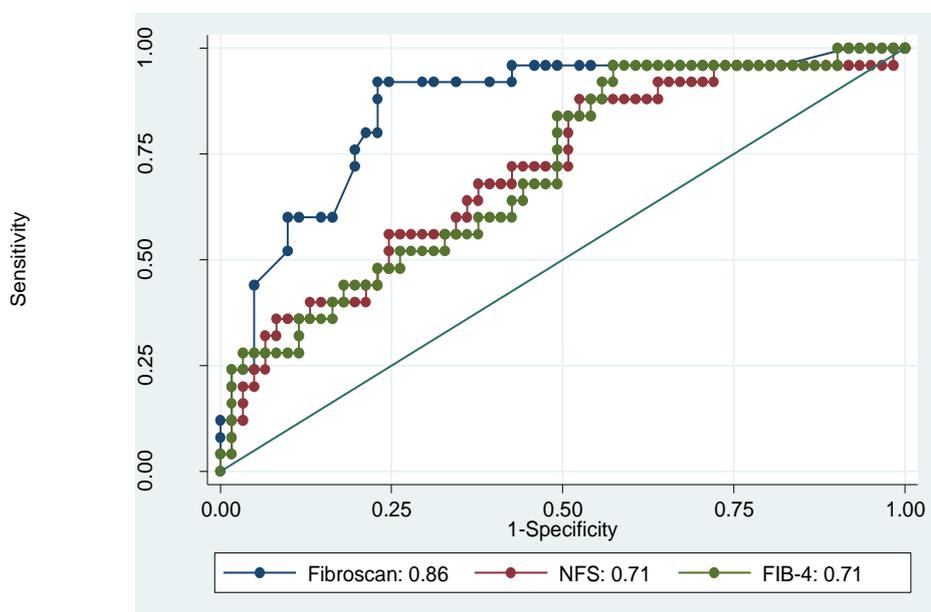


Figura 64. Curva ROC para fibrosis de la elastografía hepática, NFS y FIB-4.

Asimismo, cuando se analizó la capacidad predictiva de las transaminasas para el diagnóstico de fibrosis, la diferencia observada fue significativamente inferior respecto a la elastografía con una curva ROC de 0.59 para AST y 0.57 para ALT.

DISCUSIÓN

1. ENFERMEDAD HEPÁTICA EN POBLACIÓN GENERAL.

La detección de enfermedades crónicas en la población general, cuando estas se encuentran en fases precoces, tiene mucho interés por las repercusiones clínicas que ello supone para los pacientes, a la vez que constituye un beneficio importante, valorado en medidas de coste efectividad para el sistema sanitario en su conjunto [351,352]. Si además, se pretende detectar precozmente aquellas enfermedades que son muy prevalentes, tanto hepáticas como renales con sus factores asociados, que pueden suponer una gran morbi-mortalidad en sus estadios finales, el beneficio todavía es superior.

En este sentido, la inflamación crónica del hígado, sea cual sea su causa, es asintomática en la inmensa mayoría de los casos, lo que determina que el diagnóstico de la enfermedad no se haga hasta fases muy avanzadas de la historia natural cuando los pacientes ya tienen una cirrosis, situación en la que la enfermedad es irreversible y el tratamiento del factor etiológico difícil o imposible [353]. Por lo tanto, la estrategia ideal para la reducción de la morbi-mortalidad de la cirrosis hepática y el cáncer primario de hígado sería identificar los pacientes en fases iniciales de la inflamación crónica del hígado lo cual permitiría incidir de manera efectiva en su historia natural y detener o retrasar su evolución. La mayor dificultad hasta el momento actual ha sido el hecho de no disponer de medios efectivos de screening para detectar todas las causas de inflamación hepática crónica en fase poco avanzada. Desde hace pocos años existen los denominados métodos no invasivos, ya sean elastográficos o serológicos, que permiten estimar el grado de tejido fibroso presente en el hígado y detectar de forma no invasiva la existencia de una fibrosis hepática significativa antes de que el paciente desarrolle una cirrosis o de que la cirrosis produzca síntomas [354,355].

Dentro de las enfermedades hepáticas, el hígado graso no alcohólico (HGNA) representa la enfermedad hepática más frecuente, especialmente en los países occidentales, con una tasa de prevalencia muy elevada que según un reciente metaanálisis se sitúa en el 25% globalmente [356] y que aumenta hasta el 90% en los pacientes con obesidad y el 70% en los pacientes con diabetes [217]. El HGNA es la causa más frecuente de alteración de las transaminasas [357] y es por ello que muchos autores la definen como la enfermedad del siglo XXI [358].

Por otro lado, esta enfermedad se asocia a muchas enfermedades extrahepáticas, como consecuencia del acúmulo de ácidos grasos en diferentes territorios y con un mecanismo fisiopatológico común de aumento de la resistencia a la insulina [299]. Entre estas

enfermedades asociadas, una de las más frecuentes es la enfermedad renal crónica (ERC).

Así, la ERC se ha convertido también, en un problema de salud pública en todo el mundo, tanto por su enorme coste sanitario en los estadios finales, como por sus comorbilidades asociadas que acontecen en los estadios más iniciales de la enfermedad [300]. El presente trabajo, diseñado inicialmente, tal y como se ha comentado con anterioridad, para detectar precozmente enfermedades hepáticas en población aparentemente sana, ha permitido analizar la prevalencia de la enfermedad renal crónica inicial (ER inicial) en la población general, así como su asociación con el síndrome metabólico (SM), el HGNA y el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular (ECV).

El presente trabajo, es un estudio poblacional con un número muy importante de participantes. Hasta donde se conoce las características metodológicas lo convierten en el primer estudio poblacional de detección precoz de fibrosis hepática y los factores asociados a ella. En la literatura existen pocos estudios que vayan en la misma dirección y se tratan de estudios no del todo poblacionales llevados a cabo en individuos que se han seleccionado a partir de acudir a las consultas por otros motivos y con una edad por encima de los 45 años [346,347,359,360]. En el presente estudio los participantes se reclutaron a partir de los datos administrativos incluidos en la base de datos del SIAP, que es el sistema informático que se utiliza en la atención primaria del entorno y en la que están registrados todos los habitantes pertenecientes a la zona de influencia donde se ha llevado a cabo el estudio. Esta base de datos es incluso más exhaustiva que el censo electoral. Tras disponer de estos datos se hizo la selección aleatoria, tal y como se explica en la metodología y resultados, y tras contactar con ellos mediante llamadas telefónicas, se obtuvo una muestra final de 3014 participantes. A pesar de que hubieron individuos que rechazaron participar en el estudio dentro de la muestra que previamente se seleccionó, especialmente porque no les interesaba participar o porque no se pudieron localizar (por falta de teléfono, número erróneo, por traslado de domicilio), el porcentaje de participación fue muy alto, llegando al 63,2%. Esta tasa de participación tan alta no puede ser comparada en otros estudios debido a que en ellos el criterio de selección no fue poblacional [346,347,359,360]. Esto en parte es debido al nivel de adherencia o de empatía que se transmite a la hora de contactar con los sujetos por parte de los equipos de atención primaria, a la vez que manifestar el interés que supone llevar a cabo estudios de estas características. Sin embargo, y a pesar de esta alta participación, supuso un gran esfuerzo y el número de llamadas que se tuvo que hacer fue muy alto con una media de 900 llamadas en diferentes horarios en cada uno de los centros de atención

primaria. En la literatura existen muy pocos estudios que hayan utilizado dicha metodología. Sin embargo, en esta misma zona de influencia se han llevado a cabo diversos estudios, tanto de prevalencia de HGNA [217] como de arteriopatía periférica [361], con la misma metodología y con un número muy elevado de participantes, lo que garantiza que el estudio actual cumpla con los objetivos previstos. Además, con este número importante de participantes los datos obtenidos se ajustan más a la realidad, no solo por la alta proporción de participación, sino porque además los rangos de edad cubren casi toda la población adulta ya que abarca desde los 18 hasta los 75 años.

Esta cohorte tan importante de pacientes se ha podido fenotipar correctamente a través de las variables tanto clínicas como analíticas. La edad media de los individuos fue de 54 ± 12 años. En el presente estudio, al igual que otros, el aumento de la edad se ha acompañado de un valor más elevado de la elastografía hepática [346,362-366]. Sin embargo, la edad no fue un factor de riesgo independiente asociado a la elastografía hepática. En general, la incidencia de las enfermedades hepáticas aumenta con la edad, lo que explicaría esta mayor prevalencia de sujetos con una elastografía por encima de 8 kPa de algunos estudios [367]. Sin embargo, al igual que en el presente estudio, en otros, esta asociación se mostró tras la exclusión de los sujetos con serología viral positiva, esteatosis y ALT por encima del valor normal [347]. Sea como sea, en el presente estudio la edad superior a los 50 años se acompaña de una mayor prevalencia de la rigidez, en cualquier del punto de corte escogido. Ello puede ser debido a que las propiedades elásticas del hígado normal pueden cambiar como resultado del envejecimiento por varias razones. En primer lugar, los cambios relacionados con la edad en la arquitectura histológica del hígado pueden causar aumento de la rigidez hepática y con el envejecimiento hay una disminución en el flujo sanguíneo hepático, el volumen hepático y el número y el volumen de los hepatocitos [368,369]. En segundo lugar, el hígado de individuos más viejos puede ser más rígido como resultado de la acumulación de colágeno, puesto que han reducido su actividad colagenolítica [370]. Además, la senescencia celular, causada por la disfunción de los telómeros y el aumento del daño mitocondrial y el estrés oxidativo, pueden aumentar la susceptibilidad del hígado al daño hepático y reducir su capacidad para regenerarse [367].

El género femenino fue predominante en la totalidad de la muestra con un 57%. Habitualmente, en los estudios poblacionales las mujeres muestran una mayor predisposición a participar en este tipo de estudios. Los motivos pueden ser diversos, como un mayor interés, mayor disposición horaria, menor recelo a poder tener alguna enfermedad, etc. En estudios poblacionales previos realizados en este mismo entorno se

observan unos resultados similares [217,361]. Esta mayor proporción de mujeres también se muestran en otros estudios similares al presente [346,347,359,360]. Sin embargo, el porcentaje de varones se invierte a medida que aumenta el valor de la elastografía, siendo mayor, cuanto mayor es la rigidez hepática. Además, el género masculino fue un factor de riesgo independiente asociado a la alteración de la elastografía hepática. Estos hallazgos son concordantes con otros estudios [346,347]. Es difícil de especular los motivos, si bien los varones acostumbran a ser más obesos, presentan un mayor consumo de riesgo de alcohol, así como una mayor prevalencia de diversos componentes del SM [217,371].

Un dato importante en el presente estudio es el elevado porcentaje de pacientes con obesidad (31%) que si se añade los sujetos con sobrepeso (42%) este porcentaje aumenta hasta el 73%. Además, la obesidad abdominal estuvo presente en el 50% de los sujetos estudiados. Cuando se analizaron estas características clínicas en función de la alteración de la elastografía hepática se pudo observar como aumentaba de forma significativa a medida que aumentaba la elastografía. A pesar de que tanto la obesidad como la obesidad abdominal se asociaron significativamente con la alteración de la elastografía, para el análisis multivariante se incluyó la obesidad abdominal, dado que forma parte del SM, siendo un factor de riesgo independiente asociado a la elastografía hepática en cualquiera de los tres puntos de corte predefinidos. Este elevado porcentaje de obesidad y obesidad abdominal, así como, la presencia de ésta última como factor de riesgo independiente también se ha observado en los otros estudios mencionados anteriormente [346,347,360]. Además, esta asociación se observa especialmente en los estudios en donde se analizan únicamente a los pacientes con HGNA [357,371-373]. Es de destacar, como un dato relevante, las diferencias observadas en relación al sobrepeso y obesidad que se encontraron en un estudio llevado a cabo para conocer la prevalencia de HGNA en la población del mismo territorio del presente estudio. En aquel momento, la obesidad encontrada fue del 25,2% y el sobrepeso del 44%, totalizando un total de 69,2%. Asimismo, la obesidad abdominal estuvo presente en el 37,6% [217]. Este aumento de cuatro puntos porcentuales es un dato demoledor en donde se confirma la tendencia cada vez mayor de sobrepeso y obesidad, constituyendo una grave epidemia con graves repercusiones clínicas [374]. Ello debe de alertar a tomar serias medidas para frenar este ascenso. Si a ello se añade, el aumento cada vez mayor de sobrepeso y obesidad en la etapa infanto-juvenil esta patología se puede convertir en un grave problema en el futuro con una gran morbi-mortalidad [375,376]. Además, en el artículo citado anteriormente se observó una prevalencia de HGNA del 25.8% y ante los datos mostrados es de prever que esta prevalencia cada vez será mayor, tal y como

indican recientes publicaciones llevadas a cabo en diversos países en donde encuentran prevalencias por encima del 30% [356,358].

La diabetes también fue un factor de riesgo independiente asociado a la alteración de la elastografía hepática. La prevalencia global de diabetes en la población del entorno es del 10%, así como en el presente estudio, y ésta aumenta en relación a la alteración de la elastografía hepática. Estos datos también son coincidentes con otros estudios [346,347,377]. Algunos de ellos sugieren que la alteración de la elastografía estaría influenciada por la presencia de diabetes y de esteatosis. Además, no sólo se observó una fuerte asociación entre el aumento de la rigidez hepática y la presencia de diabetes y/o una mayor resistencia a la insulina en la población del estudio en su conjunto, sino también en un subgrupo de sujetos con diagnóstico por ecografía de HGNA. En el estudio de Rotterdam [347] la prevalencia de elastografía hepática $\geq 8,0$ kPa en participantes con HGNA fue del 8,4%. Como indican otros autores, estos hallazgos sugieren que el HGNA puede ser una variable determinante de fibrosis clínicamente relevante. Teniendo en cuenta que el HGNA será más prevalente a medida que envejece la población, ante el actual aumento de la prevalencia tanto de diabetes como de obesidad, y debido a que la presencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se asocia con un aumento de la mortalidad general, cardiovascular y hepática, el HGNA se convertirá en un grave problema de salud pública en las próximas décadas [289,293,378,379]. Además, la diabetes es un factor de mal pronóstico en los pacientes con HGNA [380,381].

El SM se analizó según los criterios del NCEP-ATPIII [167] que incluye los siguientes componentes: obesidad abdominal, diabetes, HTA, dislipemia expresada en forma de hipertrigliceridemia y niveles bajos de cHDL. Para que un paciente presente un SM según estos criterios, es necesario tener 3 o más de estos componentes. En el presente estudio un 28% de la población general lo presentaba y estuvo presente de forma significativa con la alteración de la elastografía hepática. Ello era de esperar dado que los diferentes componentes de forma individualizada también se asociaron significativamente con la alteración de la elastografía. En el análisis multivariante se mostró como un factor de riesgo independiente, si bien en el análisis final incluimos los componentes de forma individual. Estos hallazgos son coincidentes a los encontrados en los otros estudios publicados, donde observan unos porcentajes de SM similar [346,347]. Al igual que en el caso de la diabetes, el SM se ha relacionado muy estrechamente con la presencia de HGNA [382,383]. Ello se debe también a la presencia de resistencia a la insulina, que junto a la obesidad y diabetes, se encuentran presentes con frecuencia en los pacientes con elastografía alterada constituyendo un factor estrechamente relacionado con la

presencia de fibrosis hepática. Además, también constituye un factor de riesgo para la presencia de ECV y renal en estos pacientes [384,385].

En el estudio precoz de la presencia de fibrosis en la población general mediante la elastografía y la valoración de su causa etiológica, era esperable que una parte importante de los sujetos presentaran un HGNA. Hasta la actualidad el diagnóstico de HGNA se ha basado en el resultado de la ecografía abdominal [350,386]. Es una técnica sencilla de utilizar, con un bajo coste, si bien, su rendimiento para el diagnóstico de esteatosis varía considerablemente entre estudios, debido principalmente a su baja sensibilidad para diagnosticar esteatosis leve (<20% de los hepatocitos [258]). Además, puede haber una variabilidad interobservador. Debido a estas limitaciones, junto a la saturación de los servicios de radiología que pueden suponer los estudios poblacionales su utilidad se encuentra un poco restringida [387] para este fin. Es por ello, que cada vez más, se están ensayando nuevos marcadores que ayuden de forma sencilla a diagnosticar dicha enfermedad. Entre ellos cabe destacar el índice Fatty Liver Index (FLI) que fue descrito por Bedogni [274] para el diagnóstico de HGNA, e incluye el IMC, perímetro abdominal, triglicéridos y la GGT con unos valores que van de 0 al 100, considerando la presencia de HGNA un valor ≥ 60 . Las variables que componen el mismo son fáciles de obtener en la práctica clínica habitual. En el presente estudio el 38% de la población general tenían un FLI ≥ 60 y este porcentaje aumentaba de forma significativa en los sujetos con alteración de la elastografía hepática. A pesar de que dicho índice está validado para el diagnóstico de HGNA, generalmente se utiliza la ecografía hepática para el mismo. En el presente estudio el diagnóstico de HGNA mayoritariamente se realizó con la determinación del FLI, dado que en el momento del diseño del mismo no se contempló la realización de la ecografía abdominal en todos los sujetos, lo que puede suponer una sobreestimación de diagnóstico. Sin embargo, en un estudio poblacional europeo sobre la capacidad del FLI para el diagnóstico de HGNA en una población de 2.652 sujetos mayores de 65 años, observaron que el FLI presentaba una excelente fiabilidad para identificar pacientes con HGNA, confirmada posteriormente mediante la práctica de una ecografía abdominal [387]. Más recientemente, en otro estudio poblacional la confirmación diagnóstica se realizó mediante la práctica de una resonancia magnética por espectroscopia encontrando una precisión diagnóstica más moderada [388]. Estos estudios, especialmente el de Koehler [387], refuerza nuestros resultados y reduce las posibilidades de sesgo.

Los sujetos con FLI alterado muy probablemente presentan una alteración importante de los diferentes componentes metabólicos. Ello puede atribuirse a que comparten una serie

de mecanismos comunes, incluyendo alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, resistencia a la insulina y factores genéticos y ambientales [389,390]. Existe un aumento de la resistencia a la insulina a nivel del hígado, el músculo y el tejido adiposo que da lugar a la secreción de citocinas proinflamatorias. Factores ambientales como la dieta, la vida sedentaria, la composición de la microbiota, la presencia de determinados genes se asocian también a obesidad, diabetes y HGNA [391,392]. Por otro lado, existen evidencias de que el HGNA es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes. Un estudio comparó sujetos con HGNA con controles sin HGNA, ambos sin diabetes, mostrando una mayor prevalencia de diabetes tipo 2 (DM2) y SM en los sujetos con HGNA cuando fueron reevaluados al cabo de 11 años [393]. Por otra parte, tal y como se ha comentado anteriormente, la diabetes es un factor independiente de progresión de HGNA y de desarrollo de cirrosis [380,394,395]. En este sentido, es interesante el estudio de Loria et al [381], en donde define la existencia de un círculo vicioso entre HGNA y diabetes. Inicialmente la resistencia a la insulina daría lugar a HGNA y DM2 en los pacientes predispuestos, y la DM2 a su vez favorecería la progresión de la fibrosis y eventualmente el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Además, diversos estudios han evidenciado que el HGNA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con diabetes [303,385].

Un 9% de la población tenía un consumo de riesgo de alcohol, definido por un consumo superior a 21 UBEs a la semana entre los hombres y un consumo superior a 14 UBEs a la semana entre las mujeres. El consumo de riesgo de alcohol fue significativamente superior en los sujetos que tenían una elastografía alterada. Estos hallazgos también son consistentes con los resultados de otros estudios, con unos porcentajes similares [346-348,359,360]. Si bien, el consumo de alcohol fue significativamente superior entre los sujetos con elastografía alterada, éste no fue un factor de riesgo independiente en el análisis multivariante. Además, cuando excluimos a los sujetos con consumo de alcohol, las variables que mostraron significación estadística fueron las mismas que cuando se incluía el consumo de alcohol. Sin embargo, al igual que en otros estudios [346-348,359,360], los pacientes con un consumo de alcohol presentaron una media de alteración de la elastografía significativamente superior que los pacientes sin un consumo de riesgo de alcohol. Es conocido que el consumo de alcohol, independientemente de la cantidad, provoca la presencia de esteatosis hepática. La cantidad de alcohol que se ha considerado en el presente estudio son las cantidades que están reconocidas internacionalmente, si bien a veces es difícil de definir el consumo exacto de los sujetos, especialmente entre los varones [386,396,397]. Esto puede suponer una cierta limitación,

ya que la mediana observada de la gammaGT (GGT), marcador analítico de consumo de alcohol, fue de 23 U/L (IQR 18) entre los pacientes con elastografía alterada, es decir, que aunque el resultado fue significativo, los valores de GGT no fueron excesivamente elevados. Determinar el consumo de alcohol supone habitualmente un problema en la práctica clínica habitual, sin embargo, es necesario hacer una buena anamnesis en este sentido y poder incidir en el consumo, especialmente en los pacientes con factores de riesgo para sugerir el abandono del mismo.

