

# Asociación de hiperuricemia y fibrosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico

Walkiria Zamudio-Coronado,\* Cristina Gómez-Gutiérrez,\*  
 Yanine López-Ramírez,\* Eva Juárez-Hernández,\* Martha Helena Ramos-Ostos,\*\*  
 Nahúm Méndez-Sánchez,\* José Pérez-Jáuregui,\*\*\*, Misael Uribe,\* Norberto Chávez-Tapia\*

## RESUMEN

**Introducción.** El hígado graso no alcohólico (HGNA) es la forma crónica más común de enfermedad hepática. Se ha demostrado una relación entre niveles elevados de ácido úrico y la presencia de HGNA. **Objetivo.** Determinar la asociación de niveles elevados de ácido úrico y la presencia de fibrosis hepática en pacientes con HGNA. **Material y métodos.** Se realizó un estudio de casos y controles anidado en un ensayo clínico aleatorizado (NCT01874249). La muestra incluyó 386 pacientes que acudieron a valoración preventiva en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) de la Fundación Clínica Médica Sur, en el periodo de enero 2012 a marzo 2013, que contaran con diagnóstico ultrasonográfico de esteatosis hepática. Se tomó como control a los pacientes con HGNA sin hiperuricemia y como casos a los pacientes con HGNA e hiperuricemia. Se utilizaron métodos no invasivos para diagnóstico de fibrosis hepática; NAFLD score en el total de la población y elastografía transitoria en 144 pacientes. **Resultados.** El análisis comparativo de ambos grupos demostró que los principales factores asociados a hiperuricemia en pacientes con HGNA son el índice de masa corporal (IMC) elevado ( $30.92 \text{ kg/m}^2 \pm 2.78$  vs.  $29.36 \pm 2.46$ ,  $p = 0.0001$ ) y síndrome metabólico (62.7 vs. 43.3%,  $p = 0.0006$ ). No se encontraron asociaciones significativas entre la presencia de hiperuricemia y fibrosis hepática. **Conclusión.** En este estudio de casos y controles no se encontró relación entre hiperuricemia y fibrosis hepática en pacientes con HGNA.

**Palabras clave.** Ácido úrico. Elastografía transitoria. Hígado graso no alcohólico.

## ABSTRACT

**Background.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common form of chronic liver disease. It has shown a relationship between elevated levels of uric acid and the presence of NAFLD. Some studies have shown an independent association between elevated levels of uric acid and development of NAFLD, and between hyperuricemia and degrees of severity of liver damage in patients with NAFLD. However, there's insufficient evidence to link levels of uric acid with hepatic fibrosis in patients with NAFLD. **Aim.** To determine the association of high levels of uric acid and the presence of liver fibrosis in patients with NAFLD. **Material and methods.** A case study nested in a randomized clinical trial (NCT01874249) study was conducted. The sample included 386 patients attending the Integral Diagnostic and Treatment Center (CIDyT) of the Medica Sur & Clinic Foundation in the period of January 2012 to March 2013, patients were diagnosed by ultrasound. Control patients were those NAFLD without hyperuricemia, and cases those with hyperuricemia patients and NAFLD. Non-invasive methods for diagnosing liver fibrosis were used by NAFLD score in the total population and 144 patients with transient elastography. **Results.** The comparative analysis of the two groups showed that the main risk factors associated with hyperuricemia in patients with NAFLD are the high body mass index (BMI) ( $30.92 \pm 2.78 \text{ kg/m}^2$  vs.  $29.36 \pm 2.46 \text{ kg/m}^2$ ,  $p = 0.0001$ ) and metabolic syndrome (62.7 vs. 43.3%,  $p = 0.0006$ ). No significant associations between the presence of hyperuricemia and hepatic fibrosis were found. **Conclusion.** In this case-control study, no association between hyperuricemia and hepatic fibrosis was found in patients with NAFLD.

