



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Relación entre las hormonas tiroideas y el hígado graso no alcohólico en población general

Alba Martínez Escudé

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

RELACIÓN ENTRE LAS HORMONAS TIROIDEAS Y EL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN POBLACIÓN GENERAL

Memoria de la tesis doctoral

presentada por

Alba Martínez Escudé

Para optar al grado de doctor por la Universidad de Barcelona



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



IDIAP
Jordi Gol



Institut Català
de la Salut

Directores de Tesis: Llorenç Caballería Rovira y Albert Parés Darnaculleta

Programa de Doctorado “**Medicina i Recerca Translacional**”

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad de Barcelona

Barcelona, enero 2022

Llorenç Caballería Rovira, Doctor en Medicina, Médico de Familia en el Instituto Catalán de la Salud, Investigador del grupo GRemHAP del Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol, miembro de CIBERehd.

Albert Parés Darnaculleta, Doctor en Medicina, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona, Consultor Sénior del Servicio de Hepatología del Hospital Clínico de Barcelona, miembro de CIBERehd.

CERTIFICAN

Que la tesis doctoral presentada por **Alba Martínez Escudé** con el título **“Relación entre las hormonas tiroideas y el hígado graso no alcohólico en población general”** ha sido realizada bajo su dirección y cumple con los requisitos necesarios para ser defendida por el tribunal evaluador correspondiente.

Barcelona, enero 2022

Director

Firmado por CABALLERIA
ROVIRA, LORENZO (FIRMA)
el día 18/01/2022 con un
certificado emitido por
AC DNIE 006

Dr. Llorenç Caballería Rovira

Director

ALBERTO
PARES
DARNACULLETA /
TA /
num:0887657
Firmado digitalmente por
ALBERTO PARES
DARNACULLETA /
num:0887657
Fecha: 2022.01.17
11:15:10 +01'00'

Dr. Albert Parés Darnaculleta

Doctoranda

Signat digitalment per
ALBA MARTINEZ
ESCUDE / num:08474196
Data: 2022.01.17
14:06:33 +01'00'

Alba Martínez Escudé

Alba Martínez Escudé, Licenciada en Medicina por la Universidad de Barcelona, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Doctoranda.

Llorenç Caballería Rovira, Doctor en Medicina, Médico de Familia en el Instituto Catalán de la Salud, Investigador del grupo GRemHAP del Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol, miembro de CIBERehd.

Albert Parés Darnaculleta, Doctor en Medicina, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona, Consultor Sénior del Servicio de Hepatología del Hospital Clínico de Barcelona, miembro de CIBERehd.

DECLARAN

Que la tesis doctoral presentada por **Alba Martínez Escudé** con el título **“Relación entre las hormonas tiroideas y el hígado graso no alcohólico en población general”** cumple con el código ético y de buenas prácticas, sin tener conocimiento de que se haya producido ningún plagio, consintiendo que esta tesis pueda ser sometida a un procedimiento para comprobar su originalidad.

Barcelona, enero 2022

Director

Firmado por CABALLERIA
ROVIRA, LORENZO (FIRMA)
el día 18/01/2022 con un
certificado emitido por
AC DNIE 006

Dr. Llorenç Caballería Rovira

Director

ALBERTO
PARES
DARNACULLE
TA /
num:0887657
Firmado digitalmente por
ALBERTO PARES
DARNACULLETA /
num:0887657
Fecha: 2022.01.17
11:15:10 +01'00'

Dr. Albert Parés Darnaculleta

Doctoranda

Signat digitalment per
ALBA MARTINEZ
ESCUDE / num:08474196
Data: 2022.01.17
14:06:33 +01'00'

Alba Martínez Escudé

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por los valores y conocimientos transmitidos

A los pacientes que han participado en los estudios

A los miembros del GRemHAP (*Grup de Recerca en Malalties Hepàtiques a l'Atenció Primària*)

FINANCIACIÓN

Los proyectos de los estudios incluidos en esta tesis han sido financiados mediante:

- **Estudio I:** 3ª Convocatoria de ayudas a proyectos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) 2013.
- **Estudio II:** El proyecto "Valor predictivo de la elastografía hepática transitoria respecto a la enfermedad hepática y cardiovascular" obtuvo financiación del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad (España), en la convocatoria con referencia PI14/00407 (Investigador principal: Llorenç Caballería).
- **Estudio III:** El proyecto "*High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study*" ha obtenido financiación del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Economía y Competitividad (España), concedida en la convocatoria 2011 de la Acción de la Estrategia de Salud 2013-2016, dentro del Programa Nacional de Investigación orientada a los Retos de la Sociedad, con la referencia PI11/0267 (Investigador principal: Llorenç Caballería).

La doctoranda Alba Martínez Escudé recibió las siguientes becas:

- Beca de investigación del "Programa de ayudas para la Retención de Talentos post residencia del Hospital Universitario *Germans Trias i Pujol*" en la convocatoria de 2015 y 2016.
- Beca pre-doctoral para jóvenes investigadores/as de atención primaria que hayan finalizado la formación sanitaria especializada, del Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria (IDIAP) Jordi Gol, en la convocatoria de 2017.
- 16ª Ayuda del Instituto Catalán de la Salud (ICS) para el impulso de estrategias de investigación en Atención Primaria mediante la intensificación de investigadores/as, del IDIAP Jordi Gol, en la convocatoria 2019.

ÍNDICE

Índice.....	6
1. Listado de tablas y figuras	8
2. Abreviaturas.....	9
3. Artículos que componen la tesis	13
4. Resumen	14
5. Introducción	17
5.1 El hígado graso no alcohólico	17
5.1.1 Definición y prevalencia	17
5.1.2 Fisiopatología	19
5.1.3 Factores de riesgo y comorbilidades extrahepáticas	21
5.1.4 Diagnóstico	26
5.1.5 Tratamiento	30
5.1.6 Nuevos criterios diagnósticos / nomenclatura	34
5.2 La glándula tiroidea: funciones y trastornos	36
5.2.1 Recuerdo anatómico y funciones de la glándula tiroidea.....	36
5.2.2 Funciones de las hormonas tiroideas.	38
5.2.3 Receptores de las hormonas tiroideas.	39
5.2.4 Epidemiología de la disfunción tiroidea.	40
5.2.5 Evaluación de la disfunción tiroidea.....	41
5.2.6 Alteraciones de la función tiroidea.	42
5.3 Las hormonas tiroideas como factor de riesgo para el hgna y la fibrosis hepática	48
5.3.1 Revisión sistemática	48
5.3.2 Fisiopatología en común.....	49
5.3.3 Función tiroidea baja / HT como factor de riesgo para el HGNA ..	52
5.3.4 Relación entre la función tiroidea baja / HT y la fibrosis hepática. 54	
5.3.5 Relación entre la función tiroidea baja y el SM.	55
5.3.6 Líneas terapéuticas en estudio	57
6. Hipótesis	59
7. Objetivos.....	60
8. Material y métodos	61
9. Resultados / Artículos	63
10. Discusión	97

10.1	Prevalencia hipotiroidismo o alteraciones de TSH en sujetos con HGNA.....	97
10.2	Niveles de TSH o HT en sujetos con HGNA	100
10.3	Prevalencia y riesgo de HGNA según la función tiroidea / niveles de HT.....	102
10.4	Hipertransaminasemia según la función tiroidea / niveles de HT... ..	107
10.5	Asociación de los parámetros del SM con la función tiroidea / niveles HT.....	108
10.6	Niveles de TSH o HT en sujetos con fibrosis hepática	110
10.7	Prevalencia y riesgo de fibrosis hepática significativa según la función tiroidea / niveles de TSH	111
10.8	Aspectos relevantes y limitaciones	113
11.	Conclusiones	116
12.	Recomendaciones finales.....	117
13.	Bibliografía.....	118

1. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Causas más frecuentes de esteatosis hepática secundaria	17
Tabla 2. Conceptos clave de las manifestaciones extrahepáticas del HGNA. .	25
Tabla 3. Recomendaciones de estilos de vida para el tratamiento del HGNA, según las guías EASL-EASO-EASD 2016.	32
Tabla 4. Principales causas de hipotiroidismo	43
Tabla 5. Principales causas de hipertiroidismo	46
Tabla 6. Resultados de búsquedas en Pubmed	48
Tabla 7. Componentes del SM según la definición de diferentes sociedades científicas.	56
Tabla 8. Características y metodología de los artículos incluidos en la tesis...	61
Tabla 9. Resultados de los estudios entre la asociación de la función tiroidea / HT con el HGNA.....	63
Tabla 10. Resultados de los estudios entre la asociación de la función tiroidea / HT con la fibrosis hepática.	64
Tabla 11. Prevalencia de hipotiroidismo en sujetos con HGNA.	98
Tabla 12. Parámetros de función tiroidea en HGNA	101
Tabla 13. Principales resultados de los metaanálisis publicados hasta 2021 sobre la relación entre el hipotiroidismo y el HGNA	105

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Historia natural del HGNA con los patrones histológicos	18
Figura 2. Fisiopatología del HGNA	21
Figura 3. Biosíntesis de las HT	36
Figura 4. Regulación de la producción de HT.....	38
Figura 5. Distribución de receptores de HT en los tejidos	39
Figura 6. Efectos de las HT en la autofagia hepática	50
Figura 7. Posibles mecanismos fisiopatológicos del HGNA inducido por hipotiroidismo	51
Figura 8. Riesgo de fibrosis hepática en hipotiroidismo clínico y subclínico.	113

2. ABREVIATURAS

AACE: asociación americana de endocrinología clínica

AASLD: asociación americana para el estudio de las enfermedades del hígado

ACTH: hormona adrenocorticotropa

ADN: ácido desoxirribonucleico

ALT: alanino aminotransferasa

Anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea

Anti-TSI: anticuerpos contra el receptor de la TSH

AP: atención primaria

APRI: *AST to platelet ratio index* / índice de relación entre AST y plaquetas

ARN: ácido ribonucleico

AST: aspartato aminotransferasa

ATA: asociación americana de la tiroides

CAP: *controlled attenuation parameter* / parámetro de atenuación controlada

CHC: carcinoma hepatocelular

CMIA: inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

CV: cardiovascular

DLP: dislipemia

DM2: diabetes mellitus tipo 2

EASL-EASO-EASD: asociación europea para el estudio del hígado (EASL), obesidad (EASO) y diabetes (EASD).

EHNA: esteatohepatitis no alcohólica

ET: elastografía (hepática) transitoria

ETA: asociación europea de tiroides

FA: fosfatasa alcalina

FGF-21: factor de crecimiento de fibroblastos 21

FIB-4: índice de fibrosis hepática

FLI: *fatty liver index* / índice de hígado graso

FRCV: factor de riesgo cardiovascular

FSH: hormona foliculoestimulante

GGT: gamma glutamiltransferasa

GH: hormona de crecimiento

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1

GWAS: *genome-wide association study* / estudio de asociación del genoma completo

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HGNA: hígado graso no alcohólico

HOMA: *homeostatic model assessment* / modelo homeostático evaluación RI

HT: hormonas tiroideas

HTA: hipertensión arterial

IDF: federación internacional de diabetes

IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1

IL: interleucina (IL-2: interleucina 2; IL-6: interleucina 6)

IMC: índice de masa corporal

LDL: lipoproteínas de baja densidad

LH: hormona luteinizante

LPL: lipoproteinlipasa

MAFLD: *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* / enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica

NAS: *NAFLD activity score* / índice o puntuación de actividad del HGNA

NCEP-ATP III: *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* / Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol - Panel de Tratamiento de Adultos III

NFS: *NAFLD fibrosis score* / índice o puntuación de fibrosis del HGNA

NHANES III: *National Health and Nutrition Examination Survey III* / Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III (base de datos)

OMS: organización mundial de la salud

OR: *odds ratio* / razón de probabilidad

PA: perímetro abdominal

PAD: presión arterial diastólica

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1

PAS: presión arterial sistólica

PPAR- γ : receptor tipo gamma activado por el proliferador de peroxisomas

PRO-C3: pro-péptido de colágeno tipo III

RI: resistencia a la insulina

RMN: resonancia magnética nuclear

ROS: especies reactivas del oxígeno

RXR: receptor retinoide X

SAHS: síndrome apnea-hipoapnea del sueño

SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2

SIDIAP: Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (base de datos).

SM: síndrome metabólico

SOP: síndrome de ovario poliquístico

T3: triyodotironina (T3L: triyodotironina libre; T3T : triyodotironina total)

T4: tiroxina (T4L: tiroxina libre; T4T : tiroxina total)

TAC: tomografía axial computarizada

TG: triglicéridos

TGF-beta: factor de crecimiento transformante beta

THR: receptor de la hormona tiroidea

TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa

TRH: hormona liberadora de tiotropina

TSH: hormona estimulante del tiroides

UBE: unidades de bebida estándar

VHC: virus hepatitis C

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

3. ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS

TESIS EN FORMATO DE COMPENDIO DE ARTÍCULOS

La tesis consta de 9 objetivos y 3 artículos. A continuación, se citan los artículos relacionados con esta tesis:

1. **Martínez Escudé A**, Pera G, Arteaga I, Expósito C, Rodríguez L, Torán P, Caballería L. Relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease in the Spanish population. *Med Clin (Barc)*. 2020; 154(1):1-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.03.018.

Factor de impacto 2020: 1,725

Cuartil de la revista: Q3

Área de conocimiento: *Medicine, General & Internal*

2. **Martínez-Escudé A**, Pera G, Rodríguez L, Arteaga I, Expósito-Martínez C, Torán-Monserrat P, Caballería L. Risk of Liver Fibrosis According to TSH Levels in Euthyroid Subjects. *J Clin Med*. 2021; 10(7):1350. DOI: 10.3390/jcm10071350.

Factor de impacto 2020: 4,241

Cuartil de la revista: Q1

Área de conocimiento: *Medicine, General & Internal*

3. **Martínez-Escudé A**, Pera G, Costa-Garrido A, Rodríguez L, Arteaga I, Expósito-Martínez C, Torán-Monserrat P, Caballería L. TSH as an independent risk factor for NAFLD and liver fibrosis in the general population. *J Clin Med*. 2021; 10(13):2907. DOI: 10.3390/jcm10132907. PMID: 34209831.

Factor de impacto 2020: 4,241

Cuartil de la revista: Q1

Área de conocimiento: *Medicine, General & Internal*

4. RESUMEN

Introducción: El hígado graso no alcohólico es la hepatopatía más prevalente, afectando a una cuarta parte de la población mundial. Está estrechamente vinculada con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Las hormonas tiroideas se han asociado con el hígado graso no alcohólico en los últimos años, dada la estrecha relación con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. Por este motivo, el objetivo principal de esta tesis es investigar la relación entre las hormonas tiroideas / función tiroidea y el hígado graso no alcohólico en población general.

Metodología: Se han llevado a cabo tres estudios descriptivos, transversales, multicéntricos y de base poblacional. En el primer estudio se incluyeron sujetos ≥ 45 años, adscritos a centros de atención primaria de Cataluña, procedentes de la base de datos del SIDIAP, seleccionados de forma estratificada por edad, sexo y unidad productiva. En el segundo y tercer estudio se incluyeron sujetos de 18 a 75 años, de centros de atención primaria del Barcelonés Norte y Maresme, seleccionados aleatoriamente. Los criterios de exclusión generales fueron: hepatopatías previamente diagnosticadas, patologías crónicas avanzadas, institucionalización y éxitus. La recogida de datos fue desde 2009 a 2019.

Resultados: Se incluyeron 10.116 individuos en el primer estudio, 1.096 en el segundo y 2.452 en el tercero. El hipotiroidismo, la función tiroidea normal-baja y los valores de la hormona estimulante del tiroides (TSH) $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$ se asociaron a cifras más elevadas de índice de masa corporal y triglicéridos. La función tiroidea normal-baja y los niveles de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$ presentaron con mayor frecuencia obesidad (global y abdominal), síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico y fibrosis hepática. Los niveles de TSH altos y de tiroxina bajos se vincularon con las cifras de aspartato aminotransferasa; la función tiroidea normal-baja con los valores de alanino aminotransferasa; y los niveles de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$ con la prevalencia de hipertransaminasemia. Los sujetos con hígado graso no alcohólico o fibrosis hepática obtuvieron niveles de TSH superiores. El

hipotiroidismo no fue un factor de riesgo independiente para el hígado graso no alcohólico. La función tiroidea normal-baja, en sujetos eutiroideos, se relacionó con un incremento del riesgo de fibrosis hepática, de forma dependiente a los parámetros del síndrome metabólico; mientras que los sujetos con niveles de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$, en población general, se vincularon con un mayor riesgo de presentar hígado graso no alcohólico y fibrosis hepática, de forma independiente a la presencia del síndrome metabólico.