Habitualmente la presencia de un valor de las transaminasas por encima del valor normal durante más de seis meses sugiere la presencia de alguna hepatopatía crónica. En el presente estudio un 23% de la población general tenía alteración de las transaminasas. Además, un valor de las transaminasas por encima de 40U/l, que es el valor que el laboratorio de referencia utiliza para definir si está alterada o no, y un valor por encima de 80 U/l, que fue el valor que consideramos de riesgo para derivar y continuar el estudio a nivel hospitalario, presentaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la alteración de la elastografía. Además, independientemente de su valor, la alteración de las transaminasas se mostró como un factor de riesgo independiente asociado a la alteración de la elastografía en el análisis multivariante. Estos resultados también fueron coincidentes con los resultados de los otros estudios [346-348,359,360]. El valor de las transaminasas es un aspecto controvertido puesto que habitualmente se utiliza como marcador para valorar la presencia de enfermedad hepática o para valorar el grado de fibrosis [398,399]. Sin embargo, en las fases iniciales de la fibrosis hepática pueden cursar con valores absolutamente normales [348,400]. Ello es bastante habitual en los pacientes con HGNA en donde se ha observado en algunos estudios que casi la mitad de estos pacientes presentan un valor normal de las transaminasas. Esto tiene repercusiones clínicas importantes, tal y como se desprende de estudios basados en la biopsia hepática en donde pacientes con HGNA y transaminasas normales presentaban lesiones graves [348,352,371]. Es por ello, que desde hace tiempo diversos autores están proponiendo redefinir el valor de la normalidad de las transaminasas, especialmente la ALT, con la finalidad de mejorar su sensibilidad [352,401]. En el presente trabajo se estudió la predicción diagnóstica de las transaminasas en relación a la elastografía y ésta última fue claramente más predictiva. Sin embargo, las transaminasas se deben de continuar teniendo en cuenta tanto para el diagnóstico como para el seguimiento.

Actualmente la ERC se define por la presencia de marcadores de daño renal o la disminución de la función renal durante tres meses o más, independientemente de la causa y con consecuencias adversas para la salud [20] y se clasifica en 5 estadios en

función del valor del FG. Los estadios 1 y 2 corresponden a aquellos con un FG superior a $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ y algún marcador de daño renal que mayoritariamente se valora por la presencia de albuminuria. Definimos la ER inicial como los estadios 1 y 2 en conjunto. Un 4% de la población participante en el estudio presentó algún grado de ERC, principalmente ER inicial (solo 22 casos presentaron un estadio 3) y esta se fue significativamente más frecuente en los sujetos con alteración de la elastografía. La ERC suele acontecer en pacientes con enfermedad hepática en fase de cirrosis constituyendo un signo de mal pronóstico en estos pacientes [402]. Además, acostumbra a ser una complicación extrahepática en pacientes con HGNA. En este sentido, un interesante metaanálisis que incluyó a un total de 33 estudios [300], observó que el HGNA se asoció con un aumento de la prevalencia e incidencia de la ERC, que la gravedad de la enfermedad hepática en los pacientes con HGNA se asoció a un mayor riesgo y gravedad de la ERC y que estas asociaciones continuaron siendo significativas en los sujetos diabéticos y no diabéticos. En aquellos estudios que ajustaban por factores de riesgo tradicionales de ERC esta asociación se mantuvo significativa y era independiente de la presencia de obesidad tanto general como abdominal y de la resistencia a la insulina.

La fibrosis hepática se determinó a través de la práctica de la elastografía hepática. Es la forma más rápida y sencilla de determinar la rigidez hepática y es el método no invasivo más utilizado para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hepatopatía crónica [281,344,396,397,403-406]. Sin embargo, para la detección precoz de fibrosis hepática existen muy pocos estudios con unas características similares al presente trabajo [346,347]. Los puntos de corte que se utilizaron fueron derivados de la información existente en la bibliografía en el momento de la redacción del protocolo. Diversos estudios habían descrito el punto de corte de 6.8 kPa para el diagnóstico de fibrosis avanzada (F2 de la escala METAVIR) en los pacientes con HGNA [341-343]. El punto de corte de 7.6 kPa es el punto de corte definido y aceptado por todos los grupos y sociedades científicas para el diagnóstico de fibrosis significativa en los pacientes con hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C [344,345]. Esta entidad es la única de las hepatopatías crónicas en donde se han definido los puntos de corte tanto para el diagnóstico de fibrosis significativa como para la cirrosis hepática. Ello ha supuesto un avance importante tanto, para el inicio del tratamiento, ya que la condición para iniciar tratamiento es tener un grado de fibrosis F2 o superior, así como para el seguimiento [344,345]. Por último, el otro punto de corte predefinido fue el de 8.0 kPa que es el punto de corte más aceptado en la actualidad para la fibrosis significativa en los pacientes con HGNA [346-348]. Según los diferentes puntos de corte los porcentajes de fibrosis

hepática en la población general fueron de 9.0%, 6.8% y 5.8% para los puntos de corte de 6.8, 7.6, y 8 kPa, respectivamente. Si nos atenemos a los estudios poblacionales publicados, en el estudio holandés, con unas características similares al presente y utilizando el punto de corte de 8.0 kPa, el porcentaje de pacientes con fibrosis fue del 5.6%, prácticamente idéntico al del presente estudio [346,347]. En el estudio francés, que también utilizaron dicho punto de corte, el porcentaje de pacientes con fibrosis fue del 7.5%, si bien en este valor de corte incluyeron a los pacientes que presentaban una cirrosis hepática [346]. Los factores de riesgo que se asociaron de forma independiente a la elastografía hepática mediante el análisis multivariado ajustado por edad y género en cualquiera de los tres puntos de corte predefinidos fueron el género masculino, las transaminasas ≥ 40 U/l, la obesidad abdominal ≥ 102 cm en los hombres y 88 cm en las mujeres, la glicemia > 100 mg/dl, un valor de la HDL < 50 mg/dl en las mujeres y < 40 mg/dl en los hombres, los triglicéridos ≥ 150 mg/dl y la diabetes. Algunas de estas variables también fueron factores independientes en los análisis multivariantes llevados a cabo en otros estudios [346-348,359,360]. Al contrario de otros trabajos, la edad no fue un factor de riesgo independiente, si bien, como se ha comentado anteriormente, presentó una significación estadística con la elastografía y mostró un aumento de la misma en relación al aumento de la elastografía. Cuando en el mismo modelo se excluyeron a los pacientes con un consumo de riesgo de alcohol o bien con algún marcador viral positivo se mantuvieron las mismas variables y con resultados similares.

2. PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL INICIAL.

Existe una gran variabilidad en la prevalencia de la ERC entre los diferentes estudios en función de la población de estudio, diseño y del método utilizado para el diagnóstico y esta variabilidad también se observa en la ER inicial. En la literatura hay pocos trabajos publicados que utilicen la metodología que se ha utilizado en el presente estudio para la valoración de la de ER inicial. La mayoría de estudios epidemiológicos realizados, por la dificultad que conlleva, han valorado la prevalencia de la ERC basándose en una única determinación analítica de creatinina sérica para valorar el FG y de una sola determinación de orina para valorar la presencia de albuminuria. Actualmente las principales guías recomiendan la presencia de dos determinaciones por encima del valor umbral, tanto del FG como de la albuminuria, separadas un mínimo de 3 meses entre ellas para establecer el diagnóstico [20,22]. Por otro lado, existe también controversia sobre cuál ha de ser el valor límite para definir la presencia de albuminuria. Mientras algunas guías [20,22,407,408] y sociedades científicas como la ADA, SEN o SEMFyC consideran que este valor ha de ser a partir de 30 mg/g ($ACR \geq 30\text{mg/g}$), otras guías consideran como límite valores umbrales de 17mg/g en hombres y 25 mg/g en mujeres, dado que son los que más se correlacionan con una excreción de albúmina de 30 mg/d considerada máxima en individuos normales [16,409-411]. En lo que existe pleno consenso es en la superioridad de los métodos cuantitativos frente a los cualitativos para la valoración la albuminuria. Utilizando la metodología anteriormente expuesta de valores de $ACR \geq 17\text{ mg/g}$ y $\geq 25\text{ mg/g}$ en hombres y mujeres respectivamente y en dos determinaciones separadas un mínimo de 3 meses entre ellas, la prevalencia de ER inicial en el presente estudio fue del 3,8%. Como ya se ha comentado existen escasos estudios publicados que valoren la ER inicial de una manera similar. El estudio HUNT II, realizado en Noruega, observó una prevalencia de ER inicial del 6,5% valorada por una ACR superior o igual a 17mg/g en hombres y 25 mg/g en mujeres en dos o tres muestras de orina [34]. Sin embargo la recogida las muestras de orina fueron en días consecutivos y no en el tiempo mínimo de 3 meses entre ambas muestras. Determinadas situaciones pueden aumentar la permeabilidad de la membrana glomerular, como son las infecciones, la fiebre o el ejercicio, durante un corto período de tiempo difícil de estipular, volviendo posteriormente la membrana a su estado basal. Por tanto, para asegurar la normalización de la situación, se ha consensuado esperar un mínimo de 3 meses antes de repetir de nuevo la determinación. Landecho et al, en un estudio realizado en población española que acudía a un centro sanitario a hacerse un chequeo, observaron una prevalencia del 8,9% definiendo los mismos valores umbrales de albuminuria que el presente trabajo, aunque la valoración de la prevalencia se realizó sobre una única

determinación de orina. Los autores, además, concluyen que esta prevalencia está sobreestimada debido al procedimiento de muestreo del estudio [6].

No obstante la mayoría de guías entre las que se encuentra la KDIGO [20] y el documento de consenso de la SEN [22] recomiendan considerar el valor límite de 30 mg/g o superior, tanto en hombres como en mujeres, para definir la presencia de albuminuria dado que es el valor a partir del cual el riesgo de mortalidad global, progresión de ERC, ECV y reagudización de la ERC es mayor [21], obviando la relación continua que existe entre albuminuria y este riesgo de complicaciones renales y cardiovasculares [412,413]. En el presente estudio, si se acepta este valor límite, la prevalencia de ER inicial observada sobre una única determinación fue del 3,6%. Esta prevalencia es ligeramente superior a la observada en EPIRCE, estudio de base poblacional y representativo de la población española, que fue del 2,29% y en el que la presencia de ACR se definió por un valor ≥ 30 mg/g y en una sola determinación [36]. En la encuesta NHANES 1988-1994 la prevalencia observada fue del 4,4%, aumentando hasta el 5% en el período 1999-2004 [25]. En otro estudio más reciente de base poblacional, similar a la encuesta NHANES, realizado en población coreana la prevalencia observada fue del 5,7% [414]. En todos ellos el diagnóstico de ER inicial se realizó en base a una sola determinación de orina y en el estudio coreano la presencia de albuminuria se determinó mediante un método cualitativo que fue la tira de orina y por tanto de difícil comparación con otros trabajos.

Por tanto, podemos decir que esta variabilidad observada entre los diferentes estudios se debe a diferentes factores que son básicamente: los distintos métodos para determinar el FG y la albuminuria, diferencias entre las poblaciones de estudio y la heterogeneidad en los métodos de laboratorio para medir y almacenar tanto la creatinina sérica como la albuminuria [415,416]. En este sentido, los métodos más utilizados en los estudios epidemiológicos para valorar la función renal han sido mediante la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina en orina o la estimación del FG mediante alguna de las fórmulas existentes. La determinación de albuminuria se ha realizado mediante tira reactiva o por método cuantitativo en muestras aisladas de primera orina de la mañana, segunda orina o sucesivas. Se han utilizado métodos de excreción o concentración de albúmina en orina de 24 horas [23,25-34,36]. Actualmente y según las recomendaciones de la guía KDIGO y otras como la SEN, lo más aceptado es utilizar la ACR en primera orina de la mañana [20,22], lo que favorece la comparación entre estudios a nivel metodológico.

Un estudio reciente que comparaba las prevalencias de la ERC en todos sus estadios en países de la Unión Europea, se observó que era claramente diferente entre los países miembros y oscilaban entre el 3,31% de Noruega y el 17,3% del Noreste de Alemania. Estas diferencias se mantenían después de ajustar por DM, HTA y obesidad como importantes factores de riesgo de ERC [417]. Los autores, nuevamente, concluyen que las diferencias pueden deberse a la variabilidad genética entre las poblaciones de diferentes regiones, pero también a la heterogeneidad entre los estudios y entre los métodos de laboratorio utilizados para la determinación de la creatinina sérica y la ACR.

Pese a las distintas prevalencias en los diferentes países, en EEUU se ha observado una tendencia a la estabilización de la ERC total en la última década. Los autores atribuyen estos resultados a la mejora en el control de aquellas entidades que influyen en la aparición y progresión de la ERC como la HTA y la DM [418].

El hecho de que en la mayoría de estos estudios epidemiológicos la presencia de ERC se haya realizado basándose a una sola determinación tanto de FG como de albuminuria, puede sobrestimar la prevalencia real de ERC total e inicial. Esto queda reflejado en el presente trabajo, de manera que en una primera determinación, la ACR alterada se observó en el 5,5%, disminuyendo hasta el 3,8% cuando se repitió la determinación al cabo de 3 meses.

Como se ha comentado anteriormente, la determinación del FG igualmente requiere una segunda determinación confirmatoria a los 3 meses para poder diferenciar la presencia de lesión crónica establecida de una alteración renal aguda o subaguda y por tanto reversible. Actualmente la guía KDIGO en su última revisión recomienda utilizar la fórmula CKD-EPI para estimar el FG [20], pero previamente a la aparición de CKD-EPI, la fórmula de estimación de FG utilizada era la obtenida del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [62]. Esta última no permite estimar con precisión FG superiores a $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, con lo que la clasificación de los estadios iniciales de la ERC (estadios 1 y 2) se establecía principalmente ante un $\text{FG} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y la presencia de algún marcador de daño renal, principalmente albuminuria, o calculando el FG directamente a partir del aclaramiento creatinina en orina de 24 horas. Actualmente, la utilización de CKD-EPI permite una mejor clasificación de los estadios iniciales de la ERC y diferenciar con precisión los estadios 1 y 2 de la ERC [35,60]. El diseño inicial del presente estudio excluyó a aquellos individuos con FG inferior a 60 ml/min calculado mediante la fórmula MDRD, puesto que era la que utilizaba el laboratorio de referencia en la práctica clínica habitual. Posteriormente, y mientras se realizaba el trabajo de campo, fue implementada CKD-EPI por parte del laboratorio y fue la utilizada para calcular el FG

en los individuos participantes. Se observó en 169 participantes la clasificación a un estadio inferior (3A) y en 35 a un estadio superior (de 3A a 2) mediante CKD-EPI con una buena concordancia entre las fórmulas. Aunque CKD-EPI reclasifica mejor la ERC que MDRD, sobre todo si el FG es alto, solo en 35 individuos hubo una reclasificación a un estadio superior. Este hecho probablemente sea debido a que un número no despreciable de individuos que pudieron presentar un estadio 2 quedaron excluidos al inicio del estudio por presentar un estadio 3 por MDRD, ya que esta última tiende a una infraestimación sistemática cuando el FG es alto (>60 ml/min) [35].

La prevalencia de ER inicial por género en el presente estudio y aceptando valores de ≥ 17 y 25 mg/g en hombres y mujeres respectivamente en dos muestras de orina fue de un 7% en hombres y 1,5% en mujeres. Claramente se observa que la prevalencia es mayor en hombres. El estudio EPIRCE no observó diferencias entre géneros y en la encuesta NHANES 1999-2000 la prevalencia fue más alta entre las mujeres [36,419], pero como ya se ha comentado anteriormente, ambos estudios utilizaron un valor de ACR ≥ 30 mg/g para ambos géneros y en una determinación única. A nivel fisiológico la excreción de albúmina en orina es prácticamente igual en ambos géneros, pero la excreción de creatinina es mayor en hombres por la mayor masa muscular que presentan [420], por tanto el valor de ACR es mayor entre las mujeres en condiciones normales y puede infraestimar la presencia de daño renal en hombres, cosa que no pasaría si se adecua el valor de ACR por género. Los defensores de utilizar el mismo valor para ambos géneros lo justifican para facilitar el consenso a la hora de establecer el diagnóstico.

La edad es un claro factor de riesgo para la aparición de ERC en todos sus estadios[24,25,414-418]. En la encuesta NHANES 1988-1994 y 1999-2004 la prevalencia de ER inicial fue del 2 y 3 % respectivamente en el grupo de edad entre 20 y 39 años y aumento hasta el 9 y 10% respectivamente el grupo de edad mayor de 70 años [25]. En España, el estudio EPIRCE observó una prevalencia de ER inicial del 1,83% en el grupo de edad 20-39 años y ésta aumentó hasta el 2,2% en el grupo de edad de más de 65 años [36]. Landecho et al, en su trabajo también observó esta tendencia, siendo la prevalencia de 2,7% en el grupo de edad inferior a 40 años, del 8,8% en el grupo entre 40- 60 años y aumentando hasta el 13,1% en el grupo de mayores de 60 años [6]. Estas prevalencias fueron considerablemente más altas que en EPIRCE, atribuibles a las diferencias metodológicas de ambos estudios. En el presente trabajo también se observó un claro aumento de la prevalencia con la edad siendo del 1,2% en el grupo de edad entre los 19 y 44 años, del 2,2% entre los 45 y 54 años, del 3,9% entre los 55 y 64 años y del 7,6% entre los 65 y 75 años, resultados que se asemejan más a EPIRCE. Ya se ha

comentado que el estudio llevado a cabo por Brück et al. en el que comparaban la prevalencia de ERC en población de diferentes países de la Unión Europea, ésta variaba desde el 3,31% en Noruega hasta el 17,3% en Alemania. Se observó que la prevalencia total aumentaba hasta el 6,3% y el 25,6% en la población entre 45-74 años en Noruega y Alemania respectivamente, lo que corrobora la tendencia al incremento de la ERC con la edad [417]. En esta misma franja de edad la prevalencia de ER inicial se situó entre el 3% de Noruega al 14,1% de Alemania. Los autores de este estudio explican estas diferencias en la prevalencia de ERC por diferentes motivos: 1) factores genéticos y medioambientales, entre los que se encuentran las diferencias en los hábitos dietéticos que pueden influir en la concentración de creatinina en suero y en el daño renal. Así se ha comprobado que la dieta rica en proteínas produce una aceleración en la disminución del FG [421]; 2) políticas de salud pública en los diferentes países realizadas en cuanto a prevención primaria y secundaria; 3) factores genéticos entre las diferentes regiones de Europa, incluso en individuos de la misma etnia; 4) diferentes métodos de laboratorio utilizados; 5) heterogeneidad en las poblaciones de estudio [421]. En algunos estudios se ha observado que los riesgos relativos asociados a las complicaciones de la ERC no aumentan en los grupos de edad más avanzada, pero sí que aumentan los riesgos absolutos dado que los grupos más añosos presentan mayor riesgo de complicaciones y la presencia de albúmina en orina traduce una disfunción endotelial de base que se extiende a todo el territorio arterial [21,413].

La ERC, y por tanto también la ER inicial, es más prevalente entre las personas de etnia negra y andina que en caucásicos [418]. Así en la encuesta NHANES 1988-1994 la prevalencia de ERC fue del 12,6% en caucásicos, del 13,6% en etnia negra y del 10,6% en el resto de etnias y de ER inicial fue del 6,2% en caucásicos, 10% en negros y del 7,8% en el resto de etnias. La prevalencia de ERC aumentó hasta el 15,8% en caucásicos, el 15,3% en etnia negra y el 13,7% en las otras etnias durante los años 2005-2006 manteniéndose estable la prevalencia de ER inicial en 6,1%, 10,3% y 10,5% en caucásicos, negros y otras etnias respectivamente, es decir que el aumento de prevalencia fue a expensas de aumentar estadios más avanzados de la enfermedad. Posteriormente, tanto la prevalencia de ERC total como de ER inicial se ha mantenido estable hasta 2011-2012 excepto en la etnia negra que va aumentando ligeramente. Los autores del estudio atribuyen estos resultados al mejor control de algunos factores de riesgo como la DM2 y la HTA y que la etnia negra tendría otros factores asociados, sobretudo genéticos que explicaría la tendencia leve a ir aumentando [418]. En el presente estudio esto no fue posible valorarlo dado que el 95% de la población era caucásica.