**Key words.** Uric acid. Transient elastography. Non alcoholic liver disease.

\* Servicio de Gastroenterología y Obesidad. Fundación Clínica Médica Sur. \*\* Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento. Fundación Clínica Médica Sur. \*\*\* Laboratorio de Patología Clínica. Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:

Dr. Norberto C. Chávez-Tapia

Obesity and Digestive Diseases Unit, Medica Sur Clinic & Foundation  
 Puente de Piedra, Núm. 150, Col. Toriello Guerra. 14050, Mexico City, Mexico.  
 Correo electrónico: nchavezt@medicasur.org.mx

## INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es un padecimiento caracterizado por depósito de grasa en los hepatocitos de pacientes sin historia de abuso en el consumo de alcohol. El HGNA produce un daño hepático progresivo que puede abarcar desde esteatosis simple hasta esteatohepatitis no alcohólica, etapa a partir de la cual el daño hepático puede progresar rápidamente hasta desarrollar fibrosis avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular.<sup>1,2</sup> Se estima que aproximadamente de 20 a 30% de los pacientes con HGNA desarrollarán esteatohepatitis no alcohólica.<sup>3,4</sup>

El HGNA está asociado a obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS) y dislipidemia, de los cuales el factor de riesgo más importante para el desarrollo de HGNA es la resistencia a la insulina.<sup>5-7</sup> Se ha sugerido una notable asociación entre niveles elevados de ácido úrico, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales y síndrome metabólico (SM).<sup>8</sup> En cuanto al papel de la hiperuricemia en las complicaciones relacionadas con la obesidad, la cohorte de Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) demostró una asociación positiva entre valores séricos elevados de ácido úrico con el desarrollo de cirrosis (OR 2.85; IC95% 1.3-5.7), elevación de enzimas hepáticas, y muerte.<sup>9</sup> Los estudios realizados han mostrado una asociación independiente entre niveles elevados de ácido úrico y desarrollo de HGNA,<sup>6,10</sup> así como entre grados de hiperuricemia y severidad del daño hepático en pacientes con HGNA.<sup>11</sup> Sin embargo, no existe evidencia suficiente que relacione los niveles de ácido úrico, o sus manifestaciones clínicas, con fibrosis hepática en pacientes con HGNA. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo determinar la relación entre los niveles séricos elevados de ácido úrico y la presencia de fibrosis hepática en pacientes con HGNA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles, anidado en un ensayo clínico aleatorizado (NCT01874249).

### Población

Se incluyeron pacientes que acudieron a valoración preventiva en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento de la Fundación Clínica Médica Sur, en el periodo de enero 2012 a marzo 2013, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años de

edad, diagnóstico ultrasonográfico de esteatosis hepática, sin antecedente de abuso de consumo de alcohol. Se excluyeron aquellos pacientes menores de 18 años y mayores de 75 años, pacientes con consumo de alcohol mayor a 140 g semanales, pacientes con diagnóstico previo de hepatopatías crónicas como hepatitis C, hepatitis B, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina, hepatitis autoinmune, infección por virus de inmunodeficiencia humana, así como pacientes tratados previamente con fármacos inductores de esteatosis hepática como tamoxifeno, metotrexate, amiodarona, diltiazem y antirretrovirales; se excluyeron también pacientes con transfusiones sanguíneas previas a 1990 y pacientes con datos clínicos o bioquímicos incompletos. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos de acuerdo con los niveles séricos de ácido úrico, siendo el grupo A pacientes con hiperuricemia y grupo B pacientes con niveles séricos normales de ácido úrico.

### Evaluación clínica y de laboratorio

Se recolectaron datos demográficos, antecedentes de DM, HAS, hiperuricemia, gota, historial de consumo de medicamentos, ingesta de alcohol y tabaquismo. Las medidas antropométricas y serológicas se realizaron después de 12 h de ayuno. Se realizó exploración física con valoración antropométrica que incluyó peso corporal, perímetro de cintura y cadera, índice cintura-cadera e índice de masa corporal (IMC). Se recabaron datos de biometría hemática completa, química sanguínea, niveles de glucosa sérica, ácido úrico, perfil de lípidos y pruebas de funcionamiento hepático.