Conclusiones: Los niveles de TSH se asocian con el hígado graso no alcohólico y la fibrosis hepática.

SUMMARY

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease is the most prevalent liver disease, affecting a quarter of the world's population. It is closely linked to obesity and type 2 diabetes mellitus. Thyroid hormones have been associated with nonalcoholic fatty liver disease in recent years, given the close relationship with metabolic syndrome and insulin resistance. For this reason, the main objective of this thesis is to investigate the relationship between thyroid hormones / thyroid function and non-alcoholic fatty liver disease in the general population.

Methodology: Three descriptive, cross-sectional, multicenter, population-based, descriptive studies were carried out. The first study included subjects ≥ 45 years old, attached to primary care centers in Catalonia, from the SIDIAP database, selected and stratified by age, sex and productive unit. The second and third studies included randomly selected subjects aged 18 to 75 years, from primary care centers in North Barcelona and Maresme. The general exclusion criteria were: previously diagnosed liver disease, advanced chronic pathologies, institutionalization and death. Data collection was from 2009 to 2019.

Results: 10,116 individuals were included in the first study, 1,096 in the second and 2,452 in the third. Hypothyroidism, low-normal thyroid function and thyroid stimulating hormone (TSH) values ≥ 2.5 $\mu\text{IU/ml}$ were associated with higher body mass index and triglyceride levels. Low-normal thyroid function and TSH levels ≥ 2.5 $\mu\text{IU/ml}$ more frequently presented obesity (global and abdominal), metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver and liver fibrosis. High TSH and low thyroxine levels were linked with aspartate aminotransferase values; low-normal thyroid function with alanine aminotransferase values; and TSH levels ≥ 2.5 $\mu\text{IU/ml}$ with the prevalence of hypertransaminasemia. Subjects with non-alcoholic fatty liver or hepatic fibrosis obtained higher TSH levels. Hypothyroidism was not an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. Low-normal thyroid function, in euthyroid subjects, was related to an increased risk of liver fibrosis, in a metabolic syndrome parameters-dependent manner; whereas subjects with TSH levels ≥ 2.5 $\mu\text{IU/ml}$, in general population, were linked to an increased risk of presenting non-alcoholic fatty liver and liver fibrosis, independently of the presence of metabolic syndrome.

Conclusions: TSH levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease and hepatic fibrosis.

5. INTRODUCCIÓN

5.1 EL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

5.1.1 Definición y prevalencia

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se produce por el acúmulo de ácidos grasos libres y triglicéridos (TG) dentro de los hepatocitos, en pacientes sin un consumo de alcohol de riesgo, que se establece cuando se consumen ≥ 21 unidades de bebida estándar (UBE) a la semana en hombres y ≥ 14 UBE semanales en mujeres [1]. Además, para su diagnóstico se requiere la ausencia de otras hepatopatías crónicas, como las víricas, medicamentosas, autoinmunes o genéticas (Tabla 1).

Tabla 1. Causas más frecuentes de esteatosis hepática secundaria

Esteatosis macrovesicular
Consumo excesivo de alcohol
Fármacos: amiodarona, tamoxifeno, metotrexato, glucocorticoides, hepatitis C (genotipo 3)
Enfermedad de Wilson
Lipodistrofias
Nutrición parenteral
Pérdida calórica subaguda o crónica grave
Esteatosis microvesicular
Síndrome de Reye
Fármacos: ácido valproico, antiretrovirales
Esteatosis asociada al embarazo
Síndrome de HELLP
Errores innatos del metabolismo: déficits de lipasa ácida lisosómica (enfermedad de Wolman en niños, enfermedad por acumulación de ésteres de colesterol en adultos), otros

Adaptada de Augustin S at al. Med Clin 2017 [2].

La característica histológica que lo define es la esteatosis simple que es la infiltración grasa en más del 5 % de los hepatocitos, formando grandes vacuolas [3]. Posteriormente esta enfermedad puede progresar hacia una esteatohepatitis (EHNA), que se caracteriza por la presencia de inflamación de predominio lobulillar y signos de degeneración hepatocelular, en los que destaca el proceso de balonización hepatocitaria [4]. La EHNA se presenta en un porcentaje variable de pacientes y en diferentes grados de afectación, llegando a desarrollar fibrosis hepática avanzada en alrededor del 5 % de los

pacientes [5,6], cirrosis hepática y, en algunos casos, pudiendo progresar hacia un carcinoma hepatocelular (CHC) (Figura 1). Detectar precozmente la fibrosis hepática es crucial ya que la gravedad de la fibrosis predice el desarrollo de cirrosis hepática y la supervivencia a largo plazo [7]. Aunque es poco común también se ha descrito la posibilidad de desarrollar CHC en sujetos con EHNA en ausencia de cirrosis hepática [8].

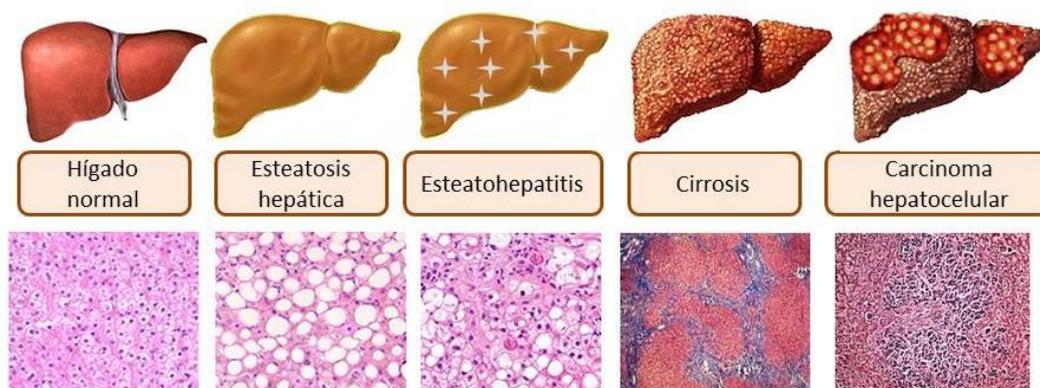


Figura 1. Historia natural del HGNA con los patrones histológicos

Imagen adaptada por Martínez-Escudé, A.

En las últimas décadas, el HGNA se ha convertido en un importante problema de salud pública, siendo la hepatopatía más frecuente en todo el mundo, con una prevalencia que oscila entre el 25-30 % de la población adulta [9]. Esto supondría entre 1,5 y 1,8 millones de personas afectadas en toda Cataluña. La principal causa del incremento de su prevalencia es la estrecha relación entre el HGNA y los diferentes trastornos metabólicos, como la obesidad, la diabetes tipo 2 (DM2) o el síndrome metabólico (SM), que su vez afectan, hoy en día, a un gran número de sujetos, convirtiéndose en auténticas pandemias del s.XXI [10]. Esta relación ha conllevado que algunos autores consideren el HGNA como el componente hepático del SM. De hecho, en poblaciones con obesidad o DM2 las cifras de afectación por HGNA son significativamente mayores, afectando a más del 70 % de éstos.

El aumento de estos condicionantes metabólicos, mediados por la resistencia a la insulina (RI), junto con los hábitos de vida poco saludables, como el sedentarismo, el exceso de azúcares o grasas en la dieta, así como el notable

descenso en la prevalencia de las hepatitis víricas, en parte por el uso de terapias antivirales de acción directa, han condicionado que el HGNA sea la patología hepática más frecuente en nuestro país.

5.1.2 Fisiopatología

La fisiopatología del HGNA es compleja, de causa multifactorial y, pese a los avances en los últimos años, aún no es del todo conocida.

La teoría más extensa fue la descrita por el Dr. Day en 1998, la teoría de los dos impactos [11]. Esta teoría se basa en un primer impacto donde se produce el acúmulo de ácidos grasos libres y TG a nivel hepático. Los ácidos grasos libres proceden del aumento de lipólisis en el tejido adiposo visceral, que está en relación con la obesidad. Otros factores como los estilos de vida o la DM2 aumentan la RI y eso comporta un incremento del flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado [12]. Posteriormente, se produce una alteración en la beta oxidación a nivel mitocondrial de estos ácidos grasos libres, entre otros mecanismos, y por lo tanto se acumulan en forma de TG [13]. Esto comporta un aumento de la RI a nivel hepático y, en consecuencia, un incremento del SM y de las enfermedades cardiovasculares (CV) [14].

El segundo impacto es la progresión hacia la EHNA. Para ello es necesaria la activación de un conjunto de mecanismos que producen inflamación crónica, daño celular, proliferación de células estrelladas hepáticas, fibrosis y finalmente necrosis tisular. Entre algunos de estos mecanismos está la activación de determinadas citoquinas proinflamatorias, como por ejemplo la leptina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) o la interleucina 6 (IL-6), entre otros. Estas citoquinas contribuirían juntamente con las reacciones de estrés oxidativo, productores de radicales libres, la peroxidación de ácidos grasos y la disfunción de la beta oxidación mitocondrial, dos mecanismos incluidos dentro del concepto de lipotoxicidad, al desarrollo de esteatohepatitis [15,16].

Las teorías posteriores han aclarado el nivel de complejidad y nos han permitido una mejor comprensión de la patogénesis del HGNA / EHNA [17]. En el año 2010, algunos autores propusieron que, independientemente de si la inflamación precede o le sigue cronológicamente a la esteatosis, múltiples

impactos ocurren de forma simultánea, participando en el desarrollo de la esteatosis y la necro-inflamación hepática.

Algunos mecanismos implicados que se han sugerido recientemente son las reacciones de estrés del retículo endoplasmático o el papel de los factores genéticos, por ejemplo, los polimorfismos de PNPLA3 y TM6SF2 que promueven el desarrollo de EHNA y el daño hepático. El PNPLA3 codifica la adiponutrina, una lipasa que regula el metabolismo de los TG y de los retinoides. Los polimorfismos de PNPLA3 están asociados con la esteatosis hepática, la esteatohepatitis, la fibrosis y el cáncer. La TM6SF2 también codifica una proteína que regula el contenido lipídico de los hepatocitos. Un polimorfismo de la TM6SF2, que reduce la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad por parte de los hepatocitos, se asocia a la EHNA y a la fibrosis hepática [18]. En la misma línea, un reciente estudio con 703 pacientes con HGNA, diagnosticados mediante biopsia hepática, ha demostrado que los polimorfismos PNPLA3 G/G y TM6SF2 T/- se asociaron de forma significativa con la fibrosis avanzada [19].

Los eventos epigenéticos también se han vinculado con el HGNA y provocan cambios en la expresión de genes sin alterar directamente el código de ADN, pudiendo ocasionar cambios en la disponibilidad de ARN mensajero. Algunas alteraciones epigenéticas, como los micro-ARN, pueden influir en la adiposidad y la sensibilidad a la insulina. Otras, pueden regular las células hepáticas fibrogénicas [18].

Por otro lado, las hormonas tiroideas (HT) o la implicación de la microbiota intestinal también se han asociado con la fisiopatología del HGNA. Esta última, puede incrementar el aporte de ácidos grasos libres a través de los mecanismos lesionales de la mucosa intestinal y también activa determinadas citoquinas proinflamatorias.

La teoría de los múltiples impactos sigue vigente a día de hoy (Figura 2). De todos estos factores fisiopatológicos, esta tesis se centra en el estudio de las HT.

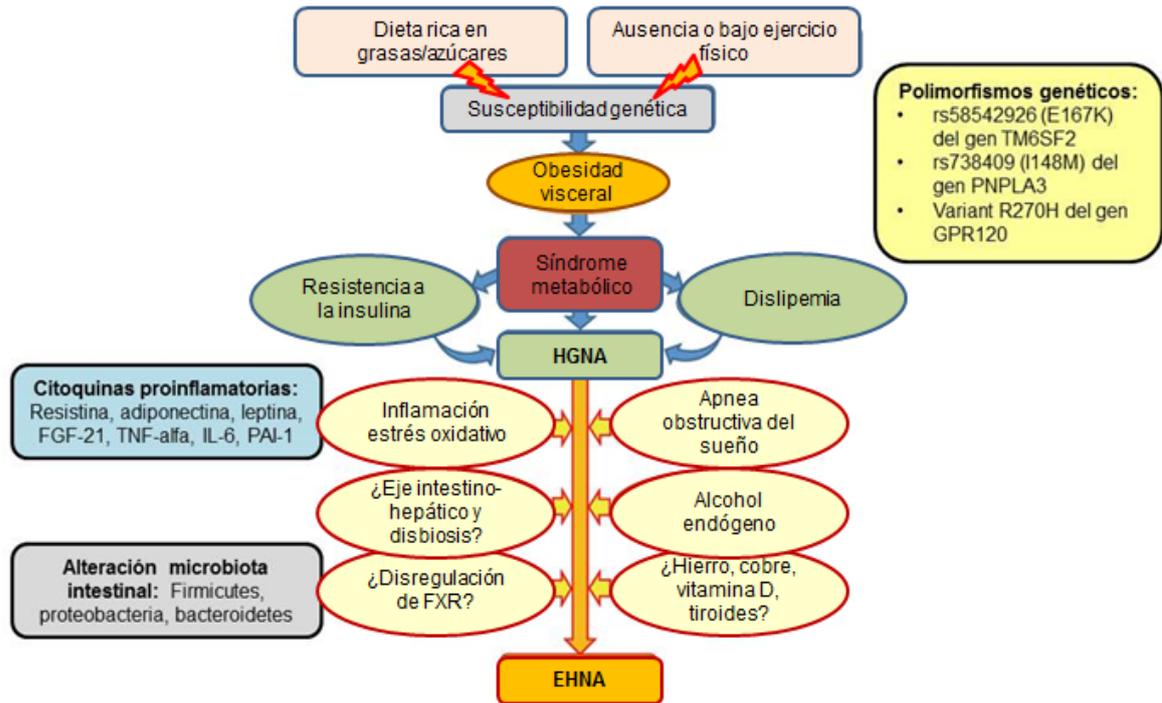


Figura 2. Fisiopatología del HGNA

Figura adaptada de Clemente M et al. World J Gastroenterol 2016 [20] y actualizada por Martínez-Escudé, A.

5.1.3 Factores de riesgo y comorbilidades extrahepáticas [21]

El HGNA es cada vez más prevalente y se ha relacionado con múltiples trastornos endocrinos y extrahepáticos. Los principales factores de riesgo están mediados por la RI y por los componentes del SM. Conocer la amplitud de la enfermedad, los factores de riesgo y sus complicaciones es importante para caracterizar bien a los pacientes y mejorar el manejo del HGNA. A continuación, se tratan algunos de los principales factores de riesgo y de patologías relacionadas con el HGNA:

1. Obesidad

La obesidad es el factor de riesgo más común y mejor documentado del HGNA. Se calcula que el 90 % de los sujetos con obesidad presentan HGNA [10]. Por otro lado, la obesidad va en aumento en la mayoría de los países occidentales, alcanzando unos porcentajes muy elevados [22,23]. Un estudio epidemiológico en población general, realizado en nuestro entorno, encontró unos porcentajes de obesidad del 31 %, que si se le añaden los sujetos con sobrepeso (42 %), este porcentaje aumenta hasta el 73 % de la población general. Además, la

mitad de la población estudiada tenía obesidad abdominal [6]. Estos porcentajes son similares a los encontrados en otros países [24,25,26,27]. Una característica común, en todos ellos, es el aumento de esta con la edad [24,28,29]. A su vez, cuando se analizó la presencia de fibrosis en los pacientes con HGNA, tanto la obesidad global como la abdominal, fueron factores asociados de forma independiente con su presencia [6,24,25,26,27]. Además, un aspecto importante a destacar es la presencia cada vez más elevada de obesidad en la etapa infanto-juvenil (1 de cada 4 niños), de manera que esta patología se puede convertir en un grave problema en el futuro con una gran morbi-mortalidad [30,31]. De esta manera, es de prever que la prevalencia de HGNA en nuestro entorno será cada vez mayor [10].