Los factores de riesgo más importantes que determinan la aparición y progresión de la ERC además de la edad son la DM2, la HTA y la obesidad, junto con el tabaco [45]. Como se ha comentado anteriormente, en el presente estudio un dato que llama claramente la atención es la alta prevalencia de sobrepeso (41%) y de obesidad (32%) en la población llegando hasta el 73% el porcentaje de la muestra con un IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$. Este dato está en consonancia con la tendencia de los últimos años al aumento de la obesidad en países occidentales. Así en la población estadounidense la prevalencia de obesidad llegó hasta el 37,7% entre los años 2013-2014 [422]. El sobrepeso en la encuesta NHANES 1999-2004 fue del 34,8%[25]. En España los últimos datos basados en el estudio ENPE sitúan la prevalencia de sobrepeso estimada en la población adulta española de entre 25 y 64 años en el 39,3% y la de obesidad en 21,6% [423], algo menor que en este trabajo. Este aumento en la obesidad puede estar directamente relacionado con el aumento de la ER inicial. En el presente estudio, la prevalencia de ER inicial fue del 6,7% entre la población obesa, significativamente superior al 1,2% de los individuos que presentaban normopeso. La obesidad a nivel fisiopatológico, a través de los AGL, conduce a un estado crónico de inflamación leve que interviene directamente en el daño renal [195,300,301]. En el resto de países europeos la prevalencia de ER inicial en población obesa osciló entre el 6,4% en Holanda, y por tanto similar a nuestro estudio, y el 15,6% en el Noreste de Alemania [417].

La diabetes, íntimamente relacionada con la RI y la obesidad, es otro de los principales factores asociados al desarrollo y progresión de la ERC. El estudio PERCEDIME [424], realizado sobre población diabética observó una prevalencia de ER inicial del 9,9%. En el presente estudio la prevalencia en este grupo de población fue del 15,4% y en población con prediabetes, es decir individuos con glucemia entre 100 y 125 mg/d y hemoglobina glicada entre 5.7 y 6.4%, fue de un 6%. En los países de la Unión Europea la prevalencia en población diabética osciló entre el 11,2% de Holanda y el 23,6% del Sureste de Alemania [417] y en la población diabética estadounidense, tras analizar la tendencia desde 1988 hasta 2012, se observa una estabilidad en cuanto a prevalencia de ER inicial pasando del 23,1% en el período 1988-1994 al 17,2% en el período 2011-2012, muy similar a la observada en el presente estudio [418].

Finalmente, en referencia a la hipertensión por su asociación con la ERC se observó una prevalencia de ER inicial del 8,4% entre la población hipertensa, situándose este resultado en el rango observado en el resto de países de la Unión Europea que oscila entre el 5,8% de Holanda y el 17,2% del Sureste de Alemania [417]. En el estudio de Belgrado, diseñado para detectar de manera precoz personas con marcadores de ERC

en poblaciones de riesgo, la presencia de albuminuria se observó en el 17% de los hipertensos y 41% de los diabéticos [108], claramente superior en el caso de la DM2 al resto de estudios incluido el presente, pero la albuminuria se determinó mediante tira reactiva de orina y por tanto de una manera muy errática.

Es interesante resaltar en el presente trabajo que aunque la ER inicial se daba con más frecuencia entre los diabéticos que entre los hipertensos, al analizar la población afecta de ER inicial la presencia de HTA se daba en el 59,6% de los individuos, siendo el factor más prevalente entre la población con ER inicial, seguido por la obesidad en un 56%, la prediabetes en un 53,8% y la diabetes en un 43,1%. Todos estos resultados presentaron significación estadística.

Por último, es interesante citar un estudio realizado ya hace unos años por ser de base poblacional y estar realizado en el mismo territorio que el nuestro. En él los autores valoraban la prevalencia de albuminuria en la población general mediante la determinación en orina de 24 horas. Se observó una prevalencia total de albuminuria del 9%, llegando hasta el 21 % en hipertensos, aunque no discriminaban los diferentes estadios de la función renal por FG [107]. La fortaleza de este estudio es que la presencia de albuminuria se valoró en tres muestras de orina en días diferentes, dando como albuminuria positiva si dos muestras superaban el valor $\geq 30\text{mg/día}$. En el estudio de Belgrado la prevalencia de albuminuria total llegó al 22% en hipertensos y 44% de diabéticos [108].

Así, podemos decir que la prevalencia tanto de ERC, albuminuria como de ER inicial puede ser muy diferente en función de la metodología empleada para su diagnóstico, por lo que puede resultar difícil las comparaciones entre los diferentes estudios.

Los principales factores de riesgo asociados a la ER inicial son los mismos que aquellos que pueden explicar la aparición y progresión de la ERC en todos sus estadios. La mayoría forman parte del SM y están implicados en la patogenia del HGNA. Fox, en un estudio poblacional sobre 2585 individuos, observó una OR de 1,23 para el IMC, de 2,60 para la DM2, de 1,57 para la HTA y de 1,42 para el tabaco después de 18,5 años de seguimiento de la población de estudio [45]. En el presente trabajo también se observó que el tabaco se comportaba como factor de riesgo para ER inicial. Sin embargo esta asociación no fue significativa con el alcohol cuando el modelo se ajustó por género. Asimismo el género masculino, la edad, la glucemia y la presión arterial también se comportaron como factores de riesgo. Cuando se analizó la obesidad determinada por IMC o la obesidad abdominal, ninguna de las dos se comportaron como factor de riesgo.

Tampoco hubo asociación con los triglicéridos. Este hecho se puede explicar porque en el modelo se incluyó la asociación con el HGNA, cuya base fisiopatológica es común a la alteración del metabolismo lipídico y está determinada por la presencia de la obesidad y más concretamente la obesidad abdominal [301,335].

3. SINDROME METABÓLICO, RIESGO CARDIOVASCULAR Y ENFERMEDAD RENAL INICIAL.

El SM constituye una serie de alteraciones metabólicas que en su conjunto engloba la asociación de diferentes FRCV. De las múltiples definiciones existentes para el presente trabajo se ha utilizado la NCEP-ATPIII [167] por ser la más aceptada actualmente.

El SM es frecuente en los países desarrollados y su prevalencia ha aumentado en los últimos años. En el presente trabajo la prevalencia observada en la población de estudio fue del 28%, lo que la sitúa en la media observada a nivel mundial, en torno al 20-30% en función de los criterios utilizados para su diagnóstico, y es más frecuente en hombres [169,171,172,177,425], si bien es cierto que la tendencia es a ir aumentando a la vez que lo hace la obesidad. Así, en un estudio poblacional realizado en el mismo territorio del presente estudio, y por tanto con las mismas características de la población, y publicado en 2012, Caballeria et al. observaron una prevalencia de SM por criterios NCEP-ATPIII del 17,7%, 10 puntos por debajo del presente trabajo y de obesidad del 25,2%, un 7% menos [168]. En población estadounidense pasó de un 24% observado en la encuesta NHANES III al 35% en el año 2010 [173].

Actualmente la OMS, para la que la alteración en el metabolismo de la glucosa es el componente más importante en el SM, ha propuesto la definición de una entidad relacionada: el síndrome metabólico premórbido (SMP). El SMP excluye todos aquellos individuos diagnosticados de DM2 o de ECV en los que se debe considerar un plan de prevención cardiovascular secundaria. La importancia de realizar este diagnóstico se encuentra en poder valorar el mayor riesgo cardiovascular (RCV) que presentan los individuos con este síndrome, que es superior al de la suma de cada uno de sus componentes por separado y así identificar un grupo población en los que intensificar esfuerzos para establecer un plan de prevención primaria con objetivos terapéuticos más estrictos y evitar la progresión a DM2 y ECV [425]. La prevalencia de SMP en el presente estudio fue casi del 20%, como es de esperar, algo inferior a la definición propia del SM. El estudio DARIOS realizado en España con datos procedentes de 10 comunidades autónomas observó una prevalencia de SM del 31% y de SMP del 24% con un aumento de puntuación en la escala REGICOR tanto en individuos con SM como con SMP [425]. Este resultado es ligeramente superior al encontrado en el presente estudio, aunque la población incluida en DARIOS fueron individuos entre 35-74 años, y por tanto de mayor riesgo de padecer SM y SMP. El estudio ENRICA que analizó los datos de una muestra representativa de población española no institucionalizada de más de 18 años, observó

una prevalencia de SM del 22,7% y de SMP del 16,9%, con importantes diferencias entre comunidades autónomas [177].

En el presente estudio, de los diferentes componentes que forman el SM, el más prevalente fue la obesidad abdominal en la mitad de la población, lo que no ha de extrañar teniendo en cuenta la elevada prevalencia de obesidad y sobrepeso observada, que como ya se ha mencionado anteriormente, fue en conjunto del 73%. La siguió en frecuencia la presión arterial ($\geq 130/85$ mmHg) y la glucemia (≥ 100 mg/dl). La frecuencia de estos tres componentes está en consonancia con el resto de estudios publicados, aunque no siempre en este orden según el género, la obesidad abdominal es más frecuentes entre mujeres y la presión arterial entre hombres [177,425]. La tendencia general es que la prevalencia de obesidad abdominal vaya ganando protagonismo, a la vista de los resultados del presente estudio y comparándolos con los resultados de un estudio realizado en nuestro país hace unos años en el que se observó una prevalencia de obesidad del 22,9% y de obesidad abdominal del 36% [426]. Fuera del territorio español la tendencia también se confirma, de manera que ya en la encuesta NHANES III 1988-1994 comparada con la realizada entre 1999-2000 la obesidad abdominal se incrementó del 38.3% al 44.0% [201].

En el presente trabajo los estadios iniciales de la enfermedad renal se observó en el 7,9% de la población con criterios de SM y en el 5,3% de SMP. Hubo una clara diferencia por géneros, siendo notablemente más prevalente en el género masculino, 3 hombres por cada mujer afectada y el riesgo de ER inicial fue de 3,1 veces superior en los individuos con SM después de ajustar por edad y género. El único trabajo publicado en nuestro país que valora exclusivamente la ER inicial y el SM observó que la prevalencia de ER inicial en presencia de SM era del 20%, mientras que en sujetos sin SM era del 2,6% y que el riesgo de ER inicial era hasta 6,7 veces mayor en presencia de SM [6], aunque no se puede establecer relación causal entre ambas entidades puesto que los estudios son transversales. Asimismo, en el presente estudio se observó que la presencia de SM es altamente prevalente entre los individuos afectados de ER inicial, de manera se presentaba casi en el 60% de la población de estudio, así como el SMP que estuvo presente en la mitad de la población afecta de ER inicial.

A pesar de que, como se ha comentado, el componente del SM más prevalente en la población es la obesidad abdominal, es el que presenta menor prevalencia de ER inicial, la glucemia elevada es el que presenta con más frecuencia ER inicial, seguida de la hipertrigliceridemia y la presión arterial elevada.

Por otra parte, al analizar la población afecta de ER inicial se observó que todos los componentes del SM eran altamente frecuentes. El componente más prevalente fue la presión arterial elevada, observada hasta en el 7,6 de cada 10 individuos con ER inicial, seguida de la obesidad abdominal y la glucemia en 7 de cada 10 individuos en ambos casos. Esto traduce la importante repercusión que tiene la HTA en el desarrollo de la ERC en general y los mecanismos fisiopatológicos íntimamente relacionados que llevan a su evolución, como son la obesidad, la resistencia a la insulina y la activación del SRAA, contribuyendo todos ellos a un depósito lipídico fuera del tejido adiposo, entre ellos el glomérulo, a la hiperglicemia y a un aumento de las resistencias periféricas que conlleva a la glomeruloesclerosis y la ERC [138,139,178]. Tal es la influencia de la HTA en la relación entre el SM y la ERC que si se excluye esta asociación pierde fuerza [183].

Un dato relevante observado en el presente estudio es como influía la presencia de SM y cada uno de sus componentes en el desarrollo de la ER inicial. Tanto el SM como cada uno de sus componentes de manera individual, no solo son factores de riesgo para la aparición de ER inicial, sino que este riesgo es exponencial, de manera que para un individuo con un valor de ACR de 25 mg/g, considerado normal por la mayoría de guías actuales, en presencia de SM pasaría a presentar ER inicial si el valor del FG se mantiene por encima de 60 ml/min/1.73m². Este empeoramiento de la ACR, que traduce una disfunción renal, también se da con valores de ACR dentro de la normalidad, poniendo de manifiesto la relación continua entre las dos entidades [113]. El aumento es considerablemente mayor cuando se presenta el SM en su conjunto pero también se da en menor medida con sus diferentes componentes a nivel individual dejando manifiesta el efecto sinérgico de éstos cuando acontecen en un mismo individuo [3,6]. De igual modo, algunos estudios han valorado la presencia de ACR con el riesgo de desarrollo de SM, presentándose este riesgo incluso con valores normales de ACR [427,428].

El SM multiplica tres veces el riesgo de ER inicial, independientemente de la edad y el género. El riesgo disminuye hasta 2,1 si el modelo se ajusta además por HGNA y se multiplica por 4,6 en el género masculino. Existen pocos estudios en la literatura que evalúen la asociación entre el SM y la ER inicial. La mayoría de estos estudios valoran esta relación sobre ERC en todos sus estadios o sobre la presencia de albuminuria independientemente del FG y el riesgo varía desde 1,29 a 2,21 [186,193,194,198] dependiendo de la metodología utilizada en los estudios transversales. Un metaanálisis realizado sobre 10 estudios longitudinales observó un riesgo de ERC (en sus 5 estadios) de 1,55 (IC 95% 1.34-1.80) en presencia de SM. Asimismo, cada uno de los 5 componentes del SM de manera individual se asoció con un FG < 60 ml/min/1.73m², siendo la elevación de presión arterial el factor de mayor riesgo [178]. Dicho metaanálisis

no valora el riesgo de enfermedad renal con $FG \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. El hecho de que no se haya podido demostrar la relación causal entre ambas entidades y de que los mismos componentes del SM estén relacionados con la ERC suscita pensar en la bidireccionalidad de esta relación en cuanto a la causa y consecuencia o si ambas entidades son independientes en su inicio y posteriormente se relacionan en cuanto a la progresión, sobretodo, de la ERC. Esta teoría, en efecto, se ha observado en modelos animales, aunque en estudios en humanos, debido a su diseño, es complicado de demostrar [139].

Los diferentes componentes que conforman el SM de manera individual se comportaron como factores de riesgo de ER inicial de manera significativa en el presente trabajo. Tras ajustar el modelo por edad, género y DM2, el componente que presentó mayor riesgo fue la presión arterial que lo multiplicó por 2,25. El bajo nivel de HDL y los triglicéridos por encima de 150 mg/dl aunque hicieron aumentar el riesgo de ER inicial, esta relación no fue estadísticamente significativa. La asociación de estos componentes como factor de riesgo de ER inicial ya se ha observado en otros estudios. Landecho et al. en su trabajo observaron que el componente de mayor riesgo de ER precoz después de ajustar por edad y género fue la hipertrigliceridemia con una OR de 3,21, seguido de la presión arterial [6]. El riesgo observado por estos autores para cada uno de los componentes fue mayor que en el presente estudio, pero también la prevalencia observada fue muy superior debido a la metodología del estudio. Ellos, al igual que en el presente trabajo, aunque observaron una relación con la HDL, ésta tampoco fue estadísticamente significativa. En nuestro caso no observamos significación estadística con los triglicéridos, al contrario del trabajo antes mencionado, en el que fue el componente de mayor riesgo como ya se ha dicho antes [6]. Por tanto, no queda claro cuál es el componente de SM con mayor riesgo para la disfunción renal [138], aunque por la fisiopatología común que relacionan la RI y la obesidad, por mecanismos de estrés oxidativo e inflamación, con la ERC, así como la contribución de la HTA directamente por un incremento de la presión intraglomerular que aumentaría la permeabilidad renal, pudieran ser la presión arterial, la glucemia y la obesidad abdominal los factores que más se asocien con el riesgo de padecer ER inicial.

La relación de la ERC con la ECV está ampliamente documentada desde hace años. Actualmente todas las guías incluyen la ECV como un factor a tener en cuenta en la valoración y tratamiento de la ERC y en muchas ocasiones es la causa de muerte en estos pacientes, por delante de la propia enfermedad renal. La cardiopatía isquémica y las alteraciones estructurales y funcionales del ventrículo izquierdo, dando lugar a

arritmias, son los principales motivos y aunque estas alteraciones son mayores a medida que disminuye el FG, también se observan en la ER inicial, en particular la hipertrofia de ventrículo izquierdo [113]. Entre los factores que pueden influir en estas alteraciones y disfunción del árbol arterial está la albuminuria. Se ha comprobado que la albuminuria en sí misma e independientemente del valor del FG es un FRCV tal como se demostró en los ensayos clínicos HOPE [131] o LIFE [132] y en distintos estudios epidemiológicos [10,133,429]. La mayoría de estos estudios se han realizado sobre estadios 3, 4 y 5, pero la ER inicial también presenta una asociación con la ECV clínica o subclínica [3,6,430]. Este riesgo no solo se da con valores de ACR superiores a 30mg/g, sino que hay clara evidencia, al igual que ocurre con el SM y la progresión a fases más avanzadas de la ERC, de que esta relación puede observarse con niveles mucho menores. Así, un análisis de la cohorte de Framingham realizado sobre 1.568 individuos no diabéticos y no hipertensos presentaron un aumento del riesgo de un primer evento cardiovascular del 5,1% en hombres con una ACR superior a 3,9 mg/g y del 1,8% en mujeres con una ACR superior a 7,5mg/g [113,136].

Por otro lado, el SM también se asocia con un aumento del RCV y numerosos estudios han documentado el aumento de ECV en individuos afectados de SM [183]. Este riesgo es mayor que la suma del riesgo de cada uno de sus componentes por separado y, cuando en un mismo individuo coincide conjuntamente con la ERC, ambas entidades poseen un efecto aditivo para la ECV. En un estudio realizado sobre la población participantes en la NHANES III se observó un riesgo de 1,80 para ECV si coexistían de manera concomitante SM y ERC. Este riesgo aumentó hasta 3,23 en el caso de la ER inicial [431].

Aunque hoy en día ya se habla de los FRCV tradicionales y los no tradicionales, entre los que estaría la albuminuria, el SM y la mayoría de sus componentes, llama la atención que a la hora de valorar el RCV de un individuo para abordar estrategias de prevención primaria de la ECV de las múltiples escalas de valoración del RCV existentes, y que han sido validadas en distintas poblaciones y etnias, prácticamente ninguna, ni siquiera las más recientes, tienen en cuenta estos FRCV no tradicionales. En nuestro territorio las escalas más utilizadas son REGICOR, y la escala SCORE para países de bajo riesgo. REGICOR, quizá la más implementada, solo fue validada en población mediterránea, solo valora riesgo coronario y hasta los 75 años [149]. La escala SCORE, a diferencia de REGICOR, valora RCV global, coronario y cerebrovascular, pero solo permite la estimación hasta los 65 años [148]. En el presente estudio, teniendo en cuenta la importante limitación a causa de la edad que presenta la escala SCORE, se decidió utilizar REGICOR para valorar el riesgo coronario en la población, sin bien es cierto que

parte de los eventos vasculares que pueden presentar la población quedan fuera de esta estimación. En individuos con puntuaciones de REGICOR de alto riesgo (≥ 10) la prevalencia de ER inicial aumentó más del triple con respecto a puntuaciones de riesgo intermedio (5-10) y más del 40% de la población con ER inicial presentó un riesgo coronario alto. Se considera que una puntuación superior o igual a 10 es tributaria de intervención con medidas sobre los hábitos de vida saludables y tratamiento farmacológico para control de los FRCV y prevención de la enfermedad coronaria. Aunque no se ha establecido una medida de asociación para valorar como influye un REGICOR alto en la presencia de ER inicial, ésta sería una entidad a valorar en aquellos individuos con puntuaciones ≥ 10 . Asimismo, el diagnóstico de ER inicial en un individuo sería tributario de hacer un cálculo de RCV global para evitar en la medida de lo posible la ECV.

4. HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y ENFERMEDAD RENAL INICIAL.

El HGNA es una patología que se caracteriza por el depósito de AGL y triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos, en forma de grandes vacuolas, en pacientes sin un consumo tóxico de alcohol y no asociado a otras enfermedades hepáticas [205-208].

Es una entidad que engloba un amplio espectro de lesiones que van desde la esteatosis hepática simple, pasando por la esteatohepatitis con cambios necroinflamatorios asociados a un grado variable de fibrosis, que pueden progresar a cirrosis hepática e incluso a hepatocarcinoma [211].

Es una enfermedad cada vez más prevalente variando en función de la población estudiada y del criterio diagnóstico utilizado [214-216]. Recientemente se han publicado los resultados de dos artículos, uno de ellos un metaanálisis en donde de forma global y teniendo en cuenta todos los criterios diagnósticos la prevalencia es del 25% [356][358]. Al igual que en la ERC, una parte de los pacientes están asintomáticos o presentan alteraciones biológicas discretas y necesita la práctica de una biopsia hepática para el diagnóstico definitivo.

En el presente estudio la prevalencia de HGNA observada según los criterios utilizados para su definición fue del 39,7%, siendo claramente mayor en hombres. Estos resultados son superiores a los observados a nivel poblacional en la mayoría de estudios epidemiológicos, cuyo diagnóstico se basa en la práctica de una ecografía abdominal, y en los que la prevalencia oscila entre el 20-30% y puede llegar hasta el 70-90% en obesos [217][356], lo que explicaría la mayor prevalencia observada en este trabajo dado el alto porcentaje de sobrepeso y obesidad observados. Paralelamente al aumento de obesidad se espera que estos datos vayan en aumento. Sin embargo, a diferencia de la mayoría de los estudios, el criterio primordial que se ha utilizado en el presente trabajo es la determinación del FLI [274]. Como se ha comentado anteriormente, es un método validado para el diagnóstico de HGNA y es utilizado cada vez más en los estudios poblacionales con la finalidad de evitar la práctica de un exceso de ecografías abdominales. En un estudio poblacional europeo, comentado también anteriormente, sobre la capacidad del FLI para el diagnóstico de HGNA en una población de 2.652 sujetos mayores, encontraron que el FLI demostró una excelente fiabilidad para identificar pacientes con HGNA, con una sensibilidad del 62%, una especificidad del 81% y con un valor por debajo de la curva ROC de 0.813, confirmada posteriormente mediante ecografía abdominal [387]. En el presente estudio el porcentaje de pacientes con HGNA según el FLI fue similar al observado por el grupo de Rotterdam.

Sin embargo, hasta la actualidad, el método diagnóstico de HGNA más utilizado en la mayoría de los estudios epidemiológicos es la ecografía hepática, llegándose a observar una prevalencia del 25,8% [217][356]. En el presente estudio, y por las razones del diseño del estudio descrito, la ecografía no fue una prueba realizada en la totalidad de la muestra. Por el contrario, en otros estudios similares sí se había incluido la ecografía como prueba diagnóstica [346,347,360]. A pesar de ello, la práctica de la ecografía se realizó en sujetos con alteración discreta de las transaminasas o bien aquellos pacientes que según el protocolo deberían de someterse a la práctica de una biopsia hepática y la rechazaron. Del total de sujetos (342) en los que se realizó la ecografía abdominal, 222 (63%) sujetos fueron diagnosticados de HGNA.

Sin embargo, el mejor método para el diagnóstico del HGNA continúa siendo la biopsia hepática, que permite hacer el diagnóstico de certeza y establecer el estadiaje del curso evolutivo de la enfermedad en cualquiera de sus fases: esteatosis simple, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis, pero presenta varias limitaciones, entre las más importantes que es un método invasivo que requiere unas horas de hospitalización por las potenciales complicaciones y que por tanto no es del todo aceptada por los pacientes [281,396,397]. En el presente estudio el número de biopsias realizadas fueron de 92 y todas ellas fueron compatibles con HGNA.

Ya se ha comentado anteriormente que la ERC es un importante problema de salud pública en todo el mundo, en la que la hipertensión y la diabetes son dos de los principales factores de riesgo [432,433] y que la prevalencia se sitúa actualmente entre el 4,3 y el 13% en la población general [25,434], con tendencia a un aumento que puede llegar al 7% anual. La alta morbilidad, mortalidad y costos de atención médica asociados con la ERC han llevado a los investigadores a intentar identificar nuevos factores de riesgo modificables. Por otro lado, y como se ha descrito también con anterioridad, el HGNA es una enfermedad cada vez más prevalente constituyéndose también como un importante factor de riesgo con una alta morbi-mortalidad.

A pesar de no existir muchos estudios que hayan evaluado la relación entre el HGNA, la enfermedad renal y los factores asociados a ambas entidades, con los datos existentes hasta la actualidad, se está analizando la hipótesis de que el HGNA puede ser un factor de riesgo independiente para la ERC [248,299,301]. Así, los resultados de diversos estudios poblacionales y otros llevados a cabo a nivel hospitalario, en los que participaron pacientes adultos con y sin diabetes, han demostrado que la prevalencia de ERC (definida como una disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada [GFR] y/o proteinuria manifiesta) está aumentada en pacientes con HGNA [302-

304,308,311,314,435,436]. El diagnóstico de HGNA se hizo a través de la ecografía y en algunos de ellos con biopsia hepática, una vez excluidos los pacientes con enfermedad renal y hepática avanzada, así como aquellos con hepatopatía crónica conocida. En estos estudios, la prevalencia de ERC en pacientes con HGNA osciló aproximadamente entre el 20-55% en comparación con el 5-35% en pacientes sin HGNA. Es de destacar que en la mayoría de estos estudios, la presencia y severidad del HGNA se asoció con diferentes estadios de ERC independientemente de los conocidos factores de riesgo tanto cardiovasculares como renales [308,314,435,436].

Por otro lado, existen pocos datos publicados sobre el riesgo de desarrollar ERC en pacientes con HGNA. Los resultados de estudios observacionales con un seguimiento razonablemente largo han evaluado la relación entre HGNA y la incidencia de enfermedad renal [315,316,319,320].

Es importante señalar que en todos estos estudios, el HGNA fue diagnosticado por ecografía y los autores han utilizado la estimación del FG mediante ecuaciones basadas en la determinación de la creatinina sérica en lugar de una medición directa del FG para definir la ERC. La medida directa del FG debe de ser el método empleado para valorar el verdadero FG, ya que las ecuaciones basadas en la creatinina no son exactas en la estimación de la TFG, especialmente en los pacientes con obesidad severa o cirrosis [437]. Pero la determinación del FG por métodos directos es costosa, engorrosa y poco útil en estudios epidemiológicos. Por otro lado, tampoco se ha evaluado si la evolución hacia formas más severas del HGNA o bien su resolución modifica el riesgo de incidencia de ERC. A pesar de estas limitaciones, estos estudios han mostrado una asociación independiente entre el HGNA y la incidencia de ERC con unas OR que oscilan entre 1,3-1,9 [315,316,319,320].

En este sentido, a partir de los resultados de un reciente metaanálisis que incluyó un total de 33 estudios (20 transversales y 13 longitudinales) que englobaron 63.902 participantes, Musso et al [300] concluyó que el HGNA, independientemente del método utilizado para el diagnóstico, ya sea ecográfico, histológico o por alteración de la bioquímica hepática, se asoció significativamente con un mayor riesgo de prevalencia (OR 2,12, IC95% 1,69-2,66) e incidencia (HR 1,79, IC95% 1,65-1,95) de ERC y que la gravedad de la enfermedad hepática, en forma de EHNA con un grado variable de fibrosis, se asoció a un mayor riesgo de prevalencia (OR 2,53 IC95% 1,58-4,05) e incidencia (HR 2,12, IC95% 1,42-3,17) de ERC. Además, estas asociaciones eran independientes de la presencia de diabetes, de los factores tradicionales de la ERC, así

como, de la presencia de obesidad, tanto general como abdominal, y la resistencia a la insulina.

Ello plantea la duda sobre si se debe de realizar el cribado de ERC en ausencia de factores de riesgo tradicionales de ERC [438]. Los autores del metaanálisis citado anteriormente [300] sugieren que los pacientes con HGNA deben de ser evaluados sobre la función renal, incluso en ausencia de factores de riesgo. Ello, permitiría la identificación temprana de la enfermedad renal, evitando la progresión de la misma en pacientes con HGNA, con importantes implicaciones preventivas y terapéuticas potencialmente importantes.

Estos hallazgos se han podido demostrar en el presente estudio en donde hemos estudiado la presencia de ER inicial. En este sentido, es el primer estudio en donde se ha analizado la presencia de ER inicial y el HGNA utilizando, a diferencia de los estudios mencionados, la estimación del FG mediante ecuaciones (MDRD/ CKD-EPI) y la determinación cuantitativa de la ACR en primera orina de la mañana. Como se ha observado, hay una asociación de riesgo independiente entre el HGNA y la ER inicial (OR 3,7 IC95% 2,3-5,8), así como con el SM (OR 3,1 IC95% 2,1-4,6). Ello nos permite especular que los diferentes componentes del SM sean factores de riesgo tanto para el HGNA como para la ER inicial.

Además, ello puede tener mucho interés a la hora de adoptar medidas terapéuticas, ya que las mismas deben de ir encaminadas, tanto al tratamiento de la enfermedad hepática como la renal. Así, los cambios de estilo de vida, especialmente el abandono del hábito de fumar debe perseguirse más vigorosamente, ya que el tabaquismo es un factor de riesgo establecido para la ERC y puede agravar el HGNA [439,440]. Desde el punto de vista farmacológico, los datos de los ensayos GREACE y FANTASY sugieren que las estatinas, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARAI), los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y la pentoxifilina pueden mejorar la enfermedad hepática y renal en el HGNA [441-444]. Además, la utilización de otros agentes como los ácidos grasos poliinsaturados, antifibróticos como la pentoxifilina o los ácidos omega-3 pueden mejorar los factores asociados al HGNA, tales como, la obesidad, la diabetes, la hipertensión y de manera indirecta en la evolución de la ERC [445-448].

Los mecanismos patogénicos que expliquen la relación entre ambas entidades no es del todo conocido, como tampoco los vínculos entre el HGNA y las complicaciones cardiovasculares [248,249,293,301,449,450]. Hasta la fecha, existe incertidumbre sobre si el HGNA es simplemente un marcador o un mediador (factor patogénico) de las

enfermedades cardiovasculares y la ERC. Además, existen dudas sobre el valor pronóstico del HGNA en la estratificación de riesgo, tanto de la enfermedad cardiovascular como renal.

Sin embargo, aunque se necesitan estudios prospectivos a largo plazo, consideramos que la evidencia creciente apoya la teoría de que el HGNA no es simplemente un marcador sino también un factor patógeno (y probablemente ambos) de daño cardiovascular y renal. A partir de los datos disponibles en la literatura, y a pesar de que no se conoce con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que vinculan el HGNA con el desarrollo y progresión de las complicaciones extrahepáticas, se cree que la asociación entre HGNA, la ERC y la ECV se debe a una serie de factores de riesgo comunes, especialmente la obesidad y los mecanismos asociados a ella, tales como la resistencia a la insulina, la lipotoxicidad, estrés oxidativo, diversas citoquinas pro-inflamatorias y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona [44,339,451–453]. El HGNA, la ECV y la ERC comparten muchas características metabólicas y factores de riesgo, lo que lleva al concepto de que pertenecen a una compleja enfermedad multisistémica con varias manifestaciones orgánicas y una compleja interacción entre las diferentes enfermedades, con múltiples relaciones bidireccionales “causa-efecto”. Por lo tanto, la contribución específica de una enfermedad a otras es difícil de discernir y puede haber una variabilidad interindividual sustancial.

Es probable que exista un mecanismo patogénico entre el hígado y el tejido adiposo, de manera que el HGNA pueda promover la presencia de moléculas proinflamatorias, profibrogénicas y antifibrinolíticas, incluyendo la fetuina-A, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-21), el factor de necrosis tumoral (TNF- α), El factor de crecimiento transformante (TGF- β) y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno, todos ellos con capacidad para desarrollar tanto lesiones cardiovasculares como renales [454-458]. Además, el hígado graso puede dañar el riñón a través de un aumento de la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la inducción de la dislipidemia aterogénica [459,460], con capacidad de promover la lesión glomerular y la proliferación de células mesangiales [451]. Otro mecanismo patogénico que pudiera estar involucrado podría ser la alteración de la microbiota intestinal que puede influir en el desarrollo y progresión del HGNA, posiblemente a través del aumento de la absorción intestinal de múltiples productos bacterianos [461]. En esta situación compleja, el hígado puede resultar el órgano diana de las anomalías sistémicas acompañantes y como propulsor de mediadores patógenos que pueden potenciar el daño cardiovascular y renal. De hecho, el HGNA, y más especialmente la EHNA, pueden aumentar la resistencia a la insulina tanto

a nivel hepático como a nivel periférico, causar dislipemia aterogénica y la liberación de sustancias proinflamatorias, así como, moléculas vasoactivas y trombogénicas que juegan un papel importante en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y renales [248,293,299,301,392,458,462,463].

Otro aspecto importante del presente estudio fue observar como la ER inicial (OR 3,2 IC95% 1,6-6,6) y la prediabetes (OR 1,8 IC95% 1,3-2,6) se comportaron como factores de riesgo independientes para el HGNA y como el diagnóstico de HGNA mediante el índice FLI \geq 60 fue un factor de riesgo independiente en la prediabetes (OR 6,5 IC95% 4,4-9,6).

Recientemente, ha concluido un estudio en donde el FLI \geq 60 predice de manera significativa la incidencia de diabetes en una cohorte de pacientes con prediabetes a los 3 años de seguimiento. Estos resultados sugieren que el índice FLI podría ser útil para la estratificación del riesgo de diabetes en los pacientes con HGNA y poder ayudar a identificar precozmente a estos individuos para poder adoptar aquellas medidas que sean necesarias para evitar el desarrollo de la misma. Un 55.5% de los pacientes con prediabetes presentaron un valor de FLI \geq 60 y tenían un riesgo hasta 6 veces superior de desarrollar una DM2 (datos no publicados).

Numerosos estudios y una reciente revisión han analizado la incidencia de diabetes en pacientes con prediabetes basándose en el diagnóstico de HGNA en la ecografía abdominal [464–471].

Sin embargo, no existen muchos estudios que hayan analizado la incidencia de diabetes en pacientes con prediabetes a través de la determinación del FLI [472,473]. Así, en los diferentes modelos multivariantes analizados, la presencia de un FLI \geq 60 constituye un factor de riesgo significativo para desarrollar DM2 en pacientes con prediabetes. Este dato también es consistente con un estudio reciente que demostró que la incorporación de FLI a los modelos tradicionales de predicción de riesgo de DM mejoró significativamente la predicción de DM después de 2,6 años de seguimiento [470].

Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos más largos en cohortes más grandes de pacientes con HGNA para confirmar estos hallazgos y para determinar si la mejoría del HGNA a través de los tratamientos actuales o ante la aparición de nuevos tratamientos, evitará o retrasará el desarrollo y progresión de la ERC. Además, debido a que la ERC tiene muchas causas potenciales, también será de gran interés caracterizar las lesiones renales asociadas con el HGNA y aclarar, en el futuro, si el HGNA puede contribuir en la patogénesis de diferentes tipos de enfermedad renal.

Por otro lado, se necesitan más estudios para esclarecer la asociación entre la ER inicial y el HGNA. A la vez, se debe de estudiar el mejor método para poder hacer el diagnóstico correcto de la ER inicial. Todo lo que se pueda hacer para evitar el desarrollo evolutivo de la ER inicial hacia formas más severas y terminales es muy importante. Además, confirma la teoría de que el HGNA es una enfermedad multidisciplinar y se debe de estar expectante, especialmente en sus formas más severas, de los factores de riesgo asociados.

5. ENFERMEDAD RENAL INICIAL Y FIBROSIS HEPÁTICA.

Ya se ha comentado que un porcentaje desconocido de individuos en la población general presenta una afectación hepática que se acompaña de un grado variable de fibrosis [474]. La fibrosis hepática es un proceso dinámico y potencialmente reversible en el cual están implicados complejos mecanismos moleculares y celulares, que dan lugar a una activación crónica del remodelado y la reparación tisular [475,476]. Además, el grado de fibrosis es uno de los principales factores pronósticos de estas enfermedades y se correlaciona con el riesgo de desarrollar cirrosis y sus complicaciones [477]. Las enfermedades crónicas del hígado, independientemente de la etiología, permanecen asintomáticas en la mayoría de los casos, por lo que su diagnóstico se realiza cuando se encuentran en fases avanzadas, muchas veces en situación de irreversibilidad y con pocas posibilidades de tratamiento [352,405,474]. Habitualmente, el diagnóstico se efectúa mediante el hallazgo de una alteración de las pruebas de función hepática al practicar una analítica, sin embargo, la elevación de las transaminasas, que es la alteración más frecuente, es un hallazgo poco específico que obliga a profundizar en el estudio ya que puede acompañarse de un grado variable de fibrosis hepática. Para ello el diagnóstico se puede realizar mediante métodos invasivos y no invasivos.

La biopsia hepática es el método invasivo de referencia para la detección de la fibrosis hepática [478]. El examen de la biopsia hepática permite la clasificación en etapas diferentes en función del grado de fibrosis. Sin embargo, esta prueba no está disponible en algunos niveles asistenciales, y presenta como limitaciones un riesgo para el paciente, supone un coste elevado, puede existir un error de muestra y una variabilidad interobservador [479]. Sin embargo, y teniendo en cuenta estas limitaciones, el presente estudio quiso realizar el estudio histológico especialmente en los sujetos con alteración de la elastografía para poder valorar la correlación entre el hallazgo histológico y la elastografía. Se pudieron realizar un número limitado de biopsias, pero teniendo en cuenta las características del estudio, corresponde a un 31% del total de la población que debía ser biopsiada según los criterios de diseño y esto no es una cifra menor. Salvo un estudio que ha precedido el presente [346], ningún otro estudio poblacional ha contemplado la posibilidad de realizar la biopsia hepática. Como en el estudio de Roulot, en la mayoría de los pacientes que se biopsiaron la causa de la enfermedad fue debida al HGNA. Otro aspecto realmente importante ha sido que un 27% de los sujetos biopsiados tenían una fibrosis significativa, es decir un grado F2 o superior según la escala METAVIR. Sin embargo, el diagnóstico de fibrosis se quiso realizar a través de la elastografía hepática. Hemos podido observar como la prevalencia de la rigidez hepática

determinada por elastografía era elevada en la población general. Una proporción de pacientes con aumento de la rigidez por elastografía se correspondía con el resultado de la biopsia, sugiriendo que una parte de los pacientes con HGNA presentaban una fibrosis significativa. Ello presupone que la elastografía es capaz de diagnosticar precozmente fibrosis en pacientes con HGNA. Además, la presencia de determinados factores de riesgo, principalmente de tipo metabólico, aumenta la probabilidad de presentar mayor rigidez hepática. Estos resultados son concluyentes con otros estudios poblacionales, donde encuentran también un porcentaje elevado de pacientes con aumento de la rigidez [346,347,359,360].

Por otro lado, los resultados del presente estudio, muestran el porcentaje de pacientes que se clasifican correctamente según el valor de la elastografía. Como se ha podido observar, a medida que aumenta la rigidez según el punto de corte de la elastografía clasifica a un porcentaje más elevado de los pacientes. Esto era lo esperable en función de los datos aparecidos en la bibliografía [480]. El porcentaje de pacientes con alteración de la elastografía en el punto de corte de 8 kPa fue del 5.8% idéntico al observado en el estudio de Rotterdam que incluyó un total de 3.041 sujetos. El estudio de Roulot con un total de 1.190 sujetos presentó un porcentaje de 7,5% siendo superior al presente estudio y al de Rotterdam. Sin embargo, y a la vista de los resultados, el mejor punto de corte fue de 9.2 kPa y teniendo en cuenta las características etiológicas, la mayoría tenían HGNA, probablemente en el futuro se deberá de utilizar este valor. Además, la elastografía por su sencillez y rapidez se puede convertir en una herramienta muy útil en nuestras consultas ya que se puede utilizar para el cribado en pacientes con alteración de las pruebas de función hepática, así como, en aquellos pacientes con alteraciones metabólicas, especialmente la obesidad y la diabetes. Todavía es un poco aventurado decir esto, si bien sería necesario realizar estudios de coste efectividad. Sin tener información al respecto, probablemente será coste efectivo en aquellos individuos con diferentes factores de riesgo, más que realizarla en la población general.