Las deficiones operativas de las alteraciones metabólicas se realizaron de acuerdo con los siguientes criterios: hiperuricemia [niveles séricos de ácido úrico  $\geq$  7 mg/dL (hombres) y  $\geq$  6 mg/dL (mujeres)]; SM de acuerdo con los criterios del Panel de Tratamiento en Adultos (ATP III)<sup>12</sup> y de la Federación Internacional de Diabetes (IDF),<sup>13</sup> obesidad y sobrepeso de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS),<sup>14</sup> DM y prediabetes de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.<sup>17</sup> La determinación de fibrosis hepática se realizó mediante elastografía transitoria (Fibroscan®, Echosens, París, Francia), utilizando las sondas de acuerdo con el IMC:  $< 28$  kg/m<sup>2</sup> sonda M y  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> sonda XL, y NAFLD score;<sup>15</sup> clasificando el grado de fibrosis de acuerdo con la escala de Kleiner-Brunt: F0-F2 (0-7.9 kPa) y F3-F4 ( $\geq 8$  kPa);<sup>16</sup> NAFLD score:  $< -1.455$  (F0-F2) y  $> 0.675$  (F3-F4).<sup>15</sup>

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS/PC version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Las variables continuas se describieron utilizando medidas de tendencia central y desviación estándar, la comparación de medias se realizó mediante prueba de *t* de Student. Las variables categóricas se describen con números y porcentajes, comparándose mediante prueba exacta de Fisher. Se consideró un valor de  $p \leq 0.05$  como estadísticamente significativo. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Fundación Clínica Médica Sur; los pacientes firmaron consentimiento informado y se les comunicó el resultado de las pruebas realizadas.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 386 pacientes con diagnóstico ultrasonográfico de esteatosis hepática, la edad media fue de  $48.7 \pm 7.9$  años, con predominio del sexo masculino 76.2% ( $n = 294$ ). La prevalencia de sobrepeso fue de 52.8% ( $n = 204$ ) mientras que obesidad fue de 43.5% ( $n = 168$ ), la media de circunferencia de cintura fue de  $102.8 \pm 10.5$  cm. El 7% ( $n = 27$ ) de los pacientes tuvo diagnóstico de DM mientras que 9.8% ( $n = 38$ ) de prediabetes, de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes,<sup>17</sup> la media de glucosa en ayuno fue de  $103 \pm 26$  mg/dL; 21% ( $n = 81$ ) tuvo diagnóstico de HAS. Las concentraciones séricas medias de colesterol total fueron de  $206.7 \pm 41.7$  mg/dL, triglicéridos  $198.7 \pm 113.9$  mg/dL y niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés)  $42.6 \pm 9.9$  mg/dL. Se realizó diagnóstico de SM de acuerdo con criterios de IDF en 63.5% ( $n = 245$ ) de la población en estudio, mientras que con criterios ATP III se diagnosticaron 49.2% ( $n = 190$ ). Un total de 118 pacientes (30.5%) presentó hiperuricemia con una media de niveles séricos de ácido úrico  $6.2 \pm 1.4$  mg/dL. Las características generales de los pacientes se muestran en el cuadro 1.

En cuanto a la detección de fibrosis, utilizando el NAFLD score en el total de la población se encontró fibrosis hepática avanzada en siete pacientes (1.8%). Se realizó estudio Fibroscan® en 144 pacientes, de los cuales se diagnosticó fibrosis avanzada ( $> F2$ ) en 18 (12.5%).

En el estudio comparativo entre el grupo con hiperuricemia ( $n = 118$ ) vs. el grupo con valores de ácido urico normales ( $n = 268$ ), se encontraron diferencias significativas respecto al grupo con hiperuricemia con predominio en género masculino (92.5 vs. 69%  $p = 0.0001$ ); mayor IMC ( $30.9 \pm 2.8$  vs.  $29.4 \pm 2.5$ ,  $p = 0.0001$ ) mayor cir-