2. Diabetes mellitus

Los pacientes con DM2 tienen una prevalencia muy alta de HGNA, llegando a afectar al 68 % de estos, en población europea [32]. La RI, como hemos dicho, es el mecanismo patogénico común entre ambas enfermedades. La DM2 es un importante factor de riesgo para la progresión del HGNA hacia formas más severas. La EHNA afecta al 37,3 % de los sujetos diabéticos, y se estima que la prevalencia de fibrosis avanzada en pacientes donde coexiste la DM2 y el HGNA alcanza el 17 % [32]. Además, la mortalidad de los pacientes con HGNA se multiplica por tres en presencia de DM2 [33]

Por otro lado, el HGNA se ha asociado a un riesgo dos veces superior de padecer DM2 [34]. El riesgo de complicaciones micro y macrovasculares de la DM2 también aumenta con la presencia de HGNA. En cambio, la mejora o remisión del HGNA se asocia con una reducción de la incidencia de DM2 [35].

3. Síndrome metabólico

El SM se ha relacionado muy estrechamente con la presencia de HGNA [36,37], de manera que, hoy en día, nadie duda de que el HGNA sea el componente hepático del SM. El SM afecta entre el 10 y el 25 % de la población general en los países occidentales [38]. En un estudio, llevado a cabo en nuestro entorno, se encontró que un 28 % de la población general cumplía criterios de SM, presentando, además, una estrecha asociación con la alteración de la elastografía hepática transitoria (ET) [6]. Ello era de

esperar, dado que los diferentes componentes del SM, de forma individualizada, también se asociaron significativamente con la alteración de la ET. Esta relación se debe a la presencia de RI, obesidad y DM2. Además, dichos pacientes, tal como se ha descrito, presentaron una alteración de la ET, constituyendo un factor de riesgo asociado a la presencia de fibrosis hepática. Estos hallazgos son coincidentes a los encontrados en otros estudios publicados, donde se observan unos porcentajes de SM similares [24,28]. En un estudio, donde se incluyeron 304 pacientes con HGNA, el SM se encontró en el 67 % de los pacientes diagnosticados de HGNA por biopsia hepática, y en el 88 % de los que tenían EHNA. El riesgo de fibrosis grave en sujetos con SM fue de 3,5 veces, ajustado a edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) [39]. Además, también constituye un factor de riesgo para la presencia de enfermedades CV y enfermedad renal en estos pacientes [40,41].

4. Dislipemia

Es común encontrar alteraciones del perfil lipídico en pacientes con HGNA, sobre todo niveles de TG altos y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL). La prevalencia de HGNA en los individuos con dislipemia (DLP) también es superior (alrededor del 50 %) [42]

5. Edad, sexo y etnia

El sexo masculino se considera un factor de riesgo para el HGNA, siendo la prevalencia en estos pacientes del doble en comparación con el sexo femenino. La prevalencia de HGNA también aumenta con la edad, así como el estadio evolutivo de la enfermedad. En relación a la etnia, existen variaciones según la procedencia, por ejemplo en Estados Unidos, las poblaciones de hispanos presentan mayor prevalencia de HGNA en comparación con indios americanos [22].

6. Síndrome del ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una patología que afecta a casi el 10 % de las mujeres en edad reproductiva y es la causa más común de infertilidad anovulatoria. Además, puede ocasionar otros problemas de salud a largo plazo, como la DM2, la hipertensión arterial (HTA), la obesidad, los

trastornos de coagulación o el SM, que condicionan un aumento del riesgo CV. El SOP se presenta con diferentes fenotipos, siendo el fenotipo clásico, caracterizado por hiperandrogenismo, oligoanovulación y / o poliquistosis ovárica, el que tiene mayor riesgo de RI y SM, nexos en común con el HGNA [43]. La prevalencia de HGNA en mujeres con SOP oscila entre el 35-70 %, siendo independiente del peso o del SM [44]. Además, las mujeres con SOP tienden a presentar mayor EHNA o fibrosis hepática [45]. Un metaanálisis reciente demuestra que las mujeres con SOP tiene el doble de riesgo de presentar HGNA, en comparación con mujeres sin SOP [46]. El hiperandrogenismo se ha asociado de forma independiente con el HGNA en mujeres con SOP [47].

7. Hipotiroidismo

La relación entre el hipotiroidismo y el HGNA se trata en un apartado independiente de esta misma tesis (*1.3 Las hormonas tiroideas como factor de riesgo para el HGNA y la fibrosis hepática*)

8. Déficit de hormona de crecimiento

La hormona de crecimiento (GH) regula el metabolismo de la glucosa, promueve la liberación de ácidos grasos libres, a través de la lipólisis en el tejido adiposo visceral, participa en la síntesis de proteínas y tiene efectos anabólicos en los tejidos muscular y óseo. El hígado es el principal tejido implicado en la producción del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), que es el principal mediador de la GH. El IGF-1 contribuye a los efectos metabólicos sistémicos, aumentando la acción de la GH [43]. El déficit de GH, en la mayor parte de los casos por problemas hipotalámicos o hipofisarios, conduce a mayor afectación de obesidad, DLP, RI o SM. Los pacientes con HGNA se asocian con niveles más bajos de GH y de IGF-1, que su vez se relacionan con la gravedad histológica del HGNA [48,49]. La prevalencia de HGNA en pacientes con déficit de GH se multiplica por 6,4 [50].

9. Hipogonadismo

El hipogonadismo se caracteriza por la presencia de niveles bajos de hormonas sexuales, independientemente del sexo o la causa subyacente. Las hormonas sexuales participan, en condiciones normales, en la regulación y distribución de

la grasa corporal, en la sensibilidad a la insulina y en el metabolismo glucémico. El déficit de hormonas sexuales se asocia con el SM y la obesidad [43]. Los pacientes varones con niveles de testosterona bajos tienen mayor riesgo de presentar HGNA [51]. El síndrome de Turner se vincula con el aumento de enzimas hepáticas [52]. En situaciones de postmenopausia existe una mayor prevalencia de HGNA y fibrosis hepática [53].

10. Pólipos y cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más común en todo el mundo y su incidencia varía geográficamente según la alimentación, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la actividad física, la obesidad o el SM de la población estudiada. En un estudio coreano, de cohortes retrospectivo, se observó en los pacientes con HGNA que el riesgo de aparición de pólipos se multiplicaba por 2 y el de cáncer colorrectal, por 3, en comparación con los pacientes sin HGNA [54].

11. Otras manifestaciones extrahepáticas

El HGNA también se ha relacionado con la psoriasis, el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), la osteoporosis, entre otras. En la Tabla 2 se muestran algunos de los principales hallazgos con otras patologías:

Tabla 2. Conceptos clave de las manifestaciones extrahepáticas del HGNA.

Vínculos establecidos	
Enfermedad CV, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, arritmias	La principal causa de mortalidad en el HGNA es la enfermedad CV. Un mayor riesgo de eventos CV está relacionado con las formas más graves del HGNA. Además, en los pacientes con HGNA, la frecuencia de esclerosis de la válvula aórtica y de fibrilación auricular es mayor.
Enfermedad renal crónica	El riesgo de deterioro renal aumenta con la presencia de HGNA. La mejora de la enfermedad hepática también mejora la función renal.
SAHS	El SAHS está significativamente asociado a formas más graves del HGNA y el tratamiento del SAHS con CPAP (presión positiva continua de las vías respiratorias) parece mejorar la lesión hepática.
Osteoporosis	El HGNA se asocia a un riesgo 2,5 veces mayor de fracturas osteoporóticas.
Urolitiasis	Los pacientes con HGNA tienen casi el doble de riesgo de desarrollar urolitiasis, tanto de urato como de calcio.
Periodontitis	La periodontitis está significativamente asociada a la presencia de HGNA y los patógenos periodontales parecen poder influir en el desarrollo y las alteraciones de HGNA.
Psoriasis	La RI es un factor de riesgo común tanto para la psoriasis como para el HGNA. Los pacientes con psoriasis tienen un riesgo 2 veces mayor de padecer HGNA.
Disfunción sexual	El HGNA es un factor de riesgo emergente para el desarrollo de la disfunción eréctil.

Tabla adaptada de Rosato et al. Int. J. Environ. Res. Public Health 2019 [55] y modificada por Martínez-Escudé A.

5.1.4 Diagnóstico

El HGNA cursa como una enfermedad asintomática en la gran mayoría de pacientes. Se suele detectar, de forma casual, al realizar una prueba de imagen solicitada por otro motivo. En otras ocasiones, se puede sospechar cuando se detectan, en un análisis de sangre, elevaciones moderadas de las transaminasas, habitualmente con un patrón alanino / aspartato aminotransferasa (ALT / AST) > 1 y con cifras por debajo de dos veces el límite superior de la normalidad. La determinación de transaminasas, sobre todo en pacientes con factores de riesgo metabólicos, puede ayudar en el cribaje del HGNA, aunque no se considera un buen método diagnóstico, ya que en muchas ocasiones el HGNA puede cursar con valores de transaminasas normales.

A día de hoy, el mejor método para el diagnóstico del HGNA es la biopsia hepática, puesto que es la única prueba capaz de discernir entre la esteatosis simple y los diferentes grados de esteatohepatitis y fibrosis hepática. Existen dos índices que se utilizan para el diagnóstico histológico: el índice de actividad del HGNA (*NAFLD Activity Score: NAS*) y el índice de fibrosis. Para índice NAS se utiliza la siguiente puntuación según los hallazgos encontrados: 0-3 esteatosis, 0-3 inflamación lobulillar y 0-2 balonización. Cuando la puntuación es igual o supera los 5 puntos es diagnóstico de EHNA. El índice de fibrosis incluye 4 estadios: F1 afectación perisinusoidal o periportal; F2 afectación perisinusoidal y periportal; F3 cuando hay presencia de puentes y F4 cuando existe cirrosis hepática [9]. La biopsia, al tratarse de una técnica invasiva, no se recomienda ni se utiliza en la práctica clínica convencional, salvo en casos donde se sospeche una fibrosis avanzada o una cirrosis hepática.

El método más habitual y aceptado por la mayoría de las sociedades para el diagnóstico del HGNA es la ecografía hepática [22,56]. Es una prueba de imagen no invasiva, sencilla y accesible en todos los niveles asistenciales. Aunque puede existir variabilidad interobservador, existen unos criterios ecográficos para definir la esteatosis: presencia de hígado hiperecogénico, atenuación en la transmisión del ultrasonido en segmentos posteriores hepáticos y disminución en la visualización del paquete vascular intrahepático y

de la vesícula biliar. La principal limitación de la ecografía es que no permite el diagnóstico de esteatosis leve, ya que no es sensible cuando la infiltración grasa es menor del 20-30 % del parénquima hepático [57,58].

Otras pruebas de imagen que pueden servir para la detección de esteatosis hepática son la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, que tiene limitaciones similares a la ecografía y ocasiona irradiación al paciente, por lo que no se recomienda su uso, o la resonancia magnética nuclear (RMN) espectroscópica, que puede cuantificar la esteatosis y es sensible a partir del 5 % de afectación del parénquima hepático, aunque como inconveniente presenta un coste elevado y no está disponible de forma habitual [59].

En los últimos años, también ha aparecido el parámetro de atenuación controlada (*Controlled Attenuation Parameter: CAP*), una nueva técnica prometedora para la detección de esteatosis que se encuentra incorporada en los aparatos actuales de ET. El CAP mide el grado de atenuación del ultrasonido transmitido por el hígado a la frecuencia central del transductor (expresado en dB/m y variable entre 100 y 400 dB/m). La atenuación de la onda es proporcional a la cantidad de grasa hepática, a mayor cantidad de grasa, mayor atenuación de la onda [60]. Los datos publicados hasta la fecha indican que el CAP es capaz de diagnosticar esteatosis incluso en estadios leves ($> 11\%$), y puede discriminar entre esteatosis leve o severa, ya que tiene una correlación muy buena con el grado de esteatosis por biopsia ($r = 0,81$) [61], con una alta precisión predictiva de la cantidad de grasa del hígado como muestran varios estudios [62,63]. Un metaanálisis reciente propone un punto de corte del CAP de 250 dB/m para identificar pacientes con esteatosis, de manera que unos valores entre 250-268 dB/m identificarían una esteatosis leve, por encima de 268 y ≤ 280 dB/m una esteatosis moderada y por encima de 280 dB/m una esteatosis severa [64]. Una de las limitaciones que presenta es que su disponibilidad es limitada actualmente, sobre todo en las consultas de atención primaria (AP) [56].

Para la detección no invasiva de fibrosis hepática el método más estudiado es la ET. La ET valora, por ultrasonidos, la velocidad de propagación de una onda acústica inducida por vibración mecánica, de manera que, a mayor rigidez del tejido, mayor velocidad de propagación de la onda [65]. Normalmente, se

explora 1 cm de diámetro y 4 cm de profundidad del parénquima hepático, una superficie mayor al de la biopsia hepática. El Fibroscan® (Echosens, Paris, Francia) es el aparato que realiza la medición de la rigidez hepática basado en la elastografía [66]. Utiliza una sonda de ultrasonido M (3,5 MHz) para pacientes adultos o bien XL (2,5 MHz) en caso de obesidad, con un sistema de vibración controlada que produce una onda mecánica de baja frecuencia y amplitud (50 Hz). Al final de la sonda está el transductor, el cual tiene doble función, la de generar el impulso mecánico y recibir la onda acústica, permitiendo la medición de la velocidad de la onda en m/s y con ello de la rigidez hepática. La rigidez hepática es proporcional, tal y como se ha dicho, a la velocidad de la propagación de la onda y se expresa en kilopascales (kPa), con unos rangos que van entre 2,5 a 75 kPa. La rigidez hepática se correlaciona con el grado de fibrosis. Es una técnica totalmente incruenta e indolora, rápida en la exploración (menos de 5 minutos), inmediata en los resultados y sencilla de realizar en pacientes ambulatorios [25]. Su fiabilidad es excelente para identificar fibrosis significativa, es decir a partir de \geq F2 en la escala METAVIR, con un valor predictivo positivo (VPP) del 88 % y para descartar la presencia de cirrosis o hipertensión portal, con un valor predictivo negativo (VPN) del 97 %. Además, muestra una buena concordancia tanto intra como interobservador, lo que permite repetir la prueba durante el seguimiento sin perder fiabilidad [67].

La discusión se centra en establecer el punto de corte para definir la fibrosis avanzada. En general se acepta que valores de rigidez hepática inferiores a 8 kPa sirvan para descartar la presencia de fibrosis avanzada [68]. Otros autores establecen puntos de corte más altos, entre 9,2-9,9 kPa con una sensibilidad del 93-95 % y especificidad del 77-78 % para el diagnóstico de fibrosis avanzada [6,69]. Sin embargo, estos valores dependen de la etiología de la enfermedad hepática. En los pacientes con hepatopatía crónica por virus C los puntos de corte entre 7,1-7,4 kPa serían equivalentes a un estadio F2 y \geq 12,5-13,2 kPa a F4 [70,71]. Por otro lado, la capacidad diagnóstica de la ET para detectar fibrosis en pacientes con HGNA ha sido ampliamente evaluada con la sonda M [72], y los puntos de corte inferiores a 8-8,5 kPa se utilizan para descartar la presencia de fibrosis avanzada (compatible con un estadio \geq F3).

Sin embargo, para confirmar la presencia de fibrosis avanzada se han propuesto unos puntos de corte más elevados en estos sujetos, utilizando valores superiores a 18-20 kPa [73] con una alta especificidad y alto valor predictivo positivo [74]. Por lo tanto, cabe destacar que la utilización de la ET en el HGNA no permite clasificar, con suficiente fiabilidad, a un porcentaje elevado de pacientes distribuidos en lo que se denomina la “zona de riesgo de fibrosis”, que son sujetos que se encuentran en este amplio rango, de 8 a 18 kPa, en el que será difícil hacer estimaciones precisas del estadio de fibrosis. El diagnóstico de estos pacientes en “zona de riesgo” se debe individualizar, sin poder asumir ausencia de cirrosis con valores bajos del rango, siendo necesario recurrir, en ocasiones, a la realización de la biopsia hepática para determinar el estadio de fibrosis. No obstante, un estudio reciente con un total de 6.296 sujetos mostró que la ET es una intervención coste-efectiva para diagnosticar fibrosis hepática en pacientes visitados en las consultas de AP [75].