Un dato importante del presente estudio y que no se observado todavía es la relación entre la presencia de ER inicial y la alteración de la elastografía. Así, en los pacientes con ER inicial la media de alteración de la elastografía fue de 6.3 kPa (DE±12) frente a 4.9 kPa (DE±2,1) en aquellos que no la presentaron ($p < 0.001$). Asimismo, a medida que aumenta el grado de fibrosis por elastografía el porcentaje de pacientes con ER inicial es superior siendo del 3,1%, 6,4% y 10,2% según los diferentes puntos de corte de la elastografía. Estos datos también son coincidentes con los pacientes biopsiados, si bien el número de los mismos era muy pequeño y no se pueden obtener resultados

concluyentes. Estos resultados se corresponden con la información aparecida en los diferentes estudios y revisiones publicadas que indican que la gravedad de la enfermedad hepática, especialmente el HGNA, se asocia a un mayor riesgo y gravedad de la ERC [299,300,335,384]. Debido a que no hay estudios que hayan evaluado la ER inicial con la gravedad de la enfermedad hepática y dado que la presencia de la ER inicial coincide con la gravedad de la enfermedad hepática es necesario vigilar a los pacientes tanto en un sentido como en otro con la finalidad de poder prevenir tanto las complicaciones hepáticas como renales. En este sentido, además la ERC es también un importante factor de riesgo de ECV, y la mayoría de los individuos con ERC mueren por ECV antes de desarrollar una enfermedad renal terminal. Por lo tanto, y tal y como se ha comentado es importante la búsqueda de aquellos factores de riesgo que puedan modificar la evolución de la ERC. El HGNA, debido a su prevalencia y según los datos sobre la historia natural de que se dispone [356,378,380,481,482], se está erigiendo como una hepatopatía muy prevalente y con una evolución hacia formas más severas cada vez más frecuente. Además, debido a los factores asociados a la misma, se está constituyendo como una entidad con un gran riesgo de ECV [385,483]. Así, la frecuencia de EHNA como principal indicación para el trasplante hepático ha aumentado del 1,2% al 9,7% en la última década, convirtiéndose en la tercera indicación más frecuente para el trasplante hepático Estados Unidos [484]. Además, el número de trasplantes combinados de hígado y riñón ha aumentado exponencialmente en los últimos 5 años [485]. Por ello, el establecimiento de un vínculo entre el hígado y la lesión renal mejoraría la identificación temprana de la enfermedad renal y permitiría la selección de tratamientos dirigidos tanto a la enfermedad hepática como a la progresión de la ERC en individuos con HGNA, con implicaciones preventivas y terapéuticas potencialmente relevantes.

Algunos autores no recomiendan el cribado de la ERC en ausencia de factores de riesgo tradicionales de ERC [438]. Con los datos actuales se puede sugerir que en los individuos con HGNA se deberían evaluar la función renal, incluso ante la ausencia de factores de riesgo clásicos para la ERC, especialmente si se sospecha EHNA y/o fibrosis avanzada.

Los mecanismos patogénéticos que expliquen dicha asociación no son del todo conocidos, si bien se piensa que la interacción entre el HGNA, la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina jugarían un papel fundamental para explicar dicha asociación [335]. Así, el HGNA puede contribuir al desarrollo y progresión de la ERC debido a la dislipidemia aterogénica, la resistencia a la insulina tanto sistémica como hepática, al aumento de la producción de glucosa hepática, la activación del sistema renina-angiotensina y la liberación sistémica de numerosos mediadores potencialmente

patógenos (biomarcadores proinflamatorios y procoagulantes y factores profibrogénicos) [301].

Un aspecto que se contempló fue estudiar otros métodos diagnósticos no invasivos de fibrosis hepática y poderlos comparar con la elastografía. Hasta ahora hemos visto la utilidad y la validez de la elastografía hepática, pero hasta el momento actual no se encuentra disponible en algunos niveles asistenciales, especialmente en la asistencia primaria. Es por ello, que estudiamos el NFS [486] y el FIB-4 [285] dos índices serológicos validados y estudiados en diferentes hepatopatías y muy especialmente en los pacientes con HGNA. Estos presentan una mejor accesibilidad, debido a que presentan una serie de variables, tanto clínicas como analíticas, fáciles de obtener en la práctica clínica habitual constituyendo una buena alternativa para el diagnóstico de fibrosis hepática. Hasta la actualidad, se han descrito diversos marcadores serológicos de mayor o menor complejidad que se han ido aplicando a las diferentes hepatopatías crónicas, especialmente en pacientes con hepatopatía crónica por VHC [405]. En el presente estudio, hemos analizado estos dos marcadores que previamente han mostrado una buena fiabilidad diagnóstica en diferentes etiologías. Los marcadores estudiados han mostrado una buena correlación entre la ER inicial y el grado de fibrosis determinado por elastografía hepática, especialmente el NFS que mostró una correlación significativa, en cambio dicha significación no estuvo presente con el FIB-4. Sin embargo, dicha correlación fue menor cuando tuvimos en cuenta únicamente a los pacientes con fibrosis moderada o grave, con un valor debajo de la curva ROC idéntica para los dos marcadores estudiados siendo de 0.71 en comparación con la elastografía hepática que fue de 0.87. Estos resultados son coincidentes con otros estudios, especialmente en pacientes con HGNA [345,486], donde estos índices muestran una fiabilidad diagnóstica con una sensibilidad y especificidad similar a los resultados presentes.

Por otro lado, se ha querido observar el papel de las transaminasas. Si bien, un 23% de los sujetos tenían un valor elevado de las transaminasas y estas se han mostrado como un factor de riesgo independiente en el análisis multivariante sea cual fuere el valor de la elastografía, se sabe que un porcentaje relativamente importante de pacientes con hepatopatías de cualquier etiología cursan con un valor normal de las transaminasas [352]. Ello es importante, especialmente para los médicos de atención primaria que, son los que inicialmente deben de diagnosticar a los pacientes con una probable enfermedad hepática. En un reciente estudio comunitario dirigido a pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática y valoración del grado de severidad de la fibrosis, se identificó un número importante de pacientes con valores normales de las

enzimas hepáticas [348]. Así un 72% de los pacientes con una elastografía hepática ≥ 8 kPa, un 60% con presencia de fibrosis en la biopsia hepática y un 91% con diagnóstico de cirrosis presentó una cifra de ALT normal. De hecho, en el presente estudio hemos observado que el valor de las transaminasas en la predicción de la severidad de la fibrosis es muy inferior a la elastografía hepática (AUROC para AST 0.59 y ALT 0.57). Cada vez más, las enfermedades hepáticas se reconocen y se estudian de manera más intencionada en las consultas de atención primaria, especialmente desde el auge de las enfermedades metabólicas, que pueden jugar un papel importante en el desarrollo de fibrosis hepática. Decidir qué pacientes se deben de derivar a la especializada o no, no es una tarea fácil e implica un mayor conocimiento del grado evolutivo de dicha enfermedad. Es por ello, que además de la determinación de las enzimas hepáticas deberíamos disponer de marcadores serológicos fáciles de utilizar y sería muy conveniente disponer de la elastografía hepática en dichas consultas para determinar el grado de fibrosis y seleccionar a los pacientes [353,406].

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

El presente trabajo tiene una serie de limitaciones que se exponen a continuación:

- En primer lugar, la estimación del FG solo se realizó en base a una determinación analítica sin repetición a los 3 meses, presuponiendo la estabilidad en la función renal. Esto puede hacer que algunos individuos fueran clasificados en un estadije erróneo en cuanto a la enfermedad renal. Aun así esto no afectaría a los resultados dado que el análisis englobó a los estadios 1 y 2 conjuntamente. Por otra parte, aquellos individuos que hubieran presentado erróneamente un estadio 3 fueron excluidos al inicio del estudio.
- La estimación del FG al inicio del estudio se realizó con la fórmula MDRD-4, utilizada por el laboratorio de referencia, y posteriormente sustituida por CDK-EPI puesto que se implementó a nivel generalizado. Esto supuso por un lado no poder diferenciar entre los estadios 1 y 2, y por otro lado que algunos individuos de nuevo estuvieran mal clasificados. Los FG calculados con MDRD-4 se recalcularon con CKD-EPI en la mayoría de individuos. Aun así esto no afectó a los resultados dado que todo individuo con $FG < 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ fue excluido del estudio.
- La estimación del FG mediante fórmula no puede realizarse en algunas situaciones como la pérdida importante de masa muscular o enfermedades musculares entre otras. Estos individuos supondrían un muy bajo porcentaje, dado que la mayoría fueron descartados inicialmente para el estudio.
- El cálculo de REGICOR se realizó a todos los individuos, incluidos aquellos con ECV establecida. Estos últimos supusieron un bajo porcentaje de la muestra (6%). Por un lado es probable que hubiera un infrarregistro en la historia clínica, pero al tratarse de un estudio poblacional la prevalencia de estas entidades es menor que en otras series.
- No se pudo estimar el RCV global, dado que REGICOR solo estima riesgo coronario. Por otro lado, realizar la estimación mediante la tabla SCORE para países de bajo riesgo dejaba fuera de análisis a un alto porcentaje de individuos, ya que solo permite el cálculo hasta los 65 años.
- El 95% de la población era de etnia caucásica. No se ha podido analizar, por tanto, el comportamiento ni de la enfermedad renal ni hepática en el resto de etnias. Aun así, la etnia mayoritaria con diferencia en nuestro territorio continua siendo caucásica.

- Se excluyeron del estudio a aquellos individuos con obesidad mórbida, población con alto riesgo tanto para la enfermedad renal, hepática o ECV. Estos individuos en su conjunto supone un pequeño porcentaje, y aunque habría que realizar un análisis específico de ellos, no alteraron los resultados del presente trabajo.
- Igualmente fueron excluidos inicialmente del estudio aquellos individuos con enfermedad hepática crónica conocida, probablemente en fases más avanzadas de la enfermedad, por lo que en estos casos no fue posible valorar el riesgo asociado con la ER inicial.
- El mejor método para hacer el diagnóstico de HGNA es mediante la biopsia hepática. Esta se ha podido realizar en el 31% de los pacientes que eran subsidiarios de realizarla, sin embargo, y tras insistir un porcentaje elevado de pacientes desestimaron la misma. A pesar de ello, las realizadas aportan mucha información, además comparable con las otras pruebas diagnósticas, especialmente con la elastografía hepática y salvo otro estudio, el presente es el segundo estudio poblacional en donde se ha contemplado la práctica de la biopsia.
- El diagnóstico de HGNA habitualmente se realiza mediante la práctica de una ecografía abdominal. Esta es sencilla, con un bajo coste y sin riesgo para el paciente. No se contempló en el momento del diseño del estudio su realización, básicamente por un problema de sobresaturación de los Servicios de Radiología involucrados, dada la previsión de los pacientes que se esperaba reclutar. Hoy en día para estudios poblacionales se utiliza el FLI que es un índice validado para el diagnóstico de HGNA. Su aval queda contrastado en algunos estudios que han correlacionado el resultado del FLI con el de la ecografía. Por ello, haber utilizado dicho método no desvirtúa el diagnóstico de estos pacientes.
- El diagnóstico definitivo de HGNA se realiza mediante biopsia hepática. La mayoría de diagnósticos en este estudio se realizó mediante el índice FLI, ecografía hepática y solo un bajo porcentaje mediante biopsia. Aun así, el índice FLI tiene una excelente correlación y actualmente está validado para realizar el diagnóstico de HGNA si es superior a 60. De igual manera la ecografía también es un buen método diagnóstico para HGNA, siendo bajo el porcentaje de falsos positivos.
- Utilizar la elastografía para el diagnóstico de fibrosis hepática es cada vez más frecuente en todas las unidades de hepatología. Ya hemos comentado la buena correlación en general entre la elastografía y la biopsia. El escoger los puntos de

corte descritos fue debido a la información del momento. No cabe duda de que a mayor punto de corte más prevalencia de fibrosis significativa. A través de los resultados y teniendo en cuenta la alta prevalencia de HGNA los puntos de corte deberán ser como mínimo de 8,0 kPa o superiores. Sin embargo, se necesitan más estudios para poder concretarlos. A pesar de ello, el presente estudio aporta una gran información.

- Una limitación podría ser la variabilidad entre las personas que realizaron la elastografía. Siguiendo las recomendaciones descritas por los expertos, las enfermeras encargadas se formaron en un centro de referencia, realizando un mínimo de 300 determinaciones y superando una prueba con su certificado correspondiente por parte de los responsables de la compañía ECHOSENS fabricante del aparato de Fibroscan®.

A pesar de las limitaciones citadas, el presente estudio presenta unas importantes fortalezas:

- Se reclutó un importante número de participantes, 3.060 individuos representativos de la población general de ambos géneros y abarcando una amplia franja de edad, de los 18 a los 75 años.
- La selección de los mismos fue de manera aleatoria a partir de la base de datos de Atención Primaria SIAP, que presenta una mejor actualización que el registro del censo poblacional.
- La participación en el estudio fue muy alta, llegando al 63,2%, poniendo de manifiesto la importancia de la cercana relación existente entre la población y los servicios de atención primaria. Aun así el esfuerzo realizado para reclutar a los participantes fue considerable sobretodo en grupos de población más joven y en aquellos sin percepción de enfermedad, que por otra parte son los que menos utilizan los servicios de salud. Al igual que en otros estudios poblaciones la participación fue mayor entre mujeres.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral se pueden resumir los puntos siguientes:

1. La elastografía hepática transitoria es un buen método para la determinación de las enfermedades hepáticas en población general por su inocuidad y fácil ejecución.
2. Un elevado porcentaje de sujetos de la población general presentaron un aumento de la rigidez hepática, en un 9%, 6,8% y 5,8% según los valores de la elastografía hepática de 6.8 kPa, 7.6 kPa y 8 kPa, respectivamente.
3. Se ha observado una elevada prevalencia tanto de sobrepeso como de obesidad, afectando entre las dos entidades al 73% de la población, lo que supone un claro incremento respecto a los últimos años.
4. La obesidad, el SM, la HTA, la DM2, la enfermedad renal, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia son más frecuentes en población con elastografía hepática alterada.
5. El principal factor de riesgo asociado a la elastografía hepática es la obesidad abdominal. Otros factores asociados fueron el género masculino, la DM2, transaminasas, baja HDL y la hipertrigliceridemia.
6. La ER inicial es una entidad con una prevalencia no despreciable entre la población general y que probablemente vaya en aumento a la vez que lo hace la obesidad. Es claramente superior entre hombres y su prevalencia va aumentando con la edad.
7. Esta prevalencia es significativamente diferente si el diagnóstico se establece basándose en una o dos determinaciones analíticas. Esto sobreestima la prevalencia si solo se realiza en una única determinación, pasando del 5,5% al 3,8% si se realizan dos determinaciones. Cabe destacar la dificultad añadida en la realización del presente estudio para el diagnóstico de la ER inicial que se realizó en dos muestras separadas 3 meses entre sí.
8. La prevalencia de ER inicial fue claramente superior entre los obesos, diabéticos e hipertensos. De igual modo estos factores tuvieron una alta prevalencia entre la población afecta de ER inicial, siendo del 56%, 43,1% y 59,6% respectivamente.
9. El SM fue también una entidad muy prevalente, hasta el 28%, con una tendencia clara al aumento, paralelamente a la obesidad y sobrepeso. Fue notablemente superior en hombres. Todos sus componentes, excepto la HDL se relacionaron con

la ER inicial, siendo especialmente frecuentes la presión arterial, la glucemia y la obesidad abdominal. El componente que presentó mayor riesgo de ER inicial fue la presión arterial con una OR de 2,25.

10. La presencia de ER inicial fue más frecuente entre los individuos con REGICOR alto. Un riesgo superior al 10% estuvo presente en el 42% de los individuos con ER inicial.
11. Un 38% de la población general presenta un HGNA mediante la determinación del índice FLI.
12. Se observó una relación estadísticamente significativa entre la presencia de la ER inicial y el HGNA, al igual que entre la ER inicial, el HGNA y la prediabetes.
13. La enfermedad por HGNA fue el hallazgo histológico más frecuente en la biopsia hepática. El 27% de los sujetos biopsiados tenían una fibrosis significativa, F2 o superior de la escala METAVIR.
14. Mayor prevalencia de ER inicial a medida que aumenta la fibrosis hepática según los diferentes puntos de corte determinados de la elastografía hepática.

Como conclusiones del presente trabajo que puede decir que:

- ✓ La ER inicial, el SM y el HGNA son entidades comunes entre la población general. En el presente estudio las prevalencias fueron del 3,8%, 39,7% y 28,6% respectivamente. Las tres patologías están íntimamente relacionadas entre sí además de con el tejido adiposo y la RI, y por tanto, es previsible que estas prevalencias vayan aumentando a la vez que lo hace la obesidad.
- ✓ Es difícil comparar las prevalencias de ER inicial entre diferentes territorios por los distintos métodos empleados para su diagnóstico. El presente es el primer estudio epidemiológico realizado con la metodología que recomiendan las actuales guías de práctica clínica. Así la prevalencia de ER inicial disminuyó del 5,5% en una primera determinación de ACR al 3,8% cuando se repitió la determinación a los 3 meses.
- ✓ Las tres entidades presentan un riesgo vascular aumentado difícil de cuantificar a nivel poblacional con los métodos actuales. Sería interesante desarrollar métodos que incluyeran FRCV no tradicionales y tuvieran en cuenta el riesgo de las tres entidades en conjunto.
- ✓ La elastografía hepática, en combinación con los marcadores serológicos no invasivos, sería un buen método para el diagnóstico de HGNA y fibrosis hepática en población de riesgo. Estos se podrían aplicar tanto en la práctica clínica como en futuros estudios poblacionales.
- ✓ Dado el incremento en la evolución a fases terminales tanto de la enfermedad renal como hepática, con un número creciente cada vez mayor de doble trasplante hepático y renal, se deberían establecer programas de detección precoz para ambas entidades, en particular si se presentan asociadas, y así poder abordar los factores y comorbilidades que influyen en su progresión.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-U, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72:247–59. doi:10.1038/sj.ki.5002343.
- [2] Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH, Rufo KH, Chianchiano D, McClellan WM, et al. Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A57.
- [3] Lerman LO, Lerman A. El síndrome metabólico y la enfermedad renal temprana: ¿un eslabón más de la cadena? *Rev Española Cardiol* 2011;64:358–60. doi:10.1016/j.recesp.2011.01.005.
- [4] Bhatia LS, Curzen NP, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular risk. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:420–8. doi:10.1097/HCO.0b013e328354829c.
- [5] Boix R, Medrano M, Almazán J. Mortalidad por enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica del corazón. Período 1996-1997. *Semer - Med Fam* 2001;27:98–102.
- [6] Landecho MF, Colina I, Huerta A, Fortuño A, Zalba G, Beloqui O. Connection between the early phases of kidney disease and the metabolic syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:373–8. doi:10.1016/j.rec.2010.11.010.
- [7] Mikolasevic I, Racki S, Bubic I, Jelic I, Stimac D, Orlic L. Chronic kidney disease and nonalcoholic Fatty liver disease proven by transient elastography. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:305–10. doi:10.1159/000350158.
- [8] Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010;51:679–89. doi:10.1002/hep.23280.
- [9] Stehouwer CDA, Lambert J, Donker AJM, Van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997;34:55–68. doi:10.1016/S0008-6363(96)00272-6.
- [10] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–305. doi:10.1056/NEJMoa041031.
- [11] Jin K, Norris K, Vaziri ND. Dysregulation of hepatic fatty acid metabolism in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:313–20. doi:10.1093/ndt/gfs350.
- [12] Scott RP, Quaggin SE. Review series: The cell biology of renal filtration. *J Cell Biol* 2015;209:199–210. doi:10.1083/jcb.201410017.
- [13] McMahon AP. Development of the Mammalian Kidney. *Curr Top Dev Biol* 2016;117:31–64. doi:10.1016/bs.ctdb.2015.10.010.
- [14] Bargman JM, Skorecki K. Chronic Kidney Disease. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19a ed. McGraw-Hill Medical; 2015. Chapter 335. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1130>.
- [15] Taal MW, Brenner BM, Rector FC. Brenner & Rector's *The Kidney*. 9th edition. Philadelphia PA: Elsevier/Saunders; 2012.