**Cuadro 1.** Características demográficas, bioquímicas, metabólicas y diagnósticas de fibrosis hepática.

Característica	n (%) / media $\pm$ DE (n = 386)
Edad (años)	48.69 $\pm$ 7.88
Género masculino	294 (76.2%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.83 $\pm$ 3.61
< 25	14 (3.6%)
25-29.9	204 (52.8%)
$\geq 30$	168 (43.5%)
Circunferencia de cintura (cm)	102.79 $\pm$ 10.48
ICC	0.96 $\pm$ 0.86
Alanina aminotransferasa	36.92 $\pm$ 21.02
Fosfatasa alcalina	71.74 $\pm$ 21.87
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	226.39 $\pm$ 71.01
Colesterol (mg/dL)	206.74 $\pm$ 41.74
HDL (mg/dL)	42.64 $\pm$ 9.88
Triglicéridos (mg/dL)	198.74 $\pm$ 113.88
Glucosa (mg/dL)	103.45 $\pm$ 26.39
DM	27 (7%)
Prediabetes	38 (9.8%)
HAS	81 (21%)
Antecedente de enfermedad cardiovascular	18 (4.7%)
Dislipidemia	143 (37%)
Síndrome metabólico IDF	245 (63.5%)
Síndrome metabólico ATP III	190 (49.2%)
Ácido úrico (mg/dL)	6.22 $\pm$ 1.36
Hiperuricemia	118 (30.5%)
Antecedente de hiperuricemia	30 (7.77%)
Fibrosis NAFLD score	
< -1.455 (F0-F2)	240 (62.2%)
< -1.455 - > 0.676 (indeterminado)	139 (36%)
> 0.675 (F3-F4)	7 (1.8%)
Fibrosis Fibroscan®	144 (100%)
F0-F1	126 (87.5%)
$\geq F2$	18 (12.5%)

IMC: índice de masa corporal. ICC: índice cintura-cadera. HDL: lipoproteína de alta densidad. DM: diabetes mellitus tipo 2. HAS: hipertensión arterial sistémica. IDF: Federación Internacional de Diabetes. ATP III: Guía para el tratamiento del adulto III. NAFLD score: escala de probabilidad para fibrosis hepática.

confuencia de cintura ( $107.3 \pm 9.5$  cm vs.  $100.8 \pm 10.2$  cm,  $p = 0.0001$ ); así como mayores niveles de ALT ( $42.5 \pm 26.1$  U/L vs.  $34.45 \pm 17.87$  U/L,  $p = 0.0005$ ), menores niveles de plaquetas ( $215.2 \pm 44.4$  vs.  $331.3 \pm 79.6$  10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>,  $p = 0.040$ ), menores niveles de colesterol HDL ( $40.1 \pm 9.2$  vs.  $43.9 \pm 10$  mg/dL,  $p = 0.0009$ ), y cifras más elevadas de triglicéridos ( $215 \pm 113$  vs.  $191.4 \pm 113.54$  mg/dL,  $p = 0.056$ ). Se diagnosticó SM con criterios del IDF en 82.2% en el grupo de hiperuricemia y 55.2% en el grupo normouricémico ( $p = 0.0001$ ); por criterios

**Cuadro 2.** Factores de riesgo asociados a hiperuricemia en pacientes con HGNA.

Variable	No hiperuricemia (n = 268)	Hiperuricemia (n = 118)	P
Edad (años)	48.75 ± 8.01	48.57 ± 7.62	0.83
Género masculino	185 (69%)	109 (92.5%)	<b>0.0001</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.36 ± 2.46	30.92 ± 2.78	<b>0.0001</b>
Circunferencia de cintura (cm)	100.8 ± 10.27	107.31 ± 9.54	<b>0.0001</b>
ICC	0.94 ± 0.08	0.99 ± 0.67	0.22
Alanina aminotransferasa U/L	34.45 ± 17.87	42.51 ± 26.08	<b>0.0005</b>
Fosfatasa alcalina	71.39 ± 23.01	72.54 ± 19.08	0.63
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	331.3 ± 79.55	215.25 ± 44.36	<b>0.04</b>
Colesterol (mg/dL)	207.53 ± 42.99	204.94 ± 38.88	0.57
HDL (mg/dL)	43.75 ± 9.99	40.13 ± 9.18	<b>0.0009</b>
Triglicéridos (mg/dL)	191.4 ± 113.54	215 ± 113	0.056
Glucosa (mg/dL)	103.82 ± 29.51	102.61 ± 17.41	0.67
DM	18 (6.7%)	9 (7.6)	0.82
Prediabetes	25 (9.3%)	13 (11%)	0.58
HAS	53 (19.8%)	28 (23.7%)	0.41
Antecedente de enfermedad cardiovascular	15 (5.6%)	2 (1.7%)	0.10
Hipercolesterolemia	30 (11.2%)	11 (9.3%)	0.72
Hipertrigliceridemia	29 (10.9%)	12 (11%)	1.0
Síndrome metabólico IDF	148 (55.2%)	97 (82.2%)	<b>0.0001</b>
Síndrome metabólico ATPIII	116 (43.3%)	74 (62.7%)	<b>0.0006</b>
Fibrosis NAFLD score			
< -1.455 (F0-F2)	6 (2.2%)	1 (0.8%)	0.67
> 0.675 (F3-F4)	172 (64.2%)	68 (57.6%)	
Fibrosis Fibroscan®			
F0-F1	40 (83.3%)	86 (89.6%)	0.29
≥ F2	8 (16.8%)	10 (10.3%)	