Por otra parte, existen un conjunto de marcadores serológicos que pueden ser útiles en consultas de AP, tanto para cribaje de HGNA como de fibrosis hepática. En general, se aconseja combinarlos con las pruebas de imagen o elastográficas para mejorar el rendimiento diagnóstico [68]. Destacamos los siguientes marcadores por ser los más estudiados y validados hasta este momento. En primer lugar, el índice de hígado graso (*Fatty Liver Index: FLI*) que se describió en 2006 por Bedogni et al. y es un marcador que predice la presencia de esteatosis. Utiliza los siguientes parámetros: IMC, TG, PA, gamma glutamiltransferasa (GGT). Cuando la puntuación es inferior a 30 se descarta la esteatosis con un VPN del 91,5 %, cuando está entre 30 y 60 es indeterminado, y cuando es igual o superior a 60 puntos es altamente probable la existencia de esteatosis, con un VPP 82,3 % [76]. Cabe mencionar la importancia de esta prueba para el diagnóstico de HGNA en AP, por su accesibilidad y por su adecuada correlación con los resultados de la ecografía. Un estudio poblacional europeo, sobre la capacidad del FLI para el diagnóstico de HGNA, con una población de 2.652 sujetos adultos, demostró mediante ecografía abdominal que el FLI presenta una excelente fiabilidad para identificar pacientes con HGNA [77]. En este mismo sentido, un estudio llevado

a cabo en nuestro entorno, también encontró una clara asociación entre el resultado del FLI y la ecografía abdominal [6]. Además, el FLI, a pesar de ser un marcador serológico de esteatosis, mostró una capacidad predictiva de fibrosis significativamente superior al de los marcadores de fibrosis y al del valor de las transaminasas [6]. Con estos resultados, se diseñó un algoritmo de actuación, de manera que aquellos sujetos con factores de riesgo de HGNA se les determinaba el FLI y si tenían un valor > 60 se les practicaba una ET. Con este algoritmo se pretende reducir, de forma importante, los pacientes a derivar desde la AP a la hospitalaria. A raíz de estos hallazgos, la Sociedad Catalana de Digestología junto con las Sociedades de Endocrinología, Medicina Interna, Obesidad y Medicina de Familia de nuestro territorio, han propuesto unos algoritmos de actuación y de derivación desde la AP y a la hospitalaria, resaltando la necesidad de hacer el cribaje de HGNA mediante el FLI [59].

Para estimar la fibrosis tanto el índice de fibrosis para el HGNA (*NAFLD Fibrosis Score*: NFS) como el índice de fibrosis hepática (FIB-4) pueden ser de utilidad. El NFS fue descrito en 2007 por Angulo et al e incluye las variables de la edad, IMC, glucemia, plaquetas, albúmina y la relación AST / ALT. Las puntuaciones menores de $- 1,455$ excluyen el diagnóstico mientras que puntuaciones por encima de $0,676$ sirven para identificar posibles casos de fibrosis avanzada [78]. Por otro lado, el índice del FIB-4, que apareció en 2009, está formado por los valores de las plaquetas, ALT, AST y la edad. Inicialmente, se diseñó para el estudio del grado de fibrosis en pacientes con hepatopatía por virus C (VHC) aunque posteriormente se ha estudiado para pacientes con HGNA. Los puntos de corte varían: puntuaciones de FIB-4 inferiores a $1,30$ o $1,45$ (para HGNA o VHC) excluirían la fibrosis, en cambio valores superiores a $2,67$ o $3,25$ (para HGNA o VHC respectivamente) indicarían presencia de fibrosis avanzada (correspondiente a estadios F3-F4) [79]. Un estudio de validación, realizado en nuestro entorno, determinó que ambos marcadores de fibrosis tienen un alto VPN [80].

5.1.5 Tratamiento

Actualmente no existen fármacos aprobados para el tratamiento del HGNA o de la fibrosis avanzada. Aun así, se han propuesto algunas terapias destinadas a

tratar esta enfermedad, basándose en lo que algunos autores describen como los cuatro pilares en tratamiento del HGNA [81]:

1. Cambios en los estilos de vida
2. Control de factores de riesgo cardiovascular (FRCV)
3. Tratamiento de los factores de riesgo modificables asociados al desarrollo de HGNA / EHNA.
4. Prevención de complicaciones intra o extrahepáticas.

Así, el principal objetivo del tratamiento debe ser la reducción de la mortalidad asociada al HGNA, sea por causa CV o sea por la progresión de la enfermedad hacia la cirrosis hepática o el CHC.

1. Dieta y cambio en los estilos de vida

Los datos epidemiológicos sugieren una estrecha relación entre el estilo de vida y el HGNA, por ello, la principal terapia en manejo del HGNA son los cambios en el estilo de vida.

La pérdida de peso reduce el contenido intrahepático de grasa y mejora la RI del hígado. La reducción ponderal en $> 5\%$ puede mejorar los componentes del NAS, mientras que reducciones de $\geq 10\%$ pueden inducir a la resolución de la EHNA y mejora la fibrosis [82]. Por este motivo, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, Obesidad y Diabetes (EASL-EASO-EASD) y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) recomiendan, en pacientes con HGNA y sobrepeso u obesidad, la pérdida del 7 al 10 % de peso corporal, para mejorar los niveles de enzimas hepáticas y mejorar los cambios histológicos del HGNA [22,68,83].

Otras recomendaciones [68] en relación al estilo de vida son la restricción en la dieta de alimentos hipercalóricos, procesados y alimentos o bebidas ricas en fructosa. Se recomienda seguir una dieta mediterránea ya que mejora el perfil metabólico de los pacientes. Por otra parte, se aconseja la práctica de ejercicio físico aeróbico, como caminar, nadar o ir en bicicleta durante al menos 30 minutos al día, y entrenamientos de resistencia para reducir la grasa del hígado. Todos los pacientes con HGNA deben evitar el consumo de alcohol y el uso de fármacos hepatotóxicos, siempre que clínicamente se pueda. En la

siguiente tabla se muestran las principales recomendaciones de las guías EASL-EASO-EASD 2016 (Tabla 3):

Tabla 3. Recomendaciones de estilos de vida para el tratamiento del HGNA, según las guías EASL-EASO-EASD 2016.

Área	Intervención sugerida	Literatura de apoyo
Restricción energética	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir el aporte energético entre 500-1000 kcal para inducir una pérdida de peso entre 500-1000 gr / semana. • Objetivo de pérdida de peso total entre 7-10 %. • Enfoque de mantenimiento a largo plazo que combina la actividad física según los principios del tratamiento cognitivo-conductual. 	<p>La restricción calórica impulsa la pérdida de peso y la reducción de grasa hepática, independientemente de la composición de macronutrientes de la dieta.</p> <p>Una intervención intensiva de 12 meses sobre el estilo de vida con una media del 8 % de pérdida de peso conduce a una reducción significativa de la esteatosis hepática.</p> <p>La grasa hepática aumenta junto con la recuperación de la grasa corporal total, pero la mayoría de los efectos metabólicos beneficiosos se mantienen y la progresión a la DM2 se retrasa.</p>
Composición de macronutrientes	<ul style="list-style-type: none"> • Ingesta de grasas de baja a moderada y de hidratos de carbono de moderada a alta. • Dieta cetogénica baja en hidratos de carbono o rica en proteínas. 	<p>Se ha informado que la adherencia a la dieta mediterránea reduce la grasa del hígado en la RM, en comparación con una dieta baja en grasas/ alta en carbohidratos en una comparación cruzada.</p>
Consumo de fructosa	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar las bebidas o alimentos que contengan fructosa. 	<p>En población general, se ha informado de una asociación entre el consumo elevado de fructosa y el HGNA.</p>
Consumo de alcohol	<ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento estricto del consumo de alcohol por debajo del umbral de riesgo (30 / 20 gr para hombres / mujeres). 	<p>En las encuestas epidemiológicas, el consumo moderado de alcohol (es decir, vino) por debajo del umbral de riesgo se asocia con menor prevalencia de HGNA, EHNA e incluso menor fibrosis. La abstinencia total es obligatoria en la EHNA-cirrosis para reducir el riesgo de CHC.</p>
Consumo de café	<ul style="list-style-type: none"> • No limitaciones en relación al hígado 	<p>Protege en el HGNA, al igual que en las enfermedades hepáticas de otras etiologías, reduciendo la gravedad histológica y las consecuencias relativas al hígado</p>
Ejercicio / Actividad física	<ul style="list-style-type: none"> • 150-200 minutos / semana de actividad física de intensidad moderada, en 3-5 sesiones preferiblemente (caminar rápido o bicicleta estática). • Entrenamientos de resistencia son también efectivos y promueven el mantenimiento musculoesquelético, con efectos sobre los factores de riesgo metabólicos. • Los altos índices de fatiga y somnolencia diurna que promueven la inactividad reducen el cumplimiento del ejercicio. 	<p>La actividad física sigue una relación dosis-efecto y el ejercicio vigoroso (correr) en lugar del moderado caminar) conlleva todo el beneficio, incluso para la EHNA y la fibrosis.</p> <p>Cualquier compromiso con la actividad física o el aumento de los niveles anteriores es mejor que continuar con la inactividad.</p>

Tabla adaptada de Diabetologia. 2016 [68].

2. Terapia farmacológica

La pioglitazona actúa sobre el receptor tipo gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), que tiene efectos sobre el metabolismo glicémico y

lipídico. Los estudios realizados demuestran que, en pacientes con EHNA y DM2, la pioglitazona mejora la sensibilidad a la insulina, los niveles de transaminasas, la esteatosis, la inflamación y la fibrosis [84]. La pioglitazona también es beneficiosa en pacientes con EHNA sin diabetes, mejorando el daño hepatocelular y la fibrosis [85]. Los efectos secundarios más comunes son el aumento de peso y la desmineralización ósea. La AASLD no recomienda su uso en pacientes sin EHNA comprobada por biopsia.

Los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se han propuesto como tratamiento, puesto que mejoran la esteatosis, la balonización hepática y ocasionan una pérdida de peso [86], aunque la AASLD en 2018 consideraba prematura su recomendación para tratar el HGNA o la EHNA. Recientemente se ha publicado un metaanálisis [87], donde se incluyen 935 individuos de mediana edad con sobrepeso u obesidad y con HGNA o EHNA, de los cuales el 73 % tienen DM2, que demuestra que el tratamiento con estos fármacos mejoran significativamente la grasa hepática evaluada mediante RMN, los niveles de enzimas hepáticas y mejora la EHNA sin empeorar la fibrosis, postulándose como una opción terapéutica en sujetos seleccionados con HGNA, obesidad y DM2.

La vitamina E tiene efectos antioxidantes y se puede administrar a dosis de 800 UI / día en pacientes con EHNA comprobada por biopsia y sin DM2, ya que reduce la esteatosis, la inflamación lobulillar, mejora la puntuación de NAS y la balonización hepática. Sin embargo, no tiene efectos sobre la fibrosis [88]. No se recomienda en pacientes DM2 o el HGNA sin biopsia hepática [22].

Se han estudiado otros fármacos para el HGNA, aunque o bien no están recomendados actualmente o bien los datos son escasos por falta de estudios a largo plazo o ausencia de datos que mejoren la histología del hígado. Por ejemplo, se han estudiado los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), con mejoría en las enzimas hepáticas o el contenido intrahepático de grasa, pero no se disponen de resultados en pacientes con EHNA por biopsia. Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 podrían reducir la esteatosis pero no mejoran la EHNA. Nuevos agentes con propiedades sensibilizadoras a la insulina o antiinflamatorias se están probando en diferentes ensayos clínicos para el tratamiento de la EHNA: el ácido obeticoólico,

que actúa sobre el receptor X fernesioide, y el cenicriviroc, un inhibidor del CCR2/5, mejorarían la fibrosis sin empeorar la EHNA [81].

Por otra parte, hay consenso, tanto por la EASL-EASO-EASD como por la AASLD, en no recomendar el uso del ácido ursodesoxicólico o la metformina en pacientes con EHNA puesto que no mejoran la histología hepática.

3. Terapias invasivas

La cirugía bariátrica se puede considerar en pacientes obesos con HGNA, que no mejoren con dieta, ejercicio y fármacos, para disminuir peso y reducir las complicaciones metabólicas a largo plazo [22,68]. En 2015 un estudio confirmó que la pérdida de peso asociada a la cirugía bariátrica eliminó la EHNA en el 85 % de los casos y mejoró la fibrosis en el 34 %, con un periodo de seguimiento de 1 año [89]. En un metaanálisis de 2019, la cirugía bariátrica resolvió la esteatosis en el 66 % de los casos, la inflamación en el 50 %, la balonización en el 76 % y la fibrosis en el 40 %, aunque con datos contradictorios, ya que un subgrupo de pacientes podía desarrollar nuevamente HGNA o evolucionar a formas avanzadas de EHNA [90]. Por otro lado, una de las indicaciones del trasplante hepático es la cirrosis asociada a HGNA. La guía EASL-EASO-EASD recomienda este procedimiento en sujetos con EHNA con insuficiencia hepática y / o CHC con un grado de recomendación A1 [68]. La guía AASLD aconseja una evaluación cuidadosa de las enfermedades CV de los candidatos a trasplante, ya que estos pacientes tienen mayor mortalidad CV [22].

5.1.6 Nuevos criterios diagnósticos / nomenclatura

A causa de la estrecha relación entre el HGNA y la obesidad, la DM2 y otras enfermedades metabólicas, tal y como se ha expuesto con anterioridad, recientemente se ha propuesto un cambio en la nomenclatura del HGNA hacia la enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica (MAFLD), con el fin de identificar a pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad [91]. Este cambio de nomenclatura fue propuesto por el Panel de Consenso Internacional, compuesto por notables investigadores internacionales, y fue publicado en mayo de 2020. Los criterios diagnósticos del MAFLD incluyen la presencia de esteatosis hepática y al menos una de las

siguientes condiciones metabólicas: DM2, exceso de peso (sobrepeso u obesidad) o disfunción metabólica en sujetos con normo-peso. La presencia de esteatosis hepática puede ser detectada mediante técnicas de imagen, biomarcadores serológicos o biopsia hepática. En cuanto a los criterios de disfunción metabólica se cumplen cuando existen dos o más componentes metabólicos de riesgo: prediabetes (glucemia basal entre 100-125 mg/dL o test de sobrecarga oral de glucosa entre 140-199 mg/dL o hemoglobina glicosilada entre 5,7-6,4 %); presión arterial $\geq 130 / 85$ mmHg o en tratamiento farmacológico hipotensor; PA $\geq 102 / 88$ cm en hombres y mujeres respectivamente; colesterol HDL $< 40 / 50$ mg/dL en hombres y mujeres respectivamente o en tratamiento hipolipemiente; TG ≥ 150 mg/dL o en tratamiento hipolipemiente; proteína C reactiva > 2 mg/l o índice HOMA $\geq 2,5$.

Un aspecto a destacar que marca la diferencia con la definición previa del HGNA es que el diagnóstico de MAFLD se puede realizar sin excluir otras causas de hepatopatías crónicas, como las hepatopatías víricas o el consumo excesivo de alcohol [92].

Actualmente no existen demasiados estudios que evalúen el impacto clínico de este nuevo concepto de MAFLD. En un estudio llevado a cabo con la base de datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III (NHANES III) y donde se incluyen 13.083 sujetos, se ha demostrado que es más probable que el MAFLD identifique a pacientes con esteatosis que presenten mayor riesgo de progresión hepática en comparación con la nomenclatura anterior [93]. Últimamente se ha publicado otro trabajo, con 4087 participantes, que categoriza el diagnóstico de MAFLD en 3 subgrupos, según el número de condicionantes metabólicos existentes, y estudia el impacto de esta clasificación en la fibrosis hepática, diagnosticada mediante marcadores serológicos [94]. En éste se observa que la fibrosis hepática es más prevalente en aquellos sujetos con 3 condicionantes metabólicos: 48,7 vs 20,8 % (sujetos con sólo 1 condicionante metabólico) para el NFS; y 33,7 vs 17,8 % (sujetos con sólo 1 condicionante metabólico) para el FIB-4. Además, también concluyen que los sujetos con MAFLD diagnosticados con sólo 1 condicionante metabólico, siendo éste la DM2, tienen mayor prevalencia de fibrosis hepática avanzada, en relación a aquellos con otros condicionantes metabólicos únicos.