- [16] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–266. doi:S0272638602093563 [pii].
- [17] Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. Clinical Guidelines National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney. *Ann Intern Med* 2003;139:137–47. doi:200307150-00013 [pii].
- [18] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–100. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.
- [19] Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual Model of CKD: Applications and Implications. *Am J Kidney Dis* 2009;53:S4–16. doi:10.1053/j.ajkd.2008.07.048.
- [20] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:4-163. doi:10.1038/kisup.2012.76.
- [21] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17–28. doi:10.1038/ki.2010.483.
- [22] Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología* 2014;34:243-6.
- [23] Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–12. doi:10.1053/ajkd.2003.50007.
- [24] Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180–8. doi:10.1681/ASN.2004070539.
- [25] Coresh J, Selvin E, Stevens L a, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038–47. doi:10.1001/jama.298.17.2038.
- [26] Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S131–8.
- [27] Magnason RL, Indridason OS, Sigvaldason H, Sigfusson N, Palsson R. Prevalence and progression of CRF in Iceland: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 2002;40:955–63. doi:10.1053/ajkd.2002.36327.
- [28] Nwankwo E, Bello AK, El Nahas AM. Chronic kidney disease: Stemming the global tide. *Am J Kidney Dis* 2005;45:201–8. doi:10.1053/j.ajkd.2004.09.005.
- [29] Jafar TH, Schmid CH, Levey AS. Serum creatinine as marker of kidney function in South Asians: a study of reduced GFR in adults in Pakistan. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1413–9. doi:10.1681/ASN.2004121100.

- [30] Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, Rodriguez E, Avila-Diaz M, Arreola F, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl* 2005;S11–7. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09702.x.
- [31] Chen J, Wildman RP, Gu D, Kusek JW, Spruill M, Reynolds K, et al. Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 74 years. *Kidney Int* 2005;68:2837–45. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00757.x.
- [32] Viktorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, Aspelund T, Gudnason V, Indridason OS. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1799–807. doi:10.1093/ndt/gfh914.
- [33] Hsu CC, Hwang SJ, Wen CP, Chang HY, Chen T, Shiu RS, et al. High prevalence and low awareness of CKD in Taiwan: a study on the relationship between serum creatinine and awareness from a nationally representative survey. *Am J Kidney Dis* 2006;48:727–38. doi:10.1053/j.ajkd.2006.07.018.
- [34] Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2275–84. doi:10.1681/ASN.2005121273.
- [35] Montañés R, Bover J, Oliver A, Ballarín J, Gràcia S. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología* 2010;30:185–94. doi:10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5838.
- [36] Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010;30:78–86. doi:10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5732.
- [37] Otero A, Abelleira A, Camba MJ, Pérez C, Armada E, Esteban J y cols. Prevalencia de insuficiencia renal oculta en la provincia de Ourense. *Nefrología* 2003;23 (suppl 6)
- [38] Simal F, Martín JC, Bellido J, Arzúa D, Mena FJ, González I. Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en población general. *Nefrología* 2004;24:329–37.
- [39] Gorostidi M, Alonso JL, González de Cangas B, Jiménez F, Vaquero F MM. Prevalencia de insuficiencia renal en población de edad avanzada y factores asociados. Resultados preliminares. *Nefrología* 2004
- [40] De Francisco LM, De la Cruz JJ, Cases A, De la Figuera M, Egocheaga MI, Górriz JI, et al. Prevalence of kidney insufficiency in primary care population in Spain: EROCAP study. *Nefrología* 2007;27:300–12.
- [41] Lesley A, Perrone RD. Assessment of kidney function. Uptodate [Internet]. 2014 (accessed March 29, 2015). Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function>.
- [42] Hernando Avendaño L. *Nefrología clínica*. 3ª edición. Madrid: Panamericana; 2009.
- [43] Ribes EA. Fisiopatología de la insuficiencia renal crónica. *An Cirugía Cardíaca Y Vasc* 2004;10:8–76.

- [44] Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms. *Int Urol Nephrol* 2011;43:771–84. doi:10.1007/s11255-011-9974-1.
- [45] Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844–50. doi:10.1001/jama.291.7.844.
- [46] Moghazi S, Jones E, Schroepple J, Arya K, McClellan W, Hennigar RA, et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int* 2005;67:1515–20. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00230.x.
- [47] Hernández FR. Biopsia renal. *Nefroplus* 2009;2:1–8.
- [48] Atwell TD, Spanbauer JC, McMenemy BP, Stockland AH, Hesley GK, Schleck CD, et al. The Timing and Presentation of Major Hemorrhage After 18,947 Image-Guided Percutaneous Biopsies. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:190–5. doi:10.2214/AJR.14.13002.
- [49] Rodríguez-Puyol D. The aging kidney. *Kidney Int* 1998;54:2247–65.
- [50] Gowans EM, Fraser CG. Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance: ramifications for interpretation of results and patient care. *Ann Clin Biochem* 1988;25:259–63.
- [51] Gunn IR. Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 1989;26:302–3.
- [52] Payne RB. Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 1989;26:565–6.
- [53] Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem* 1991;37:695–700.
- [54] Lawson N, Lang T, Broughton A, Prinsloo P, Turner C, Marenah C. Creatinine assays: time for action? *Ann Clin Biochem* 2002;39:599–602.
- [55] Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1042–6.
- [56] Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:920–9. doi:10.1053/ajkd.2002.32765.
- [57] K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–266.
- [58] The Renal Association: The UK CKD Guidelines [on line]. UK Renal Association; [actualizado ene 2009; citado 2 oct 2016]. Disponible en: <http://www.renal.org/CKDguide/ckd.html> 2005.
- [59] Johnson D. The CARI guidelines. Evaluation of renal function. *Nephrology (Carlton)* 2005;10 Suppl 4:S133–76. doi:10.1111/j.1440-1797.2005.00487_1.x.

- [60] Levey AS, Stevens L a, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- [61] Wang X, Lewis J, Appel L, Cheek D, Contreras G, Faulkner M, et al. Validation of creatinine-based estimates of GFR when evaluating risk factors in longitudinal studies of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2900–9. doi:10.1681/ASN.2005101106.
- [62] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461–70.
- [63] Levey AS, Greene T, Kusek JW BG. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:A08028.
- [64] Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martin de Francisco AL et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26:658–65.
- [65] Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2140–4.
- [66] Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929–37.
- [67] Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ, Stegall MD, Cosio FG, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004;43:112–9.
- [68] Ibrahim H. An Alternative Formula to the Cockcroft-Gault and the Modification of Diet in Renal Diseases Formulas in Predicting GFR in Individuals with Type 1 Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1051–60. doi:10.1681/ASN.2004080692.
- [69] Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:459–66. doi:10.1681/ASN.2004060447.
- [70] Lin J, Knight EL, Hogan M Lou, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2573–80.
- [71] Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307:1941–51. doi:10.1001/jama.2012.3954.
- [72] Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2305–13. doi:10.1681/ASN.2009020171.

- [73] Gaspari F, Ruggenenti P, Porrini E, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, et al. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int* 2013;84:164–73. doi:10.1038/ki.2013.47.
- [74] Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416–21. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x.
- [75] Groesbeck D, Köttgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1777–85. doi:10.2215/CJN.00840208.
- [76] Macdonald J, Marcora S, Jibani M, Roberts G, Kumwenda M, Glover R, et al. GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis* 2006;48:712–9. doi:10.1053/j.ajkd.2006.07.001.
- [77] Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2005;28:346–9.
- [78] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009;75:652–60. doi:10.1038/ki.2008.638.
- [79] Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005;51:1420–31. doi:10.1373/clinchem.2005.051557.
- [80] Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007;40:153–61. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.10.014.
- [81] Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2007;23:154–60. doi:10.1093/ndt/gfm661.
- [82] Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:610–6. doi:10.1097/01.mnh.0000247505.71915.05.
- [83] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:395–406. doi:10.1053/j.ajkd.2007.11.018.
- [84] Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2001;38:310–6. doi:10.1053/ajkd.2001.26096.
- [85] Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BEP, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1404–12.

- doi:10.1681/ASN.2004100854.
- [86] Stevens LA, Padala S, Levey AS. Advances in glomerular filtration rate-estimating equations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:298–307. doi:10.1097/MNH.0b013e32833893e2.
- [87] Deinum J, Derkx FH. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate? *Lancet* 2000;356:1624–5. doi:10.1016/S0140-6736(00)03152-4.
- [88] Hoyer JR, Seiler MW. Pathophysiology of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int* 1979;16:279–89.
- [89] National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 73. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2008.
- [90] Management of Chronic Kidney Disease: A Clinician's Guide. Springer; 2014.
- [91] KHA-CARI Guidelines n.d. http://www.cari.org.au/ckd_urineprot_list_pub2004.php (accessed April 4, 2015).
- [92] Mogensen CE, Christensen CK. Predicting Diabetic Nephropathy in Insulin-Dependent Patients. *N Engl J Med* 1984;311:89–93. doi:10.1056/NEJM198407123110204.
- [93] Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;1:1175–9.
- [94] Halimi JM, Hadjadj S, Aboyans V, Allaert FA, Artigou JY, Beaufile M, et al. Microalbuminuria and urinary albumin excretion: French guidelines. *Ann Biol Clin (Paris)* 66:277–84. doi:10.1684/abc.2008.0229.
- [95] Levey AS, Lesley AI. Definition and staging of chronic kidney disease in adults. Uptodate [Internet]. 2016. (accessed April 5, 2017). Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/definition-and-staging-of-chronic-kidney-disease-in-adults>.
- [96] Montañes R, Gràcia S, D. Pérez D, Martínez A, Bover J. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31:331–45. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jan.10807.
- [97] Heathcote KL, Wilson MP, Quest DW, Wilson TW. Prevalence and duration of exercise induced albuminuria in healthy people. *Clin Invest Med* 2009;32:E261–5.
- [98] Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983;309:1543–6. doi:10.1056/NEJM198312223092503.
- [99] Christopher-Stine L, Petri M, Astor BC, Fine D. Urine protein-to-creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *J Rheumatol* 2004;31:1557–9.
- [100] Xin G, Wang M, Jiao L, Xu G, Wang H. Protein-to-creatinine ratio in spot urine samples as a predictor of quantitation of proteinuria. *Clin Chim Acta* 2004;350:35–9. doi:10.1016/j.cccn.2004.06.019.

- [101] Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem* 2005;51:1577–86. doi:10.1373/clinchem.2005.049742.
- [102] Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2006;47:1–7. doi:10.1053/j.ajkd.2005.10.014.
- [103] Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol* 2001;55:436–47.
- [104] Lane C, Brown M, Dunsmuir W, Kelly J, Mangos G. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology* 2006;11:245–9. doi:10.1111/j.1440-1797.2006.00564.x.
- [105] Chaiken RL, Khawaja R, Bard M, Eckert-Norton M, Banerji MA, Lebovitz HE. Utility of untimed urinary albumin measurements in assessing albuminuria in black NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1997;20:709–13.
- [106] Marshall SM. Screening for microalbuminuria: which measurement? *Diabet Med* 1991;8:706–11.
- [107] Bonet J, Vila J, Alsina MJ, Ancochea L, Romero R. Prevalencia de microalbuminuria en la población general de un área mediterránea española y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. *Med clin* 2001;116:573-4.
- [108] Djukanović L, Ležaić V, Dimković N, Peković GP, Bukvić D, Bajčetić S, et al. Early detection of chronic kidney disease: Collaboration of belgrade nephrologists and primary care physicians. *Nefrologia* 2012;32:59–66. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Oct.11031.
- [109] Chen F, Yang W, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, et al. Albuminuria: Prevalence, associated risk factors and relationship with cardiovascular disease. *J Diabetes Investig* 2014;5:464–71. doi:10.1111/jdi.12172.
- [110] United States Renal Data System, *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2010.
- [111] Khan SS, Kazmi WH, Abichandani R, Tighiouart H, Pereira BJG, Kausz AT. Health care utilization among patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2002;62:229–36. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00432.x.
- [112] Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen S-C. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2015;5:2–7. doi:10.1038/kisup.2015.2.
- [113] Alani H, Tamimi A, Tamimi N. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. *World J Nephrol* 2014;3:156–68. doi:10.5527/wjn.v3.i4.156.
- [114] Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3,399 incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992;20:32–8.

- [115] Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347–54.
- [116] Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53–61.
- [117] Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2919–25.
- [118] Locatelli F, Aljama P, Canaud B, Covic A, De Francisco A, MacDougall IC, et al. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: A position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy (TREAT) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2846–50. doi:10.1093/ndt/gfq336.
- [119] Neven E, De Schutter TM, Behets GJ, Gupta A, D'Haese PC. Iron and vascular calcification. Is there a link? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1137–45. doi:10.1093/ndt/gfq858.
- [120] Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:218–23. doi:10.1093/ndt/15.2.218.
- [121] KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009:S1–130. doi:10.1038/ki.2009.188.
- [122] Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1927–39. doi:10.1097/01.ASN.0000069165.79509.42.
- [123] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–43. doi:10.1056/NEJM200003233421202.
- [124] Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767–72. doi:10.1161/01.CIR.101.15.1767.
- [125] Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956–63.
- [126] Tracy RP, Arnold AM, Ettinger W, Fried L, Meilahn E, Savage P. The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1776–83. doi:10.1161/01.ATV.19.7.1776.
- [127] Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty BM, Macy EM, Sharrett AR, et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:493–8. doi:10.1161/01.ATV.19.3.493.

- [128] Wever R, Boer P, Hijmering M, Stroes E, Verhaar M, Kastelein J, et al. Nitric oxide production is reduced in patients with chronic renal failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1168–72. doi:10.1161/01.ATV.19.5.1168.
- [129] Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2449–55. doi:10.1681/ASN.2005010076.
- [130] Brantsma AH, Bakker SJL, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3851–8. doi:10.1093/ndt/gfn356.
- [131] Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–6. doi:10.1001/jama.286.4.421.
- [132] Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901–6.
- [133] Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–82.
- [134] Roest M, Banga JD, Janssen WM, Grobbee DE, Sixma JJ, de Jong PE, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001;103:3057–61.
- [135] Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110:32–5. doi:10.1161/01.CIR.0000133312.96477.48.
- [136] Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969–75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538132.
- [137] Cordero A, Moreno J AE. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Rev Española Cardiol* 2005;5:38D – 45D.
- [138] Nashar K, Egan BM. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:421–35. doi:10.2147/DMSO.S45183.
- [139] Prasad GVR. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions. *World J Nephrol* 2014;3:210–9. doi:10.5527/wjn.v3.i4.210.
- [140] Guallar P, Banegas JR, García MJ, Gutiérrez JL, López E, Rodríguez F. Association of cardiovascular disease with overweight and obesity in Spain. *Med Clin (Barc)* 2002;118:616–8.

- [141] Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The Effect of Age on the Association between Body-Mass Index and Mortality. *N Engl J Med* 1998;338:1–7. doi:10.1056/NEJM199801013380101.
- [142] Kahri J, Groop PH, Elliott T, Viberti G, Taskinen MR. Plasma cholesteryl ester transfer protein and its relationship to plasma lipoproteins and apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in IDDM patients with microalbuminuria and clinical nephropathy. *Diabetes Care* 1994;17:412–9. doi:10.2337/diacare.17.5.412.
- [143] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.
- [144] Tomàs L, Varas C, Pérez I, Puig T, Balaguer I. Risk factors and coronary morbimortality in a Mediterranean industrial cohort over 28 years of follow-up. The Manresa Study. *Rev Española Cardiol* 2001;54:1146–54.
- [145] Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:675–87.
- [146] Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. REGICOR Investigators. *Int J Epidemiol* 1998;27:599–604.
- [147] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald a. P, Sans S, Menotti a., De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
- [148] De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–10. doi:10.1016/s0195-668x(03)00347-6.
- [149] Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Española Cardiol* 2003;56:253–61.
- [150] Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Española Cardiol* 2007;60:476–85. doi:10.1016/S0300-8932(07)75064-9.
- [151] Gil V, Orozco D, Maiques A, Aznar J, Navarro J, Cea L, et al. Concordancia de las escalas REGICOR y SCORE para la identificación del riesgo cardiovascular alto en la población española. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1042–50. doi:10.1157/13111236.
- [152] Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40–7. doi:10.1136/jech.2005.038505.
- [153] D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180–7.

- [154] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–421.
- [155] Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary 2007. *European Heart Journal* 2007; 28: 2375–414 doi:10.1093/eurheartj/ehm316.
- [156] Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335:136. doi:10.1136/bmj.39261.471806.55.
- [157] Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475–82. doi:10.1136/bmj.39609.449676.25.
- [158] Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611–9. doi:10.1001/jama.297.6.611.
- [159] Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: The Reynolds risk score for men. *Circulation* 2008;118:2243–51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251.
- [160] Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S49–73. doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
- [161] JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;100 Suppl:ii1–67. doi:10.1136/heartjnl-2014-305693.
- [162] McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1643–53. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.035.
- [163] DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, McEvoy JW, Budoff MJ, Blumenthal RS, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann Intern Med* 2015;162:266–75. doi:10.7326/M14-1281.
- [164] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–607.
- [165] Trevisan R, Vedovato M, Tiengo A. The Epidemiology of Diabetes Mellitus. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1998;13:2-5.

- [166] Zimmet P, Alberti K, Serrano M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Española Cardiol* 2005;58:1371–6. doi:10.1016/S0300-8932(05)74065-3.
- [167] Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
- [168] Caballería L, Pera G, Rodríguez L, Auladell MA, Bernad J, Canut S, et al. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in a Spanish population: influence of the diagnostic criteria used. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1007–11. doi:10.1097/MEG.0b013e328355b87f.
- [169] Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation* 2009;120:1640–5. doi:10.1161/circulationaha.109.192644.
- [170] Fernández-Bergés D, Cabrera De León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:241–8. doi:10.1016/j.recesp.2011.10.015.
- [171] Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629–36. doi:10.1161/ATVBAHA.107.151092.
- [172] Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210–4.
- [173] Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes* 2010;2:180–93. doi:10.1111/j.1753-0407.2010.00078.x.
- [174] Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española : registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
- [175] Coca MM, Hernanz P, Vega M, Suárez C. Prevalencia de síndrome metabólico en la población de un centro de atención primaria urbano. *Atención Primaria* 2005;35:436–7. doi:10.1157/13074802.
- [176] Viñes JJ, Díez J, Guembe MJ, González P, Amézqueta C, Barba J, et al. Study of vascular risk in Navarre: objectives and design. Prevalence of metabolic syndrome and of vascular risk factors. *An Sist Sanit Navar* 2007;30:113–24.
- [177] Guallar P, Francisco R, López E, León LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitude and Management of Metabolic Syndrome in Spain in 2008-2010: The ENRICA Study Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:367–73. doi:10.1016/j.rec.2013.08.014.

- [178] Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2364–73. doi:10.2215/CJN.02180311.
- [179] Laclaustra M, Bergua C, Pascual I, Casasnovas JA. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev Española Cardiol* 2006;5:3–10. doi:10.1157/13083442.
- [180] Wisse BE. The Inflammatory Syndrome: The Role of Adipose Tissue Cytokines in Metabolic Disorders Linked to Obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2792–800. doi:10.1097/01.ASN.0000141966.69934.21.
- [181] Lee JE, Choi SY, Huh W, Kim Y-G, Kim DJ, Oh HY. Metabolic syndrome, C-reactive protein, and chronic kidney disease in nondiabetic, nonhypertensive adults. *Am J Hypertens* 2007;20:1189–94. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.04.020.
- [182] Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113–32. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.034.
- [183] Carbone F, Montecucco F, Mach F, Pontremoli R, Viazzi F. The liver and the kidney: Two critical organs influencing the atherothrombotic risk in metabolic syndrome. *Thromb Haemost* 2013;110:940–58. doi:10.1160/TH13-06-0499.
- [184] Montecucco F, Mach F, Pende A. Inflammation is a key pathophysiological feature of metabolic syndrome. *Mediators Inflamm* 2013;2013:135984. doi:10.1155/2013/135984.
- [185] Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: Collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011;377:1085–95. doi:10.1016/S0140-6736(11)60105-0.
- [186] Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in U.S. Adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167–74. doi:10.1403/167 [pii].
- [187] Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005;257:454–60. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01468.x.
- [188] Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, Higa A, Iseki K. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006;69:369–74. doi:10.1038/sj.ki.5000050.
- [189] Chen J, Gu D, Chen C-S, Wu X, Hamm LL, Muntner P, et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1100–6. doi:10.1093/ndt/gfl759.
- [190] Iseki K, Kohagura K, Sakima A, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, et al. Changes in the demographics and prevalence of chronic kidney disease in Okinawa, Japan (1993 to 2003). *Hypertens Res* 2007;30:55–62. doi:10.1291/hypres.30.55.