IMC: índice de masa corporal. ICC: índice cintura-cadera. HDL: lipoproteína de alta densidad. DM: diabetes mellitus tipo 2. HAS: hipertensión arterial sistémica. IDF: Federación Internacional de Diabetes. ATPIII: Guía para el tratamiento del adulto III. NAFLD score: escala de probabilidad para fibrosis hepática.

ATPIII 62.7 y 43.3%, respectivamente ( $p = 0.0006$ ). Los factores de riesgo asociados a hiperuricemia se muestran en el cuadro 2.

En el análisis multivariado no se encontraron diferencias significativas en el diagnóstico de fibrosis hepática en ambos grupos. Por NAFLD score, en el grupo de hiperuricemia se detectó fibrosis F0-F2, en 2.2 vs. 0.8% del grupo sin hiperuricemia; mientras que para F3-F4 se detectó en 57 vs. 64.2%, respectivamente ( $p = 0.676$ ). En el diagnóstico de fibrosis por Fibroscan®, en los pacientes con hiperuricemia se detectó F0-F1 en 89.6 vs. 83.3% de los pacientes con valores de ácido urico normales; para fibrosis significativa ( $> F2$ ) se detectó en 10.3% de los pacientes con hiperuricemia, mientras que en los pacientes sin hiperuricemia, la presencia de fibrosis significativa fue detectada en 16.8%, sin mostrar diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0.296$ ).

## DISCUSIÓN

En este estudio se observa que los principales factores de riesgo asociados a hiperuricemia en pacientes con hígado graso no alcohólico son sobrepeso, obesidad, mayor circunferencia abdominal y síndrome metabólico, sin embargo no se mostró relación entre hiperuricemia y fibrosis determinada por NAFLD Score o elastografía transitoria.

Cai, *et al.* estudiaron la prevalencia de HGNA y su asociación con niveles séricos de ácido úrico en 2,241 pacientes encontrando una mayor prevalencia de HGNA en pacientes con hiperuricemia comparado con los sujetos sin hiperuricemia (78.2 vs. 40.8%;  $p < 0.001$ ). En el análisis de regresión múltiple se observó asociación de hiperuricemia con el incremento de riesgo de HGNA (OR 2.6; IC95% 1.6-4.3,  $p < 0.001$ ).<sup>18</sup> En otros estudios<sup>6,8,19</sup> se ha determinado una asociación entre hiperuricemia, riesgo

cardiovascular y síndrome metabólico; encontrando que la intensidad de la esteatosis se asocia de forma independiente, no sólo con la inflamación lobular, sino también con hiperuricemia, este resultado es similar a lo reportado en poblaciones asiáticas e italianas que demuestran un vínculo independiente entre niveles elevados ácido úrico y el diagnóstico de HGNA.<sup>5,6,11</sup> Petta, *et al.* no encontraron asociación significativa entre fibrosis hepática e hiperuricemia.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentran que la elastografía transitoria sólo se realizó en 40% de la muestra; por otro lado, no se cuenta con la correlación histológica en los pacientes con fibrosis > F2; sin embargo, Afzali, *et al.*, en una cohorte de pacientes sin caracterización histológica de daño hepático, demostraron que niveles séricos elevados de ácido úrico son predictores para el desarrollo de cirrosis hepática.<sup>9,11</sup> Sertoglu, *et al.* evaluaron la relación entre los niveles de ácido úrico y cambios histológicos en pacientes no diabéticos con HGNA, en un total de 242 pacientes masculinos, encontrando una prevalencia de hiperuricemia de 33.4%, los niveles de ácido úrico fueron mayores en pacientes con esteatosis hepática, en el análisis univariado y multivariado se demostró que los niveles de ácido úrico eran mayores en pacientes con mayor IMC (OR 1.17; IC95% 1.06-1.30,  $p = 0.002$ ) y abalanzamiento hepatocelular (OR 1.68; IC95% 1.04-2.70,  $p = 0.03$ ), demostrando que la hiperuricemia es común en pacientes con HGNA y está asociado con hallazgos histológicos.<sup>20</sup>