Este cambio de nomenclatura ha suscitado el interés de la comunidad científica, algunos investigadores advierten sobre los posibles riesgos de un cambio prematuro de terminología para el HGNA [95], mientras que otros han lanzado propuestas sobre la forma de adaptar estos cambios a sus sociedades [96] o aplicarlas a sus territorios [97].

En este caso, para el desarrollo de la presente tesis, se ha empleado la nomenclatura previa del HGNA para estudiar su relación con las HT.

5.2 LA GLÁNDULA TIROIDEA: FUNCIONES Y TRASTORNOS

5.2.1 Recuerdo anatómico y funciones de la glándula tiroidea.

La glándula tiroidea se localiza en el cuello, a nivel inferior del cartílago de la tiroides y anterior al cartílago cricoides y a la tráquea. Está compuesta por dos lóbulos laterales unidos por una zona central denominada istmo y un lóbulo piramidal que se extiende desde la parte superior del istmo en sentido craneal [98]. A nivel histológico, se compone de folículos y cada uno de ellos de células foliculares que rodean un lumen lleno de coloide, donde se encuentra la tiroglobulina, a partir de la cual se sintetizan las HT (Figura 3).

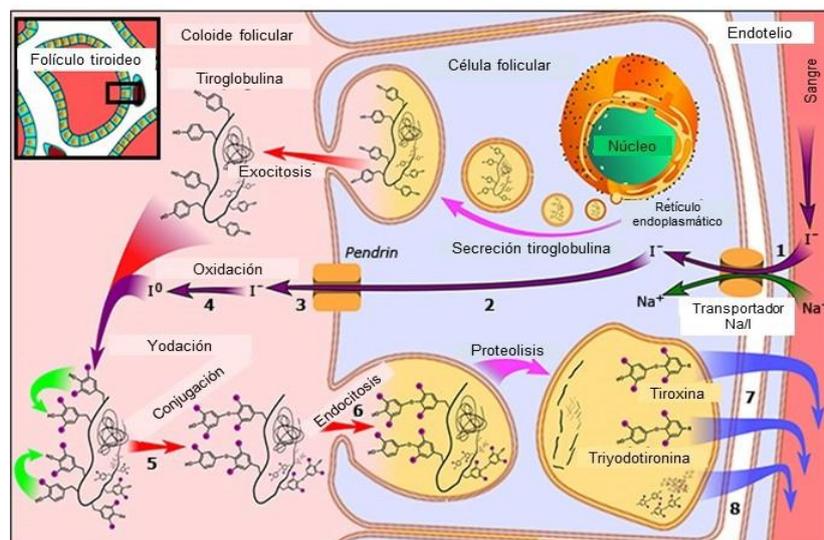


Figura 3. Biosíntesis de las HT

Imagen adaptada de Ross et al. Uptodate 2021 [99]

La función principal de la glándula tiroidea es la de producir, almacenar y liberar HT, que se encargan de las funciones biológicas, entre ellas el crecimiento y la regulación de múltiples procesos del metabolismo. Las HT biológicamente

activas son la tiroxina (T4) y la 3,5,3'-triyodotironina (T3), que se componen de un anillo de fenilo unido a una molécula de tirosina, mediante un enlace éter. Ambas tienen dos átomos de yodo en su anillo de tirosina interior y la T4 se diferencia de la T3 en que tiene dos átomos de yodo en su anillo de fenilo exterior, mientras que la T3 solamente tiene uno [99].

La principal hormona que se sintetiza y se libera al torrente sanguíneo es la T4, que circula mayoritariamente unida a proteínas transportadoras, entre ellas la globulina fijadora de tiroxina, y en menor proporción en forma libre; y ésta en los tejidos se convierte mayoritariamente en T3 gracias a la acción de las enzimas desyodinasas, siendo el hígado y el riñón dos tejidos con abundante actividad enzimática [100]. Además, la glándula tiroidea también segrega calcitonina, una hormona que interviene en el metabolismo del calcio.

La regulación de la secreción endocrina de la glándula tiroidea está mediada por la hormona estimulante del tiroides (TSH) que se produce en la adenohipófisis, que a su vez está controlada por el hipotálamo a través de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH). La TSH estimula la glándula tiroidea para producir HT a partir de la tiroglobulina, y sus niveles varían en función de los cambios en la T4 o T3 sérica por medio de mecanismos de retroalimentación negativa (Figura 4). Además, para la síntesis de las HT se requiere el aporte en la dieta de una cantidad suficiente de yodo inorgánico, así como el correcto funcionamiento del metabolismo del yodo y de la síntesis de su proteína receptora [101].

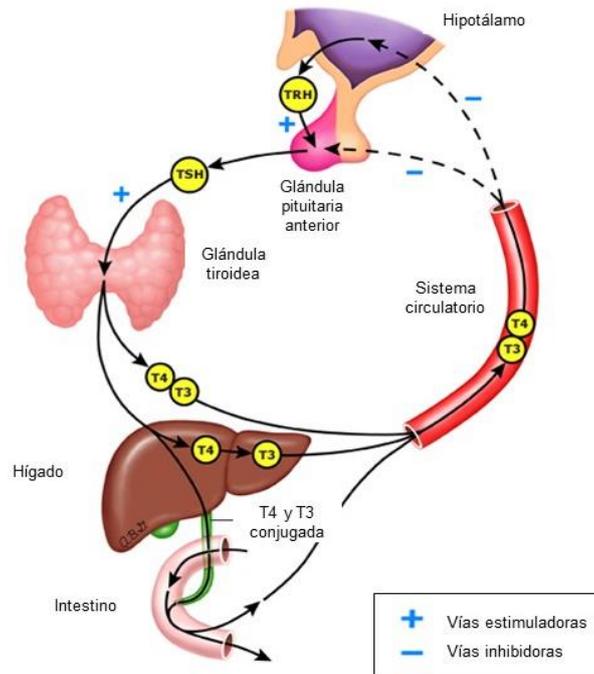


Figura 4. Regulación de la producción de HT

Imagen adaptada de Ross et al. Uptodate 2021 [99]

5.2.2 Funciones de las hormonas tiroideas.

Las HT influyen en la actividad de casi todas las células del cuerpo. Entre sus muchas funciones, incrementan la actividad metabólica basal de los tejidos, el consumo de oxígeno, intervienen en la producción de energía y aumentan la termogénesis. También participan en el metabolismo de los hidratos de carbono, aumentando la captación de glucosa celular, la glucólisis, la neoglucogénesis y la secreción de insulina. Por otra parte, estimulan el metabolismo lipídico, mediante la movilización de lípidos del panículo adiposo, disminuyendo el depósito de grasas, aumentando los ácidos grasos libres y su oxidación celular. Además, regulan la síntesis de algunas proteínas, así como el catabolismo proteico. Estas hormonas son cruciales en etapas del crecimiento humano, participando en el desarrollo y maduración cerebral. Tienen efectos sobre la musculatura, el sistema nervioso central y la regulación del sueño. Así mismo, regulan el peso corporal, el apetito y la motilidad intestinal, también participan en el gasto y la frecuencia cardíaca, y estimulan el funcionamiento del resto de glándulas endocrinas, entre otras funciones [102,103].

5.2.3 Receptores de las hormonas tiroideas.

Para llevar a cabo sus funciones, las HT se unen a los receptores nucleares tisulares. La principal hormona que ejerce las funciones en los tejidos es la T3 y sus diferentes acciones dependen de la distribución tisular de ésta y de las isoformas de los receptores de HT (THR).

Los THR disponen de varios dominios, de los cuales uno de ellos se une con el receptor retinoide X (RXR), formando un heterodímero THR / RXR. En función de la presencia o ausencia de T3, que se une al THR, el heterodímero THR / RXR se une con cofactores, activadores o represores, formando complejos que posteriormente se ligan a regiones del ADN para regular la expresión génica y llevar a cabo su función [99,104].

Existen dos tipos de THR, alfa y beta, que son estructuralmente similares, y cada uno de ellos tiene diferentes isoformas: THR-alfa 1, 2 y THR-beta 1, 2 y 3. Las formas activas para la T3 son THR-alfa 1 y THR-beta 1 y 2. La expresión tisular de las isoformas del THR es específica y condiciona su distribución. Incluso dentro de un mismo tejido pueden existir diferentes isoformas de THR. El THR-alfa 1 se encuentra en muchos tejidos, aunque predomina a nivel cardíaco y en el músculo esquelético. Por otra parte, el THR-beta 1 es la forma más abundante a nivel hepático, renal y cerebral, mientras que el THR-beta 2 se localiza principalmente en la hipófisis y el hipotálamo [99]. En la Figura 5 se puede observar mejor la distribución de receptores:

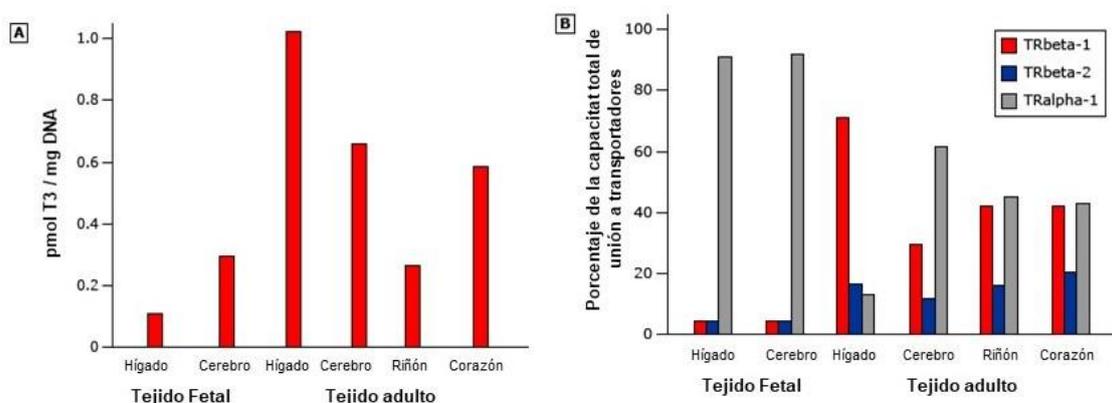


Figura 5. Distribución de receptores de HT en los tejidos

Imagen adaptada de Brent et al. Uptodate 2020 [102]

Los estudios con animales han demostrado las diferentes funciones de los THR. La ausencia de THR-alfa ocasiona una mineralización ósea reducida, una disminución de la temperatura corporal y de la frecuencia cardíaca y una reducción en los valores séricos de TSH y T4. Otras anomalías que se han detectado en las mutaciones del gen que codifica el THR-alfa son los defectos en el desarrollo neurológico, la obesidad, la alteración de la lipólisis y la resistencia a las HT, que este último conlleva una funcionalidad tiroidea baja con síntomas de hipotiroidismo. Al contrario, las mutaciones inactivadoras del gen del THR-beta se relacionan con la hiperplasia de la glándula tiroidea, los niveles de T4 elevados y de TSH inapropiadamente normales. Otros hallazgos incluyen la pérdida de audición y la taquicardia. El THR-beta también ejerce un rol importante en la supresión de TSH mediada por la T3, ya que se ha visto que las mutaciones de este receptor ocasionan una alteración en este mecanismo. Por otra parte, las mutaciones supresoras de THR-alfa y THR-beta combinadas ocasionan hiperplasia tiroidea, elevación de T4 y de TSH, disminución del crecimiento, niveles bajos del factor de crecimiento similar a la insulina 1, mineralización ósea defectuosa, infertilidad y mayor mortalidad [102].

5.2.4 Epidemiología de la disfunción tiroidea.

Los trastornos de la función tiroidea son muy frecuentes en la consulta de AP. Los datos sobre la prevalencia de disfunción tiroidea varían en función de los valores de referencia de TSH y T4 utilizados, la población estudiada, el sexo o el grupo de edad. En general, son más frecuentes en mujeres y en edad más avanzada [105,106]. En Cataluña, la prevalencia de disfunción tiroidea es del 8,9 %, siendo más frecuente en sujetos de más de 60 años (13,61 %) [107].

En Estados Unidos, se analizaron 13.344 sujetos de la base de datos NHANES III, hallándose hipotiroidismo en el 4,6 % de los casos, de los cuales el 4,3 % eran subclínicos. La prevalencia de hipertiroidismo fue de 1,3 % de los sujetos, de los cuales 0,5 % eran hipertiroidismos manifiestos [108]. En la misma línea, un reciente metaanálisis europeo [109], donde se incluyeron 20 artículos entre 2008 y 2018, demostró que la prevalencia de hipotiroidismo no diagnosticado fue del 4,7 % (4,11 % subclínico y 0,65 % manifiesto), siendo más frecuente en

el sur de Europa. Sin embargo, otras series sitúan la prevalencia de hipotiroidismo entre el 0,1-2 % para el manifiesto, mientras que para el subclínico entre 4-10 % [110].

Un estudio longitudinal, con un seguimiento de 13 años, demostró que en mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos, antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) o antitiroglobulina, la prevalencia de hipotiroidismo durante el seguimiento estaba asociada según los niveles de TSH basales, des del 12 % cuando la TSH < 2,5 μ UI/mL, 55,2 % cuando la TSH 2,5-4 μ UI/mL y hasta el 85,7 % cuando la TSH > 4 μ UI/mL [111].

5.2.5 Evaluación de la disfunción tiroidea.

Normalmente, la función tiroidea se evalúa mediante la determinación de TSH en un análisis de sangre periférica. Cuando los niveles de TSH están fuera del rango de la normalidad, se recomienda la determinación de T4 para definir qué tipo de alteración tiene un paciente. En ocasiones, cuando la sospecha no es un trastorno primario de la glándula tiroidea, sino de causa central, es útil determinar los valores de T4 aun presentando niveles normales de TSH [112].

Los niveles de T4 se calculan en su fracción libre (T4L), ya que es la hormona circulante que está disponible para su captación celular. En pocas ocasiones se requiere la determinación de T3, normalmente en presencia de TSH suprimidas, aunque si se utiliza se prefiere la determinación de la T3 total.

La técnica de laboratorio más empleada, a día de hoy, es la inmunoquimioluminiscencia de tercera generación, ya que permiten calcular mejor pequeñas unidades de medida de HT, por ejemplo con límites de detección de 0,01 μ UI/mL en la TSH [112].

El rango de referencia para los valores de la TSH o T4 varía en función del laboratorio o las guías utilizadas. Los valores de normalidad para el límite superior de TSH sérica se sitúan entre 4 – 5 μ UI/mL en la mayor parte de laboratorios, un rango que está aceptado por la mayoría de las principales sociedades científicas, como la Asociación Europea de Tiroides (ETA) o la Asociación Americana de la Tiroides (ATA) [112,113,114]. El límite inferior de la normalidad para la TSH se aproxima a 0,4 μ UI/mL [113]. En cambio, algunos

expertos sugieren que el límite superior sea 2,5 $\mu\text{UI/mL}$ para personas sanas, ya que en un estudio se encontró que el 95 % de los sujetos eutiroides presentaban valores de TSH entre 0,4 y 2,5 $\mu\text{UI/mL}$ [115]. En contraposición, otros autores argumentan que el rango de la normalidad para la TSH debería basarse en la edad, y proponen que en sujetos de edad avanzada el límite superior sea entre 6 y 8 $\mu\text{UI/mL}$. Esto lo sustenta un artículo realizado con la base de datos de NHANES III en 16.533 sujetos, donde el percentil 97 para valores de TSH en adultos jóvenes fue de 3,56 $\mu\text{UI/mL}$, mientras que en mayores de 80 años fue de 7,49 $\mu\text{UI/mL}$ [116]. Para la T4 total, el rango oscila entre 4,6 y 11,2 mcg/dL (60 a 145 nmol/L) [112].

Por otra parte, existen diferentes anticuerpos contra la glándula tiroidea, aunque la medición rutinaria de estos no es necesaria para la evaluación de la función tiroidea. El más específico es el anticuerpo contra la peroxidasa tiroidea, que normalmente se encuentra presente en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Aunque exista un 10-15 % de la población, sobre todo mujeres, con anticuerpos positivos sin evidencia de patología tiroidea o bien se puedan encontrar en otras enfermedades autoinmunes, la determinación de estos anticuerpos en pacientes con hipotiroidismo subclínico puede ser útil para predecir la probabilidad de progresión hacia un hipotiroidismo manifiesto [103]. Por otro lado, el anticuerpo contra la tiroglobulina puede estar presente tanto en sujetos con tiroiditis de Hashimoto como en la enfermedad de Graves, aunque su principal uso es en el cáncer de tiroides, cuando se determina la tiroglobulina sérica para el seguimiento, pues los anticuerpos pueden interferir en la medición de ésta. Otros anticuerpos son los que van en contra de los receptores de TSH y pueden ser estimulantes, bloqueantes o neutros. Se encuentran tanto en el hipo como en el hipertiroidismo. Uno de ellos es el anticuerpo contra el receptor de la TSH (anti-TSI), que tiene una sensibilidad y especificidad muy alta para el diagnóstico de enfermedad de Graves [112].

5.2.6 Alteraciones de la función tiroidea.

Existen diferentes situaciones clínicas donde se produce una alteración de la función tiroidea normal. Cuando encontramos niveles de HT en sangre bajos,

se denomina hipotiroidismo. Al contrario, cuando existen niveles elevados de HT hablamos de hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es el trastorno de la función tiroidea más prevalente y puede ser primario o central, aunque el 95 % de los casos se debe a un trastorno primario de la glándula tiroidea. El hipotiroidismo primario o manifiesto se caracteriza por niveles de TSH elevados y bajos de T4. La forma subclínica se halla en pacientes normalmente asintomáticos con elevación de la TSH y normalidad en los valores de T4. En cambio, en el hipotiroidismo central, los niveles de T4 son bajos con TSH normal o baja [110].

La principal causa de hipotiroidismo a nivel mundial es el déficit de yodo. En nuestro entorno, donde el aporte de yodo es suficiente, la causa más común es la tiroiditis crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto) [117]. A nivel histopatológico se caracteriza por la infiltración de linfocitos T en la tiroides que ocasionan daño celular, y serológicamente por la presencia de autoanticuerpos tiroideos circulantes. Es mucho más frecuente en mujeres que en hombres [114]. Otras causas de hipotiroidismo se detallan en la tabla siguiente (Tabla 4):

Tabla 4. Principales causas de hipotiroidismo

Hipotiroidismo primario
Tiroiditis crónica autoinmune. Iatrogenia: tiroidectomía, terapia con radioyodo o irradiación externa.
Déficit de yodo o exceso. Fármacos: tionamidas, litio, amiodarona, interferón alfa, IL-2, inhibidores de la tirosinquinasa, inmunoterapia inhibidora de puntos de control.
Enfermedades infiltrativas: tiroiditis fibrosa, hemocromatosis, sarcoidosis. Hipotiroidismo transitorio: tiroiditis silente, tiroiditis limfocítica, tiroiditis granulomatosa subaguda, tiroiditis postparto, tiroidectomía parcial, tras la terapia con radioyodo para enfermedad de Graves, tras la retirada de dosis supresivas de hormona tiroidea en pacientes eutiroideos.
Agenesia congénita del tiroides, disgenesia o defectos en la síntesis de HT.
Hipotiroidismo central
Déficit de TSH
Déficit de TRH
Resistencia generalizada a las HT

Tabla adaptada de Cooper D et al. Uptodate 2019 [118].

En cuanto a las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo son muy variables e inespecíficas. Se sospecha cuando existe una combinación de síntomas o signos y se confirma mediante un análisis de sangre. La repercusión clínica depende de la gravedad del déficit de HT, la duración y otras características del paciente. Los principales síntomas, signos y alteraciones bioquímicas en adultos incluyen: somnolencia, fatiga, lentitud, intolerancia al frío, aumento de peso, estreñimiento, xerosis y descamación cutánea, disminución del crecimiento del cabello, mialgias, irregularidades menstruales e infertilidad, disfonía, mixedema, edema periorbitario, calambres musculares, depresión, bradicardia, bocio, hipertensión diastólica, relajación retardada de los reflejos tendinosos profundos, hipercolesterolemia, anemia macrocítica, elevación de la creatinquinasa, hiponatremia, aumento del lactato deshidrogenasa, alteración de AST, hiperhomocisteinemia, elevación de la creatinina, macroglosia, entre otros. En el hipotiroidismo central también se pueden encontrar otros déficits hormonales (GH, FSH, LH y ACTH) [119].

El tratamiento del hipotiroidismo consiste en la terapia de reemplazo hormonal mediante el uso de levotiroxina. Las dosis se suelen calcular a 1,5 µg/kg al día aunque dependen de la gravedad del hipotiroidismo, la edad y otros factores. Se recomienda iniciar el tratamiento en todos los sujetos con hipotiroidismo manifiesto, independientemente de los síntomas [120]. En el hipotiroidismo subclínico, cuando los valores de TSH superan los 10 µUI/mL, cuando existen síntomas sugestivos en pacientes menores de 65 años o bien durante el embarazo, se debe considerar la terapia sustitutiva con levotiroxina [113,121]. También se puede considerar el tratamiento, del hipotiroidismo subclínico, en otras situaciones, como tras una hemitiroidectomía, en sujetos con bocio o bien en mujeres con deseo gestacional y positividad de anticuerpos anti-TPO. Algunos autores también recomiendan el tratamiento en embarazadas con una función tiroidea normal-baja dentro del rango eutiroideo, presencia de anticuerpos anti-TPO y antecedentes de abortos de repetición [122].

Sin embargo, cuando el hipotiroidismo es transitorio, por ejemplo, después de una tiroiditis subaguda, o bien reversible, por el efecto de algún fármaco que puede modificarse, no se aconseja iniciar tratamiento. Tampoco se aconseja el

tratamiento en sujetos eutiroideos con síntomas sugestivos de hipotiroidismo u otros condicionantes (obesidad, depresión, etc).

Los objetivos principales de la terapia sustitutiva incluyen la mejora de la sintomatología asociada al hipotiroidismo, la normalización de la secreción de TSH, la reducción, en caso de que exista, del tamaño del bocio y evitar la tirotoxicosis yatrogénica. Existen situaciones en las que puede ser necesaria la modificación de la dosis. En pacientes con edad avanzada o con patología cardíaca, la terapia debe ser más conservadora, utilizando dosis menores. En cambio, en mujeres embarazadas los requerimientos fisiológicos de HT son mayores, por lo que se suelen precisar dosis más altas de levotiroxina [113,123].

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo es menos frecuente que el hipotiroidismo, y se considera manifiesto o subclínico dependiendo de la gravedad bioquímica. En el hipertiroidismo manifiesto se encuentran niveles de TSH muy bajos (normalmente indetectables) con niveles séricos elevados de T4L y / o T3. El trastorno subclínico se define como una TSH baja con valores dentro del rango de la normalidad de HT [124].

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune, mediado por anticuerpos contra el receptor de la TSH, donde se produce hiperplasia de la glándula tiroidea con aumento de síntesis y liberación de HT. Se diagnostica mediante la confirmación de tirotoxicosis bioquímica, la presencia de síntomas compatibles, la positividad de anticuerpos anti-TSI y la presencia de una glándula hipervascular e hipoecoica en la ecografía [125]. Se trata de la causa más común de hipertiroidismo de forma global, con especial repercusión en mujeres jóvenes, mientras que el bocio nodular tóxico es más común en mujeres mayores. Además, existen otras causas que pueden ocasionar hipertiroidismo, como se detalla a continuación (Tabla 5):

Tabla 5. Principales causas de hipertiroidismo

Hipertiroidismo con captación normal o alta de yodo radioactivo
Enfermedad tiroidea autoinmune: enfermedad de Graves, Hashitoxicosis.
Tejido tiroideo autónomo (la captación puede ser baja si la carga reciente de yodo ha provocado un hipertiroidismo inducido por yodo): adenoma tóxico, bocio multinodular tóxico.
Hipertiroidismo mediado por TSH: adenoma hipofisario productor de TSH, hipertiroidismo no neoplásico mediado por TSH.
Hipertiroidismo mediado por gonadotropina coriónica humana: Hiperémesis gravídica, Enfermedad trofoblástica
Hipertiroidismo con una captación de radioyodo casi ausente
Tiroiditis: granulomatosa subaguda (de Quervain), indolora (tiroiditis silenciosa, tiroiditis linfocítica), posparto, amiodarona (también puede causar hipertiroidismo inducido por yodo), inducida por inhibidores de puntos de control, por radiación y por palpación.
Ingesta de HT exógenas: terapia de sustitución excesiva, terapia supresiva intencionada, hipertiroidismo facticio
Hipertiroidismo ectópico: estruma ovárico, cáncer folicular de tiroides metastásico.

Ross D et al. Uptodate 2021 [126]

El cuadro clínico del hipertiroidismo es variable y se compone de: intolerancia al calor, temblores, palpitaciones, ansiedad, pérdida de peso, hiperfagia, aumento de la frecuencia de las deposiciones y de la micción, oligomenorrea, ginecomastia en hombres, disnea de esfuerzo, labilidad emocional, hipersudoración, hiperactividad, retracción palpebral, pelo fino, hipertensión sistólica, debilidad muscular, hiperreflexia, exoftalmos, edema periorbitario, mixedema pretibial. También se asocia a fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, osteoporosis, miopatía. Es frecuente encontrar bocio en la exploración física. A nivel analítico se puede asociar con niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL) bajos, HDL alto, anemia normocrómica normocrómica, concentraciones séricas de fosfatasa alcalina (FA) y osteocalcina elevadas o hipercalcemia. Los pacientes con hipertiroidismo leve o de edad avanzada suelen ser paucisintomáticos o con afectación orgánica en uno o pocos sistemas [127,128].

El tratamiento depende de la causa del hipertiroidismo. Para esta introducción se revisa principalmente el tratamiento de la enfermedad de Graves, que es la patología más prevalente. Para el tratamiento sintomático de la tirotoxicosis se aconseja el uso de betabloqueantes, especialmente si existe taquicardia,

temblor o enfermedad cardiovascular coexistente y en pacientes de edad avanzada. El tratamiento específico de la enfermedad de Graves consiste en el uso de la terapia con yodo radioactivo, los fármacos antitiroideos, como el tiamazol o el propiltiouracilo, o bien la tiroidectomía. La elección de la modalidad de tratamiento depende de otros condicionantes clínicos: embarazo, hepatopatías previas, comorbilidades, esperanza de vida, intervenciones previas del cuello, sospecha neoplásica, coexistencia de nódulos tiroideos o hiperparatiroidismo, etc. A grandes rasgos, el yodo radioactivo está contraindicado en el embarazo y la enfermedad neoplásica de la tiroides, los fármacos antitiroideos, en caso de reacciones adversas importantes a los mismos, y la cirugía se desaconseja si existe alto riesgo quirúrgico o limitaciones de la esperanza de vida [124].

El objetivo del tratamiento con yodo radioactivo es controlar el hipertiroidismo, haciendo que el paciente con enfermedad de Graves pase a una situación de hipotiroidismo, siendo un tratamiento muy eficaz. La dosis de yodo radioactivo que normalmente se utiliza para estos casos oscila entre 10-15 mCi en una sola aplicación. Otra forma de administrar el tratamiento consiste en calcular la dosis / actividad terapéutica en función del tamaño de la tiroides y de su capacidad para captar yodo radioactivo, utilizando la siguiente fórmula: actividad (μCi) = peso de la glándula (g) \times 50-200 $\mu\text{Ci/g}$ \times (1/24 horas de captación en % de la actividad administrada) [124,129].

Cuando se elige la terapia con antitiroideos, se prefiere el uso del tiamazol, o bien de su precursor carbimazol, ya que se administra una vez al día y tiene menor riesgo de efectos secundarios. El objetivo es restablecer el eutiroidismo, por lo que inicialmente se utiliza una dosis de tiamazol de 10-30 mg al día y posteriormente de 5-10 mg al día como mantenimiento, aunque de debe ajustar al grado de disfunción tiroidea inicial. Durante el primer trimestre de embarazo se aconseja administrar propiltiouracilo, que tiene una duración de acción más corta, por lo que se administra en varias tomas al día, con dosis iniciales entre 50-150 mg tres veces al día y posteriormente se reduce a 50 mg dos o tres veces al día como mantenimiento. La duración del tratamiento, en caso de ser el tratamiento de primera línea, suele ser de 12-18 meses, suspendiéndose si existe normalización de los niveles de TSH y de anticuerpos antitiroideos. La

remisión del hipertiroidismo se considera cuando se mantiene la normalidad de la función tiroidea al cabo de un año después de suspender la medicación [130].

Otra opción terapéutica, en sujetos con enfermedad de Graves, es la cirugía, siendo de elección la tiroidectomía total. Si se opta por esta opción, los pacientes deben estar eutiroideos antes del procedimiento, utilizando tratamiento previo con antitiroideos [131].

5.3 LAS HORMONAS TIROIDEAS COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL HGNA Y LA FIBROSIS HEPÁTICA

5.3.1 Revisión sistemática

En la última década han aparecido múltiples trabajos que estudian la relación entre las HT y el HGNA, lo que denota un interés creciente por parte de la comunidad científica sobre este tema. Basándonos en la base de datos de Pubmed.gov, utilizando diferentes criterios de búsqueda con palabras del *Medical Subject Heading* (MeSH), los trabajos publicados han sufrido un incremento exponencial, tal y como se observa en la tabla siguiente (Tabla 6):

Tabla 6. Resultados de búsquedas en Pubmed

Criterios de búsqueda	Resultados hasta 31/12/2011	Resultados hasta 21/12/2021
<i>Hipotiroidismo y HGNA</i>	11	112
<i>Función tiroidea y HGNA</i>	17	158
<i>Hormona tiroidea y HGNA</i>	6	165
<i>Hormona estimulante del tiroides y HGNA</i>	7	64
<i>Función tiroidea normal-baja y HGNA</i>	-	10

Para la realización de esta tesis, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de acuerdo con las directrices de los Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA) [132]. Se ha realizado una búsqueda sistemática de artículos publicados en la base de datos online de PubMed.gov hasta el 21 de diciembre de 2021, utilizando los términos del MeSH y las palabras clave siguientes: (“*NAFLD*”) o (“*hypothyroidism*”) o (“*metabolic syndrome*”). Para las búsquedas combinadas se aplicaron los

siguientes criterios: (“*NAFLD*”) y (“*hypothyroidism*” o “*thyroid function*” o “*thyroid hormone*” o “*thyroid-stimulating hormone*” o “*low-normal thyroid function*”); y (“*metabolic syndrome*”) y (“*hypothyroidism*” o “*thyroid function*” o “*thyroid hormone*”). Se incluyeron los siguientes artículos: metaanálisis, estudios observacionales (transversales, cohortes, casos y controles, longitudinales), revisiones bibliográficas o sistemáticas y ensayos clínicos / estudios en animales.

Los estudios con población adulta fueron incluidos independientemente del sexo, la etnia o el país de origen del estudio. Los criterios de exclusión que se contemplaron fueron: artículos escritos en lengua diferente a español, inglés o francés; estudios en población pediátrica; informes de casos clínicos aislados o estudios irrelevantes.

5.3.2 Fisiopatología en común

El incremento de HT produce un descenso de los niveles séricos de colesterol y TG mientras que niveles bajos de HT ocasionan el aumento de estos parámetros e incrementan el aporte de lípidos hacia el hígado. Además, una función tiroidea baja comporta mayor aumento de peso, una prevalencia de SM superior y más riesgo de RI, que su vez son factores de riesgo para el desarrollo de HGNA [133,134,135]. Por otro lado, las HT están implicadas en algunos mecanismos patogénicos del HGNA, como en la lipólisis intrahepática, mediante procesos de la autofagia (Figura 6), en la beta oxidación de los ácidos grasos y en su entrada a nivel mitocondrial [136]. En situaciones donde hay una función tiroidea baja, la actividad de las lipasas hepáticas disminuye, lo que conlleva a la acumulación de grasa en el hígado [137].

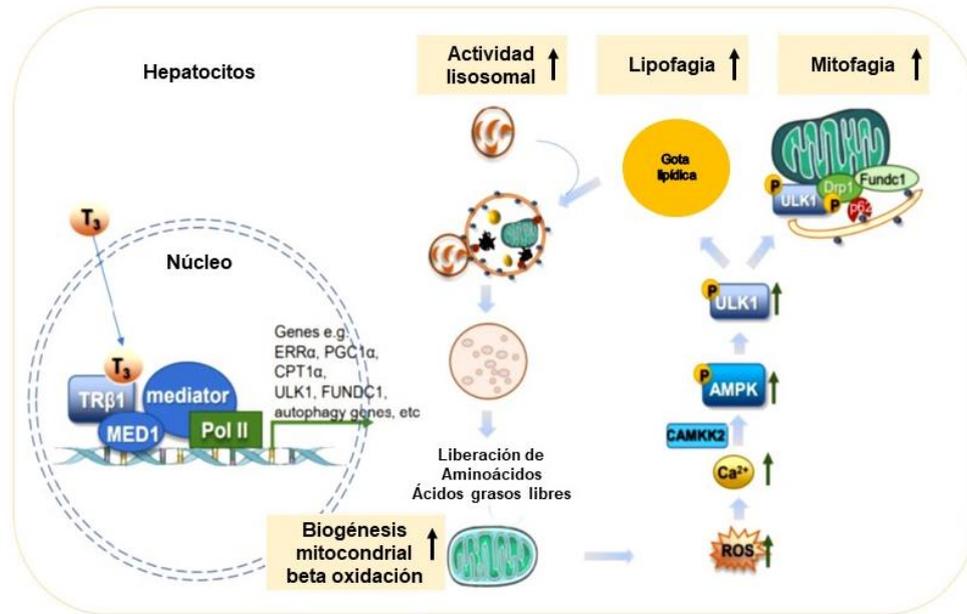


Figura 6. Efectos de las HT en la autofagia hepática

Imagen adaptada de Zhou J et al. Hepatoma Res. 2021 [138]

Las HT pueden alterar la regulación de algunas adipocitoquinas, que son un conjunto de moléculas que intervienen en procesos de inflamación y en la RI, sobre todo asociada a la obesidad [139]. Entre las adipocitoquinas encontramos: la leptina, que regula el apetito, la síntesis de colágeno, la termogénesis y participa en la sensibilidad a la insulina; la adiponectina, que interviene en el metabolismo de la glucosa, los ácidos grasos y en la sensibilidad a la insulina; la IL-6 o el TNF-alfa, que son moléculas proinflamatorias. En pacientes hipotiroideos se han identificado alteraciones en las concentraciones de adipocitoquinas, que participarían en la promoción de la RI, en los procesos de inflamación hepática y en la severidad de la fibrosis [140,141]. En el hipotiroidismo se ha observado una resistencia relativa a la acción del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21), que interviene también en la sensibilidad a la insulina y en los niveles de TG [142]. Las HT también se han relacionado con las reacciones de estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial o la peroxidación lipídica, mecanismos implicados en el HGNA / EHNA [143]. Algunos de los mecanismos involucrados en la fisiopatología del HGNA promovida por el hipotiroidismo se muestran en la siguiente figura (Figura 7):

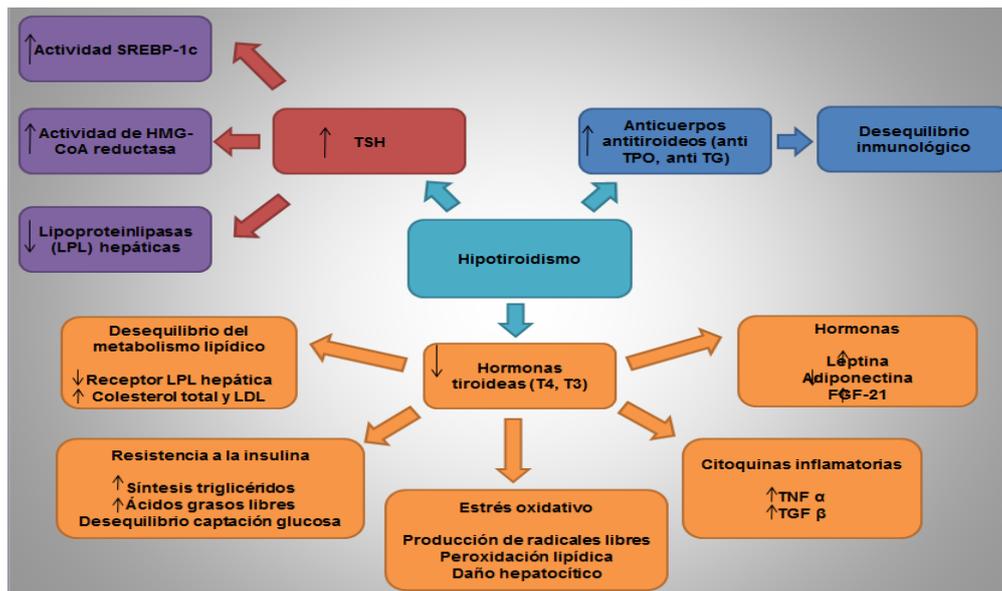


Figura 7. Posibles mecanismos fisiopatológicos del HGA inducido por hipotiroidismo

Imagen adaptada de Gor R. al. Cureus 2021 [144]

Además, las HT también se han vinculado con la regulación de los micro-ARN y con algunos polimorfismos genéticos relacionados con la HGA. Por ejemplo, un estudio reciente ha demostrado que existe una asociación significativa entre los sujetos eutiroides con un nivel alto de TSH (2,5 a 5,3 $\mu\text{UI/mL}$) y la EHNA, cuando son portadores del alelo de riesgo de PNPLA3 G [145]. Por otro lado, también se especula que podrían estar implicadas en la activación de las células hepáticas estrelladas, un paso crucial en la respuesta fibrogénica del hígado [146,147].

Los THR también participan en el desarrollo del HGA. En un estudio diseñado con ratones, donde se analizó una mutación dominante negativa en el THR-beta, se demostró que los ratones desarrollaban esteatosis hepática en pocos meses [148]. En caso de lesión hepática, se ha sugerido que la inhibición de la expresión nuclear de THR puede activar las células estrelladas hepáticas favoreciendo la fibrosis [149].

Recientemente, un trabajo ha demostrado que tanto la expresión como la actividad de la deiodinasa tipo 1, una enzima hepática que convierte la T4 en la T3 bioactiva, aumenta en las primeras etapas del HGA y se asocia con un aumento de la relación T3 / T4. Además, demostraron que el bloqueo de la inducción de la deiodinasa tipo 1 aumentaba el contenido intrahepático de TG

y colesterol. Estos hallazgos sugieren, según los autores, que la inducción de la expresión y la actividad de esta enzima durante las fases iniciales de la hepatoesteatosis pueda ser un mecanismo compensatorio para reducir la progresión a EHNA [150].

5.3.3 Función tiroidea baja / HT como factor de riesgo para el HGNA

La relación entre la función tiroidea y el HGNA se ha estudiado desde diferentes ópticas en el transcurso de la última década. La gran mayoría de estudios se centran en el análisis entre los niveles de HT o el hipotiroidismo y la enfermedad hepática. Por un lado, se ha enfocado como una complicación extrahepática del HGNA y por otro, como un factor de riesgo que participa en su patogenia. Las bases que justifican la investigación de dicha asociación son dos, el efecto que tienen las HT sobre los componentes del SM y sobre el propio hígado. Sin embargo, aunque disponemos de datos epidemiológicos, la mayoría se sustentan en estudios transversales o de cohortes retrospectivas, lo que dificulta establecer relaciones de causalidad. Por otra parte, algunos estudios realizados hasta la fecha muestran resultados inconcluyentes. Las causas de esto pueden ser la existencia de heterogeneidad en las poblaciones estudiadas y la variabilidad en los criterios diagnósticos para definir la alteración de la función tiroidea o el HGNA. Todo esto conlleva que aún existan dudas y aspectos no conocidos en la relación entre ambas patologías.

Hasta el momento, los datos disponibles muestran que los pacientes con HGNA presentan cifras más elevadas de TSH y mayor prevalencia de hipotiroidismo [151]. En algunos estudios la prevalencia de hipotiroidismo llega a alcanzar entre el 15,5-20 % de los pacientes con diagnóstico de HGNA por biopsia hepática [152,153] o el 15 % en pacientes con EHNA de forma significativa [154], lo que contrasta con las prevalencias de hipotiroidismo esperadas en población general.

Por otra parte, el hipotiroidismo se ha relacionado tanto con la prevalencia como con el riesgo de desarrollar HGNA [155], de forma independiente a otros factores metabólicos [156]. El HGNA afecta al 30,2 % de los sujetos con hipotiroidismo en comparación con el 19,5 % de los sujetos eutiroides en

población asiática [156]. El riesgo de HGNA en el hipotiroidismo subclínico es de 1,36 y en el manifiesto de 1,71 veces más que en el eutiroidismo [156].

Además los niveles de TSH se han asociado de forma lineal con el riesgo de HGNA y EHNA [157,158]; y los niveles T3L altos [159] y T4L bajos [160,161,162] con la esteatosis hepática. La asociación entre los niveles de TSH, T3L o T4L con el HGNA se ha estudiado tanto en población eutiroidea como hipotiroidea. La relación T3L / T4L parece ser un factor de riesgo independiente para el HGNA, tanto en pacientes con hipotiroidismo como en el eutiroidismo [163]. La presencia de anticuerpos anti-TPO se ha vinculado positivamente con el HGNA [164].

La mayoría de estos resultados han sido ajustados, aunque de forma no homogénea, a parámetros como la edad, el sexo, el IMC, la DLP, la DM2, la HTA u otros factores metabólicos.

La aparición de metaanálisis ha confirmado algunos de estos hallazgos, aunque presentan la limitación de la escasez de estudios prospectivos a largo plazo y la variabilidad clínico demográfica. Los principales resultados de estos metaanálisis son los siguientes: Guo et al. [165] encontraron, en una muestra de 42.217 individuos, que los sujetos con HGNA tenían niveles significativamente más altos de TSH respecto a los que no tenían HGNA. Además, los sujetos con EHNA tuvieron mayor riesgo de presentar hipotiroidismo no clasificado respecto a los sujetos con HGNA (OR 2,3). En la misma línea, He et al. detectaron un riesgo aumentado de HGNA prevalente, del 50 %, en pacientes con hipotiroidismo, tanto subclínico como manifiesto, [166] y Mantovani et al. [167] observaron que el hipotiroidismo conllevaba un incremento del riesgo de 1,4 y 2,7 veces más de presentar HGNA y EHNA / fibrosis avanzada, respectivamente.

Tal y como se ha detallado anteriormente, existen resultados divergentes y hay autores que no han demostrado esta asociación entre la función tiroidea y el HGNA, posiblemente por las causas que se han explicado al inicio de este apartado. Un ejemplo es el estudio longitudinal de Lee et al., de cohortes retrospectiva, donde se incluyeron 18.544 trabajadores de un programa de revisiones médicas. El 12 % de los sujetos desarrolló HGNA durante el período

de seguimiento de 4 años. El riesgo de incidencia de HGNA, detectado mediante ecografía, se analizó en 3 grupos según la función tiroidea: eutiroidismo (grupo control), hipotiroidismo subclínico y clínico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos, concluyendo que el hipotiroidismo no era un factor de riesgo para el desarrollo de HGNA [168]. El metaanálisis de Jaruvongvanich et al. donde se incluyeron una amplia muestra de sujetos procedentes de 14 estudios, el HGNA no se asoció al hipotiroidismo, ni tampoco se encontraron diferencias en cuanto a los valores de T3L, T4L o de TSH en grupo con HGNA respecto al grupo control [169]. Así mismo, otros autores tampoco encontraron relación entre el hipotiroidismo o los anticuerpos antitiroideos y el HGNA, sugiriendo que las alteraciones detectadas en sujetos con HGNA podrían ser causadas por el síndrome del eutiroidismo enfermo [170].

5.3.4 Relación entre la función tiroidea baja / HT y la fibrosis hepática

La implicación de las HT en el desarrollo de la fibrosis hepática es un tema discutido actualmente. A nivel fisiopatológico, como ya hemos comentado, se especula que las HT podrían estar implicadas en la activación de las células hepáticas estrelladas, que su vez están participan en la patogenia de la fibrosis.

De los artículos revisados, destacamos que existe variabilidad en los métodos diagnósticos utilizados para la fibrosis hepática. Algunos autores utilizan marcadores serológicos, como el NFS o el FIB-4 [171,172], mientras que otros utilizan la ET [173] o la biopsia hepática [174].

En un estudio de cohortes prospectivo, donde se incluyeron 5.324 individuos con período de seguimiento medio de 10 años, se analizó el riesgo de presentar fibrosis hepática asociada a HGNA según la función tiroidea. En este caso, la fibrosis fue diagnosticada mediante ET, utilizando el punto de corte de rigidez hepática de $\geq 8,0$ kPa. La disponibilidad de individuos con mediciones de rigidez hepática en este estudio fue de 805. Los niveles de TSH y el hipotiroidismo subclínico se asociaron con un incremento del riesgo de fibrosis hepática combinada con HGNA, de forma independiente a los diferentes factores metabólicos estudiados: OR 1,49 y 2,14 respectivamente [173]. En la

misma línea, Kim et al. también estudiaron la relación entre la función tiroidea baja y la fibrosis hepática, utilizando marcadores serológicos [175].

Por otra parte, los niveles de T3L bajos se han asociado con un incremento de rigidez hepática y mayor puntuación en las escalas o marcadores de fibrosis [176]. En otro estudio, donde se incluyeron 522 sujetos con HGNA, los valores séricos disminuidos de T4L fueron predictivos de forma independiente para la fibrosis avanzada [177]. Un reciente metaanálisis ha demostrado que el hipotiroidismo, tanto subclínico como manifiesto, se asocia con un mayor riesgo de fibrosis hepática con OR > 2 [178].

A pesar de estas evidencias, también hay autores que no han demostrado la asociación entre las HT y la fibrosis hepática [162,174].

5.3.5 Relación entre la función tiroidea baja y el SM

El SM es una entidad patológica que engloba la obesidad, la hiperglucemia, la DLP y la HTA, todas ellas, FRCV. La pandemia de la obesidad ha conllevado un incremento en su prevalencia y un descenso en la edad de riesgo, pudiéndose encontrar en pacientes jóvenes. Se estima que su prevalencia global equivale a un cuarto de la población mundial [179]. De forma similar, en nuestro país, el SM afecta al 34,2 % de la población, aunque esta cifra varía en función de los criterios diagnósticos empleados [180]. A su vez, comporta el doble de riesgo de sufrir un evento CV, asociándose también a mayor mortalidad [181,182].

Existen diferentes criterios para establecer el diagnóstico de SM, como se puede observar en la tabla adyacente (Tabla 7), aunque los más utilizados hoy en día son los criterios del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol - Panel de Tratamiento de Adultos III (NCEP-ATP III), que permiten el diagnóstico de SM cuando se cumplen 3 o más de los condicionantes siguientes: perímetro abdominal (PA) > 88 / 102 cm mujeres / hombres; TG ≥ 150 mg/dL o en tratamiento hipolipemiante; HDL < 40 / 50 mg/dL hombres / mujeres o en tratamiento hipolipemiante; TA ≥ 130 / 85 mmHg o en tratamiento hipotensor; y glucemia basal ≥ 100 mg/dL o en tratamiento hipoglucemiante [183].

Tabla 7. Componentes del SM según la definición de diferentes sociedades científicas.

	IDF 2009*	ATP III 2005*	AACE 2003	OMS 1999
TG ≥ 150 mg/dL (o en tratamiento en *)	X	X	X	X
HDL < 40 / 50 mg/dL hombres / mujeres (o en tratamiento en *)	X	X	X	X HDL < 35 / 40 mg/dL
PA ≥ 130/85 mmHg (o en tratamiento en *)	X	X	X	X PA ≥ 140 / 90mmHg
RI			X	X
Glucosa ayunas ≥ 100 mg/dL	X o diagnóstico	X o en tratamiento	X ≥ 110mg/dL	X ≥ 110mg/dL
Glucosa 2h: 140 mg/dL			X	X
Obesidad abdominal (hombres/mujeres)	X ≥ 94 / 80cm	X ≥ 120 / 88cm	X ≥ 120 / 88cm	Relación cintura / cadera > 0,9 / 0,85 cm
IMC			X IMC ≥ 25	X IMC ≥ 30
Número factores de riesgo (FR) para el diagnóstico	≥ 3 FR	≥ 3 FR	RI o IMC u obesidad abdominal + ≥ 2 FR	RI + Glucosa alterada + ≥ 2 FR

Adaptado de Lizarzaburu Robles, JC [184] y Sheth S et al. Uptodate 2019, Dec [185]

El SM también se ha relacionado con las alteraciones de la función tiroidea, especialmente con aquellos sujetos que presentan hipotiroidismo. Las HT afectan al metabolismo glucémico, lipídico, a la presión arterial y al peso, que en definitiva son los componentes del SM. Los pacientes con hipotiroidismo presentan con mayor frecuencia cifras más elevadas de colesterol, TG y mayor prevalencia de obesidad. En los sujetos con hipertiroidismo es más común encontrar HTA.