- [191] Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T. An association between metabolic syndrome and the estimated glomerular filtration rate. *Intern Med* 2008;47:1399–406.
- [192] Chang IH, Han JH, Myung SC, Kwak KW, Kim TH, Park SW, et al. Association between metabolic syndrome and chronic kidney disease in the Korean population. *Nephrology* 2009;14:321–6. doi:10.1111/j.1440-1797.2009.01091.x.
- [193] Jiang L, Liang Y, Qiu B, Wang F, Duan X, Yang X, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a rural Chinese population. *Clin Chim Acta* 2011;412:1983–8. doi:10.1016/j.cca.2011.07.014.
- [194] Leoncini G, Viazzi F, Rosei EA, Ambrosioni E, Costa FV, Leonetti G, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in high-risk Italian hypertensive patients: The I-DEMAND study. *J Nephrol* 2012;25:63–74. doi:10.5301/JN.2011.7752.
- [195] Maric C, Hall JE. Obesity, Metabolic Syndrome and Diabetic Nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011;170:28-35. doi:10.1159/000324941.
- [196] Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, Bautista P, Cristóbal M, Nepomuceno T, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F423–9. doi:10.1152/ajprenal.00124.2006.
- [197] Lucove J, Vupputuri S, Heiss G, North K, Russell M. Metabolic Syndrome and the Development of CKD in American Indians: The Strong Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:21–8. doi:10.1053/j.ajkd.2007.09.014.
- [198] Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, Chinen S, Kohagura K, Kinjo K, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Japanese Adults. *Hypertens Res* 2007;30:937–43. doi:10.1291/hypres.30.937.
- [199] Watanabe H, Obata H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of chronic kidney disease: the Niigata preventive medicine study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:26–32. doi:10.1002/dmrr.1058.
- [200] Bonnet F, Marre M, Halimi J-M, Stengel B, Lange C, Laville M, et al. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study. *J Hypertens* 2006;24:1157–63. doi:10.1097/01.hjh.0000226206.03560.ac.
- [201] Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of Obesity, the Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:152–9. doi:10.1007/s11906-012-0254-y.
- [202] Leoncini G, Viazzi F, Vercelli M, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome and microalbuminuria predict renal outcome in non-diabetic patients with primary hypertension: the MAGIC study. *J Hum Hypertens* 2012;26:149–56. doi:10.1038/jhh.2011.2.
- [203] Landau M, Kurella-Tamura M, Shlipak MG, Kanaya A, Strotmeyer E, Koster A, et al. Correlates of insulin resistance in older individuals with and without kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2814–9. doi:10.1093/ndt/gfq817.

- [204] Kovács T, Vas T, Kovesdy CP, Késői I, Sági B, Wittmann I, et al. Metabolic syndrome and other cardiovascular risk factors associated with the progression of IgA nephropathy. *Clin Kidney J* 2013;6:395–401. doi:10.1093/ckj/sfs131.
- [205] Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434–8.
- [206] Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103–9.
- [207] Caballería L, Torán P, Auladell MA, Pera G. Non-alcoholic hepatic steatosis. An update. *Aten Primaria* 2008;40:419–24.
- [208] Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology* 1994;20:1442–9.
- [209] Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC MA. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413–9.
- [210] Neuschwander-Tetri B, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202–19. doi:10.1053/jhep.2003.50193.
- [211] Wong VW-S, Wong GL-H, Choi PC-L, Chan AW-H, Li MK-P, Chan H-Y, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969–74. doi:10.1136/gut.2009.205088.
- [212] Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960–7. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07486.x.
- [213] Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008;28:339–50. doi:10.1055/s-0028-1091978.
- [214] Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Epidemiol* 2007;17:863–9. doi:10.1016/j.annepidem.2007.05.013.
- [215] Ong JP. Epidemiology and Natural History of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11:1–16. doi:10.1016/j.cld.2007.02.009.
- [216] Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:883–9. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03246.x.
- [217] Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:24–32. doi:10.1097/MEG.0b013e32832fcd0.
- [218] Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008;14:185–92.
- [219] Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988;27:142–9.

- [220] El-Hassan AY, Ibrahim EM, Al-Mulhim FA, Nabhan AA, Chammas MY. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 1992;65:774–8. doi:10.1259/0007-1285-65-777-774.
- [221] Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002–9.
- [222] Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428–32.
- [223] Lonardo A, Bellini M, Tartoni P, Tondelli E. The bright liver syndrome. Prevalence and determinants of a “bright”; liver echopattern. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:351–6.
- [224] Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112–7.
- [225] Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J-I, Egawa I, Sawa T, Hazama H, et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1098–105.
- [226] Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44–52. doi:10.1002/hep.20734.
- [227] Fan J-G, Zhu J, Li X-J, Chen L, Li L, Dai F, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol* 2005;43:508–14. doi:10.1016/j.jhep.2005.02.042.
- [228] Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005;22:1141–5. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01582.x.
- [229] Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722–8.
- [230] Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:138–43. doi:10.1111/j.1440-1746.2005.04086.x.
- [231] Chen C-H, Huang M-H, Yang J-C, Nien C-K, Yang C-C, Yeh Y-H, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:745–52.
- [232] Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int* 2006;26:856–63. doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01311.x.

- [233] Radu C, Grigorescu M, Crisan D, Lupsor M, Constantin D, Dina L. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:255–60.
- [234] Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387–95. doi:10.1002/hep.20466.
- [235] Patt CH, Yoo HY, Dibadj K, Flynn J, Thuluvath PJ. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci* 2003;48:797–801.
- [236] Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim Y-S, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: A review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007;47:239–44. doi:10.1016/j.jhep.2007.02.007.
- [237] Ground KE. Liver pathology in aircrew. *Aviat Space Environ Med* 1982;53:14–8.
- [238] Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106–10.
- [239] Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:222–6.
- [240] Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese. *Gastroenterology* 2001;121:91–100. doi:10.1053/gast.2001.25540.
- [241] Beymer C, Kowdley K V., Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR, et al. Prevalence and Predictors of Asymptomatic Liver Disease in Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery. *Arch Surg* 2003;138:1240. doi:10.1001/archsurg.138.11.1240.
- [242] Spaulding L, Trainer T, Janiec D. Prevalence of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese subjects undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2003;13:347–9. doi:10.1381/096089203765887633.
- [243] Baumeister SE, Völzke H, Marschall P, John U, Schmidt C-O, Flessa S, et al. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. *Gastroenterology* 2008;134:85–94. doi:10.1053/j.gastro.2007.10.024.
- [244] Caballería L, Arteaga I, Pera G, Rodríguez L, Alumà A, Auladell MA, et al. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease: a case-control study. *Med Clínica* 2013;141:233–9. doi:10.1016/j.medcli.2012.11.034.
- [245] Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792–8. doi:10.1002/hep.22429.
- [246] Caballería J, Rodés J. Non-alcoholic steatohepatitis. *Med Clínica* 2003;120:670–5.

- [247] Lonardo A, Sookoian S, Chonchol M, Loria P, Targher G. Cardiovascular and systemic risk in nonalcoholic fatty liver disease - atherosclerosis as a major player in the natural course of NAFLD. *Curr Pharm Des* 2013;19:5177–92.
- [248] Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Abaterusso C, Bonora E. Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Is there a link? *J Hepatol* 2011;54:1020–9. doi:10.1016/j.jhep.2010.11.007.
- [249] Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: A new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2012;33:1190–200. doi:10.1093/eurheartj/ehr453.
- [250] Day CP JO. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998;114:842–5.
- [251] Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008;28:370–9. doi:10.1055/s-0028-1091981.
- [252] Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005;42:987–1000. doi:10.1002/hep.20920.
- [253] Almeda P, Cuevas D, Aguilar CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009;8 Suppl 1:S18–24.
- [254] Ampuero J, Romero M. Influencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la enfermedad cardiovascular. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:585–93. doi:10.1016/j.gastrohep.2012.02.005.
- [255] Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266–71. doi:10.1056/NEJM200004273421707.
- [256] Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and Therapy of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134:1682–98. doi:10.1053/j.gastro.2008.02.077.
- [257] Machado M V, Cortez-Pinto H, Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G, et al. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013;58:1007–19. doi:10.1016/j.jhep.2012.11.021.
- [258] Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ, et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: A prospective study. *J Hepatol* 2009;51:1061–7. doi:10.1016/j.jhep.2009.09.001.
- [259] Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2010;16:4784–91. doi:10.3748/wjg.v16.i38.4784.
- [260] Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:729–49. doi:10.1002/jmri.22580.
- [261] Thomas EL, Fitzpatrick JA, Malik SJ, Taylor-Robinson SD, Bell JD. Whole body fat: content and distribution. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* 2013;73:56–80. doi:10.1016/j.pnmrs.2013.04.001.
- [262] Boursier J, Calès P. Controlled attenuation parameter (CAP): a new device for fast evaluation of liver fat? *Liver Int* 2012;32:875–7. doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02824.x.

- [263] Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1825–35. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.
- [264] Sporea I, Gilja H, Bota S, Şirli R, Popescu A. Liver Elastography – An Update. *Rev Med Ultrason* 2013;15:304–14. doi:10.11152/mu.2013.2066.154.isp23.
- [265] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705–13.
- [266] Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan HL-Y, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454–62. doi:10.1002/hep.23312.
- [267] de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int* 2010;30:1043–8. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02258.x.
- [268] Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617–49. doi:10.3109/07853890.2010.518623.
- [269] Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;55:666–72. doi:10.1016/j.jhep.2010.12.019.
- [270] Ebinuma H, Saito H, Komuta M, Ojio K, Wakabayashi K, Usui S, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan®. *J Gastroenterol* 2011;46:1238–48. doi:10.1007/s00535-011-0437-3.
- [271] Rouvière O, Yin M, Dresner MA, Rossman PJ, Burgart LJ, Fidler JL, et al. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology* 2006;240:440–8. doi:10.1148/radiol.2402050606.
- [272] Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011;259:749–56. doi:10.1148/radiol.11101942.
- [273] Adams LA, Feldstein AE. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. *J Dig Dis* 2011;12:10–6. doi:10.1111/j.1751-2980.2010.00471.x.
- [274] Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33. doi:10.1186/1471-230X-6-33.
- [275] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221–31. doi:10.1056/NEJMra011775.

- [276] Kang JH, Cho KI, Kim SM, Lee JY, Kim JJ, Goo JJ, et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis beyond metabolic disorders in non-diabetic patients. *J Cardiovasc Ultrasound* 2012;20:126–33. doi:10.4250/jcu.2012.20.3.126.
- [277] Arteaga I, Buezo I, Expósito C, Pera G, Rodríguez L, Alumà A, et al. Non-invasive markers of fibrosis in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Y Hepatol* 2014;37:503–10. doi:10.1016/j.gastrohep.2014.03.009.
- [278] Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145:782–9. doi:10.1053/j.gastro.2013.06.057.
- [279] Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006;44:27–33. doi:10.1002/hep.21223.
- [280] Barr J, Caballería J, Martínez I, Domínguez A, Alonso C, Muntané J, et al. Obesity-dependent metabolic signatures associated with nonalcoholic fatty liver disease progression. *J Proteome Res* 2012;11:2521–32. doi:10.1021/pr201223p.
- [281] EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- [282] Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704–13. doi:10.1053/j.gastro.2004.08.052.
- [283] Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455–60. doi:10.1002/hep.21984.
- [284] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–54. doi:10.1002/hep.21496.
- [285] Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32–6. doi:10.1002/hep.21669.
- [286] Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2119–21. doi:10.2337/dc07-0349.
- [287] Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1579–84.
- [288] Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595–602. doi:10.1002/hep.23314.

- [289] Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–73. doi:10.1002/hep.21327.
- [290] Yun KE, Shin CY, Yoon YS, Park HS. Elevated alanine aminotransferase levels predict mortality from cardiovascular disease and diabetes in Koreans. *Atherosclerosis* 2009;205:533–7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.012.
- [291] Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women’s Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2729–35. doi:10.1161/ATVBAHA.107.152298.
- [292] Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:473–80. doi:10.1002/hep.20781.
- [293] Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341–50. doi:10.1056/NEJMra0912063.
- [294] Fotbolcu H, Yakar T, Duman D, Karaahmet T, Tigen K, Cevik C, et al. Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiol J* 2010;17:457–63.
- [295] Chen C-H, Nien C-K, Yang C-C, Yeh Y-H. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification. *Dig Dis Sci* 2010;55:1752–60. doi:10.1007/s10620-009-0935-9.
- [296] Bonapace S, Perseghin G, Molon G, Canali G, Bertolini L, Zoppini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:389–95. doi:10.2337/dc11-1820.
- [297] McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ, Bowden DW, Freedman BI, Register TC, et al. Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3029–35. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02188.x.
- [298] Juurinen L, Tiikkainen M, Häkkinen A-M, Hakkarainen A, Yki-Järvinen H. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E829–35. doi:10.1152/ajpendo.00133.2006.
- [299] Armstrong MJ, Adams L a, Canbay A, Syn W-K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59:1174–97. doi:10.1002/hep.26717.
- [300] Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001680. doi:10.1371/journal.pmed.1001680.

- [301] Targher G, Chonchol MB, Byrne CD, Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014;64:638–52. doi:10.1053/j.ajkd.2014.05.019.
- [302] Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008;51:444–50. doi:10.1007/s00125-007-0897-4.
- [303] Targher G, Bertolini L, Chonchol M, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2010;53:1341–8. doi:10.1007/s00125-010-1720-1.
- [304] Hwang ST, Cho YK, Yun JW, Park JH, Kim HJ, Park DI, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on microalbuminuria in patients with prediabetes and diabetes. *Intern Med J* 2010;40:437–42. doi:10.1111/j.1445-5994.2009.01979.x.
- [305] Targher G, Kendrick J, Smits G, Chonchol M. Relationship between serum gamma-glutamyltransferase and chronic kidney disease in the United States adult population. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:583–90. doi:10.1016/j.numecd.2009.05.012.
- [306] Targher G, Bosworth C, Kendrick J, Smits G, Lippi G, Chonchol M. Relationship of serum bilirubin concentrations to kidney function and albuminuria in the United States adult population. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1055–62. doi:10.1515/CCLM.2009.244.
- [307] Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, et al. Gamma Glutamyl Transferase and Metabolic Syndrome, Cardiovascular Disease, and Mortality Risk: The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:127–33. doi:10.1161/01.ATV.0000251993.20372.40.
- [308] Yilmaz Y, Alahdab YO, Yonal O, Kurt R, Kedrah AE, Celikel CA, et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Metabolism* 2010;59:1327–30. doi:10.1016/j.metabol.2009.12.012.
- [309] Manco M, Ciampalini P, DeVito R, Vania A, Cappa M, Nobili V. Albuminuria and insulin resistance in children with biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1211–7. doi:10.1007/s00467-009-1134-9.
- [310] Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2166–71. doi:10.2215/CJN.05050610.
- [311] Targher G, Pichiri I, Zoppini G, Trombetta M, Bonora E. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with Type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver. *Diabet Med* 2012;29:220–6. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03427.x.
- [312] Sirota JC, McFann K, Targher G, Chonchol M, Jalal DI. Association between nonalcoholic liver disease and chronic kidney disease: an ultrasound analysis from NHANES 1988-1994. *Am J Nephrol* 2012;36:466–71. doi:000343885.

- [313] Li G, Shi W, Hug H, Chen Y, Liu L, Yin D. Nonalcoholic fatty liver disease associated with impairment of kidney function in nondiabetes population. *Biochem Medica* 2012;22:92–9.
- [314] Machado M V, Gonçalves S, Carepa F, Coutinho J, Costa A, Cortez-Pinto H. Impaired renal function in morbid obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2012;32:241–8. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02623.x.
- [315] Targher G, Chonchol M, Bertolini L, Rodella S, Zenari L, Lippi G, et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1564–70. doi:10.1681/ASN.2007101155.
- [316] Chang Y, Ryu S, Sung E, Woo H-Y, Oh E, Cha K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Metabolism* 2008;57:569–76. doi:10.1016/j.metabol.2007.11.022.
- [317] Lee D-H, Jacobs DR, Gross M, Steffes M. Serum gamma-glutamyltransferase was differently associated with microalbuminuria by status of hypertension or diabetes: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2005;51:1185–91. doi:10.1373/clinchem.2004.045872.
- [318] Ryu S, Chang Y, Kim D-I, Kim WS, Suh B-S. gamma-Glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Clin Chem* 2007;53:71–7. doi:10.1373/clinchem.2006.078980.
- [319] Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, et al. The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med* 2011;50:1081–7.
- [320] Targher G, Mantovani A, Pichiri I, Mingolla L, Cavalieri V, Mantovani W, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1729–36. doi:10.2337/dc13-2704.
- [321] Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005;89:587–611. doi:10.1016/j.mcna.2004.11.003.
- [322] Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:212–23. doi:10.1053/j.ajkd.2007.10.035.
- [323] Kronenberg F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:677–89. doi:10.1038/nrneph.2009.173.
- [324] Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009;49:306–17. doi:10.1002/hep.22603.
- [325] Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-Associated Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:s74–80. doi:10.1210/jc.2008-1399.
- [326] Badman MK, Flier JS. The Adipocyte as an Active Participant in Energy Balance and Metabolism. *Gastroenterology* 2007;132:2103–15. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.058.

- [327] Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Gastroenterology* 2007;132:2169–80. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.059.
- [328] Byrne CD. Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management. *Diabet Med* 2012;29:1098–107. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03732.x.
- [329] Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010;52:1836–46. doi:10.1002/hep.24001.
- [330] Machado M, Marques P, Cortez H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006;45:600–6. doi:10.1016/j.jhep.2006.06.013.
- [331] Zhao H-L, Sui Y, He L, Guan J, Xiao S-J, Zhong D-R, et al. Lipid partitioning after uninephrectomy. *Acta Diabetol* 2011;48:317–28. doi:10.1007/s00592-011-0286-9.
- [332] Noguchi R, Yoshiji H, Ikenaka Y, Kaji K, Shirai Y, Aihara Y, et al. Selective aldosterone blocker ameliorates the progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Int J Mol Med* 2010;26:407–13.
- [333] Westerbacka J, Kolak M, Kiviluoto T, Arkkila P, Sirén J, Hamsten A, et al. Genes involved in fatty acid partitioning and binding, lipolysis, monocyte/macrophage recruitment, and inflammation are overexpressed in the human fatty liver of insulin-resistant subjects. *Diabetes* 2007;56:2759–65. doi:10.2337/db07-0156.
- [334] Sookoian S, Gianotti TF, Rosselli MS, Burgueño AL, Castaño GO, Pirola CJ, et al. Liver transcriptional profile of atherosclerosis-related genes in human nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2011;218:378–85. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.014.
- [335] Fotbolcu H, Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:4079–90. doi:10.3748/wjg.v22.i16.4079.
- [336] Vlassara H, Torreggiani M, Post JB, Zheng F, Uribarri J, Striker GE. Role of oxidants/inflammation in declining renal function in chronic kidney disease and normal aging. *Kidney Int Suppl* 2009;S3–11. doi:10.1038/ki.2009.401.
- [337] Massy ZA, Stenvinkel P, Drueke TB. The role of oxidative stress in chronic kidney disease. *Semin Dial* 22:405–8. doi:10.1111/j.1525-139X.2009.00590.x.
- [338] Guebre-Egziabher F, Alix PM, Koppe L, Pelletier CC, Kalbacher E, Fouque D, et al. Ectopic lipid accumulation: A potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function. *Biochimie* 2013;95:1971–9. doi:10.1016/j.biochi.2013.07.017.
- [339] Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:406–12. doi:10.1681/ASN.2009080820.
- [340] Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes* 2013;62:3307–15. doi:10.2337/db12-1814.
- [341] Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Nakajima A, Tamano M, Hiraishi H, et al. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007;56:1330–1. doi:10.1136/gut.2007.126417.