La explicación más plausible para la asociación entre la hiperuricemia e HGNA es la acumulación de grasa que hace que los hepatocitos sean más vulnerables al daño, en este proceso, la resistencia a la insulina juega un papel central promoviendo la lipólisis del tejido adiposo periférico y el aumento de afluencia de ácidos grasos libres en el hígado, provocando un estado de hiperinsulinemia, lo cual aumenta la síntesis de ácido úrico reduciendo su excreción renal; los niveles elevados de ácido úrico estimulan la síntesis de la proteína quimioatrayente de monocitos 1, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, resultando en un importante aumento de estrés oxidante, peroxidación lipídica y respuesta inflamatoria como parte de la fisiopatología del HGNA.<sup>19,21</sup>

## CONCLUSIÓN

En el presente estudio de casos y controles no se observó una relación entre los niveles elevados de ácido úrico o hiperuricemia con fibrosis hepática determinada por métodos no invasivos, NAFDL score y Fibroscan® en pacientes con HGNA.

## ABREVIATURAS

- **ATP III:** panel de tratamiento en adultos.
- **DM:** diabetes mellitus tipo 2.
- **HAS:** hipertensión arterial sistémica.
- **HDL:** lipoproteína de alta densidad.
- **HGNA:** hígado graso no alcohólico.
- **IDF:** Federación Internacional de Diabetes.
- **IMC:** índice de masa corporal.
- **SM:** síndrome metabólico.

## REFERENCIAS

1. Chon CW, Kim BS, Cho YK, Sung KC, Bae JC, Kim TW, Won HS, et al. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on the development of type 2 diabetes in nonobese, nondiabetic Korean men. *Gut Liver* 2012; 6: 368-73.
2. Medina-Santillan R, Lopez-Velazquez JA, Chavez-Tapia N, Torres-Villalobos G, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Hepatic manifestations of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2013.
3. Lonardo A, Loria P, Leonardi F, Borsatti A, Neri P, Pulvirenti M, Verrone AM, et al. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 204-11.
4. Lopez-Velazquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodriguez G, Chavez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, Mendez-Sanchez N. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol* 2014; 13: 166-78.
5. Li Y, Xu C, Yu C, Xu L, Miao M. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol* 2009; 50: 1029-34.
6. Hwang IC, Suh SY, Suh AR, Ahn HY. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 386-91.
7. Chavez-Tapia NC, Rosso N, Uribe M, Bojalil R, Tiribelli C. Kinetics of the inflammatory response induced by free fatty acid accumulation in hepatocytes. *Ann Hepatol* 2013; 13: 113-20.
8. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811-21.
9. Afzali A, Weiss NS, Boyko EJ, Ioannou GN. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2010; 52: 578-89.
10. Cai W, Wu X, Zhang B, Miao L, Sun YP, Zou Y, Yao H. Serum uric acid levels and non-alcoholic fatty liver disease in Uyghur and Han ethnic groups in northwestern China. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013; 57: 617-22.
11. Petta S, Camma C, Cabibi D, Di Marco V, Craxi A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 757-66.
12. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
13. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-80.

14. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 184-96; quiz 181 p following 200.
15. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-54.
16. de Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 58-67.
17. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl. 1): S14-S80.
18. Cai W, Song JM, Zhang B, Sun YP, Yao H, Zhang YX. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and relationship with serum uric acid level in Uyghur population. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 393628.
19. Yamada T, Suzuki S, Fukatsu M, Wada T, Yoshida T, Joh T. Elevated serum uric acid is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease in Japanese undergoing a health checkup. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 12-7.
20. Sertoglu E, Ercin CN, Celebi G, Gurel H, Kayadibi H, Genc H, Kara M, et al. The relationship of serum uric acid with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 2014; 47: 383-8.
21. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 160-6.