En un estudio de cohortes prospectiva, se analizaron 2.119 adultos y encontraron que por cada unidad que se aumentaba la TSH, el incremento del riesgo de tener SM era del 3 %. Además, los sujetos con hipotiroidismo subclínico con TSH > 10 µUI/mL presentaron una fuerte asociación con el SM con OR 2,3 (IC 95 % 1-5, p 0,04) [186]. En población asiática de edad avanzada, el hipotiroidismo subclínico se asoció con un incremento del riesgo de SM de 1,87 veces, solamente en mujeres. Este mismo estudio, demostró la interacción entre el sexo y el hipotiroidismo subclínico en relación al efecto sobre la prevalencia de SM y sus componentes, como la obesidad abdominal, la hipertrigliceridemia o la disminución del HDL [187].

5.3.6 Líneas terapéuticas en estudio

Tal y como se ha explicado anteriormente, no existe ningún fármaco específicamente aprobado para el tratamiento del HGNA, siendo las medidas no farmacológicas, destinadas a controlar los factores metabólicos, la principal herramienta terapéutica para estos pacientes (*apartado 5.1.6 Tratamiento HGNA, página 17*).

Sin embargo, en los últimos años se ha investigado sobre el efecto de la levotiroxina y de los agonistas del THR-beta, que es el principal receptor de las HT en el hígado, como posibles nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento del HGNA, con algunos resultados prometedores.

En un estudio de 2017, llevado a cabo en población con hipotiroidismo subclínico y DLP, se observó la disminución de prevalencia de HGNA en pacientes tratados con dosis bajas de levotiroxina [188]. En 2018, otro estudio confirmó, mediante RMN, la reducción del 12 % del contenido lipídico intrahepático, tras 16 semanas de tratamiento con levotiroxina, en sujetos eutiroideos con HGNA y DM2 [189].

En cuanto a los agonistas selectivos del THR-beta, se ha demostrado que mejoran el perfil lipídico. En particular, se han estudiado dos moléculas, Sobetirome (GC-1) y Eprotirome (KB2115). El estudio realizado con Sobetirome, que se testó con ratones que tenían EHNA, además de mejorar el perfil lipídico, se observó que también disminuía el contenido lipotóxico hepático [190]. Por otra parte, el Eprotirome, en un estudio realizado con humanos, se probó que disminuía los niveles de colesterol, LDL y TG séricos, y se ha propuesto como terapia para los sujetos con DLP [191].

Los mejores resultados los encontramos en un ensayo clínico en fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, recientemente publicado. Este estudio incluyó 125 sujetos con EHNA comprobada por biopsia (50 años, 50 % hombres, 39 % DM2) y se utilizó Resmetirom (MGL-3196) por vía oral, que es otro agonista del THR-beta, a dosis de 80mg diarios. Resmetirom produjo una reducción de la grasa hepática, evaluada mediante RM espectroscópica, en comparación con placebo, a las 12 y 36 semanas de

tratamiento, del 32,9 y del 37,3 %, respectivamente ($p < 0,0001$) Además, se observó una reducción de los niveles de LDL y TG así como una mejoría en las transaminasas y en el PRO-C3, un marcador de fibrogénesis [192]. Los pacientes tratados con Resmetiron, que actualmente está en fase III, que mejoraron la EHNA y la fibrosis en la biopsia hepática también mostraron una mejora en su calidad de vida, valorada por la puntuación de la escala HRQL (deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud) [193].

Por último, se acaba de publicar un trabajo en animales que investiga el efecto de un nuevo agonista del THR-beta, el TG68, a dosis de 2,8 mg/kg, que demuestra una reducción de la esteatosis hepática, de los niveles de transaminasas, de los valores de TG y del peso hepático, postulándose como una posible herramienta más del tratamiento del HGNA [194].

6. HIPÓTESIS

Las HT, fisiológicamente, participan en el metabolismo lipídico, glicémico y en la regulación del peso, entre otras muchas funciones que ya se han tratado con anterioridad. Cuando la función tiroidea es baja, aumentan los niveles de colesterol, TG y el estado ponderal. Al contrario, cuando la función tiroidea aumenta, los niveles de lípidos y el peso descienden. En consecuencia, encontramos suficiente evidencia que relaciona el hipotiroidismo con los componentes del SM.

Por otra parte, los principales factores de riesgo para el HGNA son la obesidad, la DM2 y la hiperlipidemia. Estos factores metabólicos están relacionados con los estados de RI.

Si el hipotiroidismo se ha vinculado al SM, que a su vez también es un factor de riesgo para el desarrollo de HGNA, ambas entidades patológicas podrían estar relacionadas, ya sea por un efecto directo de las HT o bien por un efecto mediado a través de los componentes del SM.

Estudiar la relación entre ambas patologías, en nuestro entorno, puede contribuir a aclarar algunos aspectos aún controvertidos entre la función tiroidea baja y el HGNA o la fibrosis hepática.

7. OBJETIVOS

1. Estudiar la relación entre las HT, la función tiroidea y el HGNA, utilizando la ecografía abdominal y el FLI, en población general.
2. Analizar los factores de riesgo asociados con el HGNA, con la función tiroidea y con los niveles de TSH.
3. Conocer la prevalencia de HGNA, en diferentes subpoblaciones, según los niveles de TSH o según la función tiroidea.
4. Determinar el riesgo de presentar HGNA según la función tiroidea o los niveles de TSH, ajustado a los diferentes parámetros del SM.
5. Analizar los factores metabólicos asociados al hipotiroidismo clínico y subclínico, a la función tiroidea normal-baja en sujetos eutiroideos y a los niveles de TSH en población general.
6. Cuantificar la frecuencia de SM en sujetos según la función tiroidea o los niveles de TSH.
7. Conocer la relación entre la hipertransaminasemia y la función tiroidea o las HT.
8. Estudiar la prevalencia y conocer el riesgo de presentar fibrosis hepática, utilizando la ET y los marcadores serológicos, en sujetos eutiroideos con función tiroidea normal-baja y en población general según los valores de TSH.
9. Comparar el riesgo de presentar fibrosis hepática en pacientes según los niveles de TSH, empleando como puntos de corte los valores de rigidez hepática de $\geq 8,0$ kPa y $\geq 9,2$ kPa.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo esta tesis, se han realizado tres estudios observacionales, transversales y de base poblacional, incluyendo sujetos procedentes de las consultas de AP. La metodología empleada se detalla específicamente en cada artículo publicado. En la siguiente tabla, se resumen las características principales (Tabla 8):

Tabla 8. Características y metodología de los artículos incluidos en la tesis

	Estudio I	Estudio II	Estudio III*
Diseño	Transversal	Transversal	Transversal
Población referencia	33.044 sujetos de la base de datos del SIDIAP	1.684 sujetos del área del Barcelonés Norte y Maresme. Procedentes del seguimiento de *	3.014 sujetos del área del Barcelonés Norte y Maresme.
Criterios inclusión	≥ 45 años	18-75 años, eutiroideos	18-75 años
Criterios exclusión	- Hepatopatías crónicas (incluido consumo alcohol de riesgo) - Datos laboratorio incompletos - Hipertiroidismo / otros trastornos tiroideos	- Hepatopatías crónicas (incluido consumo alcohol de riesgo) - Datos laboratorio incompletos - Medidas invalidas de la elastografía	- Hepatopatías crónicas (incluido consumo alcohol de riesgo) - Datos laboratorio incompletos - Medidas invalidas de la elastografía
Recogida datos	2009-2013	2017-2019	2012-2016
Muestra final	10.116 individuos	1.096 individuos	2.452 individuos
Objetivo	Prevalencia y riesgo de HGNA según función tiroidea	Riesgo de fibrosis en función tiroidea normal-baja	Relación entre TSH, HGNA y fibrosis hepática
Tiroides (variable explicativa)	Hipotiroidismo vs Eutiroidismo	Función tiroidea normal baja vs estrictamente normal	TSH ≥ 2,5 µUI/mL vs TSH < 2,5 µUI/mL
Diagnóstico HGNA	Ecografía abdominal	FLI	FLI
Diagnóstico Fibrosis	-	ET Marcadores serológicos	ET

Para definir el HGNA se utilizaron dos métodos diagnósticos: en el **estudio I**, la ecografía abdominal; y en el **estudio II y III**, un marcador serológico validado, el FLI. En todos los casos, se excluyeron otras causas de hepatopatías crónicas, así como los bebedores de alcohol de riesgo (≥ 21 UBE en hombres y ≥ 14 UBE en mujeres). Por otro lado, para definir la fibrosis se emplearon los

valores de rigidez hepática en dos puntos corte, $\geq 8,0$ kPa y $\geq 9,2$ kPa, medidos por la ET. Además, en el **estudio II** se emplearon también marcadores serológicos de fibrosis (NFS, FIB-4 y APRI).

La función tiroidea se evaluó mediante la determinación analítica de TSH y de T4L en sangre periférica, que es la hormona que mejor se correlaciona con el estado metabólico de la glándula tiroidea, medidas mediante técnicas de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) de tercera generación. Se emplearon los siguientes valores de la normalidad, según los criterios de nuestro laboratorio de referencia (laboratorio clínico del Instituto Catalán de la Salud Metropolitana Norte / Hospital *Germans Trias i Pujol*) y según la ficha técnica de los sistemas de medida utilizados (*ARCHITECT TSH* y *ARCHITECT Free T4 kit, Abbot Laboratories*): para la TSH entre 0,35-4,94 $\mu\text{UI/mL}$ y para la T4L entre 0,70-1,48 ng/dL. Además, para responder a los objetivos específicos de cada estudio se subdividieron los pacientes en diferentes grupos según la función tiroidea o los niveles de TSH.

En el **estudio I**:

- Eutiroidismo: TSH 0,35-4,94 $\mu\text{UI/mL}$ y T4L 0,70-1,48 ng/dL.
- Hipotiroidismo subclínico: TSH $> 4,94$ $\mu\text{UI/mL}$ y T4L normal.
- Hipotiroidismo clínico: TSH $> 4,94$ $\mu\text{UI/mL}$ y T4L $< 0,70$ ng/dL.

En el **estudio II**:

- Función tiroidea normal-baja: TSH 2,5-4,94 $\mu\text{UI/mL}$ y T4L normal.
- Función tiroidea estrictamente normal: TSH 0,35-2,49 $\mu\text{UI/mL}$ y T4L normal.

En el **estudio III**:

- Grupo TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$.
- Grupo TSH $< 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$.

En cuanto a los valores de transaminasas, se utilizó el punto de corte de AST y / o ALT > 35 U/L para definir la hipertransaminasemia, de acuerdo a los criterios de nuestro laboratorio de referencia. Para el diagnóstico de SM se emplearon los criterios establecidos por la NCEP-ATP III.

9. RESULTADOS / ARTÍCULOS

Los resultados de los estudios se especifican en los artículos publicados que se adjuntan en la memoria de esta tesis. A continuación, se muestra un resumen de los hallazgos principales (Tabla 9 y 10):

Tabla 9. Resultados de los estudios entre la asociación de la función tiroidea / HT con el HGNA.

	Estudio I	Estudio II	Estudio III
Diseño y muestra (n)	Transversal 10.116	Transversal 1.096	Transversal 2.452
Prevalencia hipotiroidismo en HGNA	9 % sin diferencias entre grupos	No estudiado	Prevalencia TSH ≥ 2.5 $\mu\text{UI/mL}$ del 39 % $p < 0,001$ (HGNA vs control)
Niveles TSH y / o T4L en HGNA	TSH 2,3 vs 2,2 $\mu\text{UI/mL}$ $p < 0,001$ (HGNA vs control) No diferencias entre grupos en niveles de T4L	No estudiado	TSH 2,9 vs 2,3 $\mu\text{UI/mL}$ $p < 0,001$ (HGNA vs control)
Prevalencia de HGNA según función tiroidea / HT	No estudiado	44 % vs 34 % $p < 0,002$ (Función tiroidea normal-baja vs control)	40 % vs 32,7 % $p < 0,001$ (TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$ vs control) La prevalencia de HGNA aumenta con los niveles de TSH
Riesgo de HGNA según función tiroidea / HT	En hipotiroidismo, OR 1,03 ajustado a SM y OR 0,78 ajustado a parámetros del SM, no significativo.	No estudiado	Riesgo de HGNA aumentado, entre 33-52 %, en sujetos con TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$, de forma independiente a edad, sexo, consumo enol, obesidad, colesterol, SM y parámetros SM. Riesgo de HGNA aún mayor cuando niveles de TSH ≥ 10 $\mu\text{UI/mL}$
Transaminasas según función tiroidea / HT	AST 29 vs 27 U/L $p < 0,002$ FA 82 vs 78 U/L $p < 0,001$ (Hipotiroidismo vs control) Prevalencia AST > 35 U/L aumenta con los niveles altos de TSH y bajos de T4L de forma significativa	ALT 23 vs 21 U/L $p < 0,034$ (Función tiroidea normal-baja vs control) Prevalencia ALT y / o AST > 35 U/L 12 % en función tiroidea normal-baja, no significativa	Niveles AST, ALT, FA mayores en TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$ vs control Prevalencia ALT y / o AST > 35 U/L 15 % en TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$, significativa Mayor riesgo de hipertransaminasemia en TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$
Relación con parámetros SM	Cifras de TG, IMC y prevalencia de obesidad mayor en hipotiroidismo	Mayor prevalencia de obesidad global / abdominal, SM y niveles de TG en función tiroidea normal-baja vs control	Mayor prevalencia de hipercolesterolemia, dislipemia aterogénica, obesidad global / abdominal, SM y niveles más elevados de TG en TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$ vs control

Tabla 10. Resultados de los estudios entre la asociación de la función tiroidea / HT con la fibrosis hepática.

	Estudio I	Estudio II	Estudio III
Diseño y muestra (n)	Transversal 10.116	Transversal 1.096	Transversal 2.452
Niveles TSH y / o T4L en fibrosis avanzada	No estudiado	Niveles de TSH más altos en fibrosis hepática No diferencias significativas en valores T4L	No estudiado
Rigidez hepática según función tiroidea / HT	No estudiado	5,2 vs 4,8 kPa p 0.001 (función tiroidea normal-baja vs control)	5,1 vs 4,8 kPa p 0,003 (TSH ≥ 2,5 µUI/mL vs control) Niveles de rigidez hepática superiores cuando TSH ≥ 10 µUI/mL
Prevalencia fibrosis avanzada según función tiroidea / HT	No estudiado	Entre 4,3-6,1 % en función tiroidea normal-baja, según el punto de corte de la ET Mayor prevalencia de fibrosis con los niveles de TSH	Entre 4,3 y 7,1 % en TSH ≥ 2,5 µUI/mL, según el punto de corte de la ET Mayor prevalencia de fibrosis con los niveles de TSH
Riesgo de fibrosis avanzada según función tiroidea / HT	No estudiado	OR 1,44 por cada incremento en niveles de TSH, independiente de la edad, sexo y consumo enol. También independiente de obesidad y SM para valores rigidez hepática ≥ 8.0 kPa. OR entre 2,08-2,11, en función tiroidea normal-baja, independiente de la edad, sexo y consumo enol. Dependiente de obesidad, SM, parámetros SM y HGNA.	OR entre 1,67-2,17 en TSH ≥ 2,5 µUI/mL, según el punto de corte de la ET, independiente de la edad, sexo, consumo enol y parámetros del SM Riesgo aumentado también en análisis ajustados a obesidad, colesterol y SM



Original

Relación entre el hipotiroidismo y el hígado graso no alcohólico en una población española



Alba Martínez Escudé^{a,b}, Guillem Pera^{b,c}, Ingrid Arteaga^{b,d}, Carmen Expósito^{b,e}, Lluís Rodríguez^{b,c}, Pere Torán^{b,c} y Llorenç Caballeria^{b,c,*}

^a Centro de Atención Primaria La Llagosta, Instituto Catalán de la Salud, La Llagosta, Barcelona, España

^b Unidad de Apoyo a la Investigación (USR) Metropolitana Nord, Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria (IDIAP) Jordi