- [342] Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Serban A, Radu C, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:53–60.
- [343] Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40:371–8. doi:10.1016/j.dld.2007.10.019.
- [344] Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:772–9.e1–3. doi:10.1016/j.cgh.2014.12.014.
- [345] European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420. doi:10.1016/j.jhep.2013.11.003.
- [346] Roulot D, Costes J-L, Buyck J-F, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2011;60:977–84. doi:10.1136/gut.2010.221382.
- [347] Koehler EM, Plompen EPC, Schouten JNL, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. *Hepatology* 2016;63:138–47. doi:10.1002/hep.27981.
- [348] Harman DJ, Ryder SD, James MW, Jelpke M, Ottey DS, Wilkes EA, et al. Direct targeting of risk factors significantly increases the detection of liver cirrhosis in primary care: a cross-sectional diagnostic study utilising transient elastography. *BMJ Open* 2015;5:e007516. doi:10.1136/bmjopen-2014-007516.
- [349] Montañés R, Gràcia S, Fraga GM, Escribano J, Diez de los Ríos MJ, Alonso A, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26: 658-65.
- [350] Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745–50.
- [351] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593–608. doi:10.1016/j.jhep.2012.12.005.
- [352] Williams R, Aspinall R, Bellis M, Camps-Walsh G, Cramp M, Dhawan A, et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet* 2014;384:1953–97. doi:10.1016/S0140-6736(14)61838-9.
- [353] Ginès P, Graupera I, Lammert F, Angeli P, Caballeria L, Krag A, et al. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:256–60. doi:10.1016/S2468-1253(16)30081-4.

- [354] Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–50. doi:10.1053/j.gastro.2004.11.018.
- [355] Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48–54. doi:10.1002/hep.20506.
- [356] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73–84. doi:10.1002/hep.28431.
- [357] Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: A prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124–31. doi:10.1053/j.gastro.2010.09.038.
- [358] Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA* 2015;313:2263. doi:10.1001/jama.2015.5370.
- [359] Wong VW-S, Chu WC-W, Wong GL-H, Chan RS-M, Chim AM-L, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012;61:409–15. doi:10.1136/gutjnl-2011-300342.
- [360] You SC, Kim KJ, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Factors associated with significant liver fibrosis assessed using transient elastography in general population. *World J Gastroenterol* 2015;21:1158–66. doi:10.3748/wjg.v21.i4.1158.
- [361] Alzamora MT, Baena-Díez JM, Sorribes M, Forés R, Toran P, Vicheto M, et al. Peripheral Arterial Disease study (PERART): prevalence and predictive values of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease related to cardiovascular morbidity and mortality. *BMC Public Health* 2007;7:348. doi:10.1186/1471-2458-7-348.
- [362] Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes J-L, Vergnaud A-C, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606–13. doi:10.1016/j.jhep.2007.11.020.
- [363] Colombo S, Belloli L, Zaccanelli M, Badia E, Jamoletti C, Buonocore M, et al. Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors. *Dig Liver Dis* 2011;43:231–6. doi:10.1016/j.dld.2010.07.008.
- [364] Salles N, Dussarat P, Foucher J, Villars S, de Lédinghen V. Non-invasive evaluation of liver fibrosis by transient elastography and biochemical markers in elderly inpatients. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:126–32. doi:10.1016/j.gcb.2008.12.003.
- [365] Das K, Sarkar R, Ahmed SM, Mridha AR, Mukherjee PS, Dhali G, et al. “Normal” liver stiffness measure (LSM) values are higher in both lean and obese individuals: a population-based study from a developing country. *Hepatology* 2012;55:584–93. doi:10.1002/hep.24694.

- [366] Şirli R, Sporea I, Tudora A, Deleanu A, Popescu A. Transient Elastographic Evaluation of Subjects Without Known Hepatic Pathology: Does Age Change the Liver Stiffness? *J Gastrointest Liver Dis* March 2009;18:57–60.
- [367] Hoare M, Das T, Alexander G. Ageing, telomeres, senescence, and liver injury. *J Hepatol* 2010;53:950–61. doi:10.1016/j.jhep.2010.06.009.
- [368] Wynne HA, James OF. The ageing liver. *Age Ageing* 1990;19:1–3.
- [369] Schmucker DL, Sanchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011;2011:526379. doi:10.1155/2011/526379.
- [370] Gagliano N, Arosio B, Grizzi F, Masson S, Tagliabue J, Dioguardi N, et al. Reduced collagenolytic activity of matrix metalloproteinases and development of liver fibrosis in the aging rat. *Mech Ageing Dev* 2002;123:413–25.
- [371] Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 2012;56:234–40. doi:10.1016/j.jhep.2011.03.020.
- [372] Blais P, Husain N, Kramer JR, Kowalkowski M, El-Serag H, Kanwal F. Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Underrecognized in the Primary Care Setting. *Am J Gastroenterol* 2015;110:10–4. doi:10.1038/ajg.2014.134.
- [373] Said A, Gagovic V, Malecki K, Givens ML, Nieto FJ. Primary care practitioners survey of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2013;12:758–65.
- [374] Ahmed MH, Husain NEO, Almobarak AO. Nonalcoholic Fatty liver disease and risk of diabetes and cardiovascular disease: what is important for primary care physicians? *J Fam Med Prim Care* 2015;4:45–52. doi:10.4103/2249-4863.152252.
- [375] WHO Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.
- [376] Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2013. 2013:234. http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/InformeAnual2013/Informe_2013_SNS_WEB.pdf (accessed April 24, 2017).
- [377] Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int* 2016;36:1563–79. doi:10.1111/liv.13185.
- [378] Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–21. doi:10.1053/j.gastro.2005.04.014.
- [379] Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49:608–12. doi:10.1016/j.jhep.2008.06.018.
- [380] McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148–55. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.034.

- [381] Loria P, Lonardo A, Anania F. Liver and diabetes. A vicious circle. *Hepatol Res* 2013;43:51–64. doi:10.1111/j.1872-034X.2012.01031.x.
- [382] Yang KC, Hung H-F, Lu C-W, Chang H-H, Lee L-T, Huang K-C. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance. *Sci Rep* 2016;6:27034. doi:10.1038/srep27034.
- [383] Calzadilla Bertot L, Adams L. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver
- [384] Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62:S47–64. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- [385] Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016;65:589–600. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.013.
- [386] Toplak H, Stauber R, Sourij H. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: guidelines, clinical reality and health economic aspects. *Diabetologia* 2016;59:1148–9. doi:10.1007/s00125-016-3941-4.
- [387] Koehler EM, Schouten JNL, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HLA. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1201–4. doi:10.1016/j.cgh.2012.12.031.
- [388] Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, Livingstone R, Klüppelholz B, Keßel K, et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One* 2014;9:e94059. doi:10.1371/journal.pone.0094059.
- [389] Forlani G, Giorda C, Manti R, Mazzella N, De Cosmo S, Rossi MC, et al. The Burden of NAFLD and Its Characteristics in a Nationwide Population with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res* 2016;2016:1–9. doi:10.1155/2016/2931985.
- [390] Saponaro C, Gaggini M, Gastaldelli A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes: Common Pathophysiologic Mechanisms. *Curr Diab Rep* 2015;15:34. doi:10.1007/s11892-015-0607-4.
- [391] Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, McLennan S V., Twigg SM. Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pathogenic Duo. *Endocr Rev* 2013;34:84–129. doi:10.1210/er.2012-1009.
- [392] Anstee QM, Day CP. The genetics of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:645–55. doi:10.1038/nrgastro.2013.182.
- [393] Adams LA, Waters OR, Knuiaman MW, Elliott RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:861–7. doi:10.1038/ajg.2009.67.
- [394] Berkowitz SA, Krumme AA, Avorn J, Brennan T, Matlin OS, Spettell CM, et al. Initial choice of oral glucose-lowering medication for diabetes mellitus: a patient-centered comparative effectiveness study. *JAMA Intern Med* 2014;174:1955–62. doi:10.1001/jamainternmed.2014.5294.

- [395] Bril F, Cusi K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New Complication of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016;45:765–81. doi:10.1016/j.ecl.2016.06.005.
- [396] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592–609. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.001.
- [397] Caballería L, Saló J, Berzigotti A, Planas R, Vila C, Huertas C, et al. Hígado graso no alcohólico. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol* 2014;37:372–83. doi:10.1016/j.gastrohep.2014.03.005.
- [398] Ruhl CE, Everhart JE. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology* 2009;136:477–85.e11. doi:10.1053/j.gastro.2008.10.052.
- [399] Lee TH, Kim WR, Benson JT, Therneau TM, Melton LJ. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. *Hepatology* 2008;47:880–7. doi:10.1002/hep.22090.
- [400] Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2231–8. doi:10.1210/jc.2015-1966.
- [401] Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1–10.
- [402] Guevara M, Arroyo V. Avances en la fisiopatología y tratamiento del síndrome hepatorenal. *Nefrol Sup Ext* 2013;4:4–10. doi:10.3265/Nefrolog.
- [403] Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835–47. doi:10.1016/j.jhep.2008.02.008.
- [404] Boursier J, Zarski J-P, de Ledinghen V, Rousselet M-C, Sturm N, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013;57:1182–91. doi:10.1002/hep.25993.
- [405] European Association for Study of Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–64. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006.
- [406] Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:288–97. doi:10.1016/S2468-1253(16)30205-9.
- [407] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010;33:S11–61. doi:10.2337/dc10-S011.

- [408] Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2003;42:1206–52. doi:10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
- [409] Taal M, Tomson C. Clinical practice guidelines for the care of patients with chronic kidney disease 4th Edition. UK Renal Association Clinical Practice Guidelines, 2007. Disponible en: <http://www.renal.org/guidelines> [citado 20 oct 2017].
- [410] Kidney Health Australia. KHA-CARI Guidelines: archived guidelines. Disponible en: https://www.cari.org.au/archived_guidelines (accessed April 22, 2017).
- [411] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease: a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2008.
- [412] Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2010;375:2073–81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- [413] Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and the Association of Kidney Measures with Mortality and End-Stage Renal Disease. *JAMA* 2012;308:2349–60. doi:10.1001/jama.2012.16817.
- [414] Ji E, Kim YS. Prevalence of chronic kidney disease defined by using CKD-EPI equation and albumin-to-creatinine ratio in the Korean adult population. *Korean J Intern Med* 2016;31:1120–30. doi:10.3904/kjim.2015.193.
- [415] Drion I, Cobbaert C, Groenier KH, Weykamp C, Bilo HJ, Wetzels JF, et al. Clinical evaluation of analytical variations in serum creatinine measurements: why laboratories should abandon Jaffe techniques. *BMC Nephrol* 2012;13:133. doi:10.1186/1471-2369-13-133.
- [416] Bachmann LM, Nilsson G, Bruns DE, McQueen MJ, Lieske JC, Zakowski JJ, et al. State of the art for measurement of urine albumin: comparison of routine measurement procedures to isotope dilution tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2014;60:471–80. doi:10.1373/clinchem.2013.210302.
- [417] Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2135–47. doi:10.1681/ASN.2015050542.
- [418] Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Banerjee T, Bragg-Gresham JL, Eberhardt MS, et al. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann Intern Med* 2016;165:473. doi:10.7326/M16-0273.
- [419] Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180–8. doi:10.1681/ASN.2004070539.
- [420] Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:930–7.

- [421] Friedman AN. High-protein diets: potential effects on the kidney in renal health and disease. *Am J Kidney Dis* 2004;44:950–62.
- [422] Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL, KM F, et al. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016;315:2284. doi:10.1001/jama.2016.6458.
- [423] Aranceta J, Pérez C, Alberdi G, Ramosa N, Lázaro S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:579–87. doi:10.1016/j.recesp.2016.02.010.
- [424] Rodríguez A, Garre J, Franch J, Díez J, Mundet X, Barrot J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol* 2013;14:46. doi:10.1186/1471-2369-14-46.
- [425] Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:241–8. doi:10.1016/j.recesp.2011.10.015.
- [426] Gutiérrez JL, Guallar P, León LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev* 2012;13:388–92. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00964.x.
- [427] Park S-Y, Park Y-K, Cho K-H, Choi H-J, Han J-H, Han K-D, et al. Normal range albuminuria and metabolic syndrome in South Korea: the 2011-2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One* 2015;10:e0125615. doi:10.1371/journal.pone.0125615.
- [428] Hong JW, Ku CR, Noh JH, Ko KS, Rhee BD, Kim D-J. Association between low-grade albuminuria and cardiovascular risk in Korean adults: the 2011-2012 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One* 2015;10:e0118866. doi:10.1371/journal.pone.0118866.
- [429] Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f324. doi:10.1136/bmj.f324.
- [430] Brantsma AH, Bakker SJL, Hillege HL, De Zeeuw D, De Jong PE, Gansevoort RT. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: The importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3851–8. doi:10.1093/ndt/gfn356.
- [431] Martins D, Ani C, Pan D, Ogunyemi O, Norris K. Renal dysfunction, metabolic syndrome and cardiovascular disease mortality. *J Nutr Metab* 2010;2010. doi:10.1155/2010/167162.
- [432] Barsoum RS. Chronic Kidney Disease in the Developing World. *N Engl J Med* 2006;354:997–9. doi:10.1056/NEJMp058318.
- [433] James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet (London, England)* 2010;375:1296–309. doi:10.1016/S0140-6736(09)62004-3.

- [434] Zhang L, Zhang P, Wang F, Zuo L, Zhou Y, Shi Y, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis* 2008;51:373–84. doi:10.1053/j.ajkd.2007.11.009.
- [435] Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2166–71. doi:10.2215/CJN.05050610.
- [436] Yasui K, Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism* 2011;60:735–9. doi:10.1016/j.metabol.2010.07.022.
- [437] Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473–83. doi:10.1056/NEJMra054415.
- [438] Qaseem A, Hopkins RH, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening, Monitoring, and Treatment of Stage 1 to 3 Chronic Kidney Disease: A Clinical Practice Guideline From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013;159:835–47. doi:10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726.
- [439] Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu Y-C, McCullough AJ, Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;54:753–9. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.040.
- [440] Tsochatzis EA, Papatheodoridis G V. Smoking is associated with histological severity in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;52:1522–3. doi:10.1002/hep.23751.
- [441] Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* (London, England) 2010;376:1916–22. doi:10.1016/S0140-6736(10)61272-X.
- [442] Hirata T, Tomita K, Kawai T, Yokoyama H, Shimada A, Kikuchi M, et al. Effect of Telmisartan or Losartan for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY). *Int J Endocrinol* 2013;2013:587140. doi:10.1155/2013/587140.
- [443] Fogari R, Maffioli P, Mugellini A, Zoppi A, Lazzari P, Derosa G. Effects of losartan and amlodipine alone or combined with simvastatin in hypertensive patients with nonalcoholic hepatic steatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:164–71. doi:10.1097/MEG.0b013e32834ba188.
- [444] Han KH, Rha SW, Kang HJ, Bae JW, Choi BJ, Choi SY, et al. Evaluation of short-term safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients with elevated serum alanine transaminase concentrations: PITCH study (PITavastatin versus atorvastatin to evaluate the effect on patients with hypercholesterolemia and mild to moderate hepatic damage). *J Clin Lipidol* 2012;6:340–51. doi:10.1016/j.jacl.2012.01.009.

- [445] Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012;55:885–904. doi:10.1007/s00125-011-2446-4.
- [446] Perkins RM, Aboudara MC, Uy AL, Olson SW, Cushner HM, Yuan CM. Effect of pentoxifylline on GFR decline in CKD: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53:606–16. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.026.
- [447] Nakamura T, Fujiwara N, Kawagoe Y, Sugaya T, Ueda Y, Koide H. Effects of telmisartan and enalapril on renoprotection in patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2010;40:790–6. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02319.x.
- [448] Miller ER, Juraschek SP, Anderson CA, Guallar E, Henoch-Ryugo K, Charleston J, et al. The effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on biomarkers of kidney injury in adults with diabetes: results of the GO-FISH trial. *Diabetes Care* 2013;36:1462–9. doi:10.2337/dc12-1940.
- [449] Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:1724–45. doi:10.3748/wjg.v20.i7.1724.
- [450] Bonora E, Targher G. Increased risk of cardiovascular disease and chronic kidney disease in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:372–81. doi:10.1038/nrgastro.2012.79.
- [451] Gyebi L, Soltani Z, Reisin E. Lipid nephrotoxicity: new concept for an old disease. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:177–81. doi:10.1007/s11906-012-0250-2.
- [452] Ruster C, Wolf G. The Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Obesity-Related Renal Diseases. *Semin Nephrol* 2013;33:44–53. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.12.002.
- [453] Yilmaz Y. The AGEs-RAGE axis and nonalcoholic steatohepatitis: the evidence mounts. *J Gastroenterol* 2010;45:782–3. doi:10.1007/s00535-010-0251-3.
- [454] Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Simple steatosis is a more relevant source of serum inflammatory markers than omental adipose tissue. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;38:46–54. doi:10.1016/j.clinre.2013.08.006.
- [455] Dogru T, Genc H, Tapan S, Aslan F, Ercin CN, Ors F, et al. Plasma fetuin-A is associated with endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:712–7. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04460.x.
- [456] Crasto C, Semba RD, Sun K, Ferrucci L. Serum fibroblast growth factor 21 is associated with renal function and chronic kidney disease in community-dwelling adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:792–3. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03879.x.
- [457] Małgorzewicz S, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. Plasminogen activator inhibitor-1 in kidney pathology (Review). *Int J Mol Med* 2013;31:503–10. doi:10.3892/ijmm.2013.1234.

- [458] Byrne CD, Targher G. Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: implications for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1155–61. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303034.
- [459] Adiels M, Taskinen M-R, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia* 2006;49:755–65. doi:10.1007/s00125-005-0125-z.
- [460] DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, Reed RM, Jones SR, Nasir K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013;227:429–36. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.022.
- [461] Mehal WZ. The Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:637–44. doi:10.1038/nrgastro.2013.146.
- [462] Stefan N, Häring H-U. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:144–52. doi:10.1038/nrendo.2012.258.
- [463] Targher G, Byrne CD. Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Hemostatic/Thrombotic and Vascular Complications. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:214–28. doi:10.1055/s-0033-1334866.
- [464] Kim C-H, Park J-Y, Lee K-U, Kim J-H, Kim H-K. Fatty liver is an independent risk factor for the development of Type 2 diabetes in Korean adults. *Diabet Med* 2008;25:476–81. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02410.x.
- [465] Sung K-C, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3637–43. doi:10.1210/jc.2013-1519.
- [466] Park SK, Seo MH, Shin HC, Ryoo J-H. Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study. *Hepatology* 2013;57:1378–83. doi:10.1002/hep.26183.
- [467] Okamoto M, Takeda Y, Yoda Y, Kobayashi K, Fujino MA, Yamagata Z. The association of fatty liver and diabetes risk. *J Epidemiol* 2003;13:15–21.
- [468] Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2007;30:2940–4. doi:10.2337/dc07-0792.
- [469] Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int* 2016;36:1563–79. doi:10.1111/liv.13185.
- [470] Yadav D, Choi E, Ahn SV, Koh SB, Sung KC, Kim JY, et al. Fatty liver index as a simple predictor of incident diabetes from the KoGES-ARIRANG study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4447. doi:10.1097/MD.0000000000004447.
- [471] Zelber-Sagi S, Lotan R, Shibolet O, Webb M, Buch A, Nitzan-Kaluski D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease independently predicts prediabetes during a 7-year prospective follow-up. *Liver Int* 2013;33:1406–12. doi:10.1111/liv.12200.
- [472] Balkau B, Lange C, Vol S, Fumeron F, Bonnet F, Group Study D.E.S.I.R. Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. *BMC Gastroenterol* 2010;10:56. doi:10.1186/1471-230X-10-56.

- [473] Nishi T, Babazono A, Maeda T, Imatoh T, Une H. Evaluation of the fatty liver index as a predictor for the development of diabetes among insurance beneficiaries with prediabetes. *J Diabetes Investig* 2015;6:309–16. doi:10.1111/jdi.12290.
- [474] Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:16820–30. doi:10.3748/wjg.v20.i45.16820.
- [475] Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008;88:125–72. doi:10.1152/physrev.00013.2007.
- [476] Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008;134:1655–69. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.003.
- [477] Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011;53:1874–82. doi:10.1002/hep.24268.
- [478] Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495–500. doi:10.1056/NEJM200102153440706.
- [479] Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–57. doi:10.1016/j.hep.2003.09.022.
- [480] Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2016;22:7236–51. doi:10.3748/wjg.v22.i32.7236.
- [481] Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:389–97.e10. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.043.
- [482] Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547–54. doi:10.1002/hep.27368.
- [483] Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Ebben JP, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3736–41. doi:10.1681/ASN.2005010112.
- [484] Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, Whittaker M, Holt C, Rana A, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg* 2012;256:624–33. doi:10.1097/SLA.0b013e31826b4b7e.
- [485] Scientific Registry of Transplant Recipients. Disponible en: <https://www.ustransplant.org/> [citado 4 abr 2017].
- [486] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–54. doi:10.1002/hep.21496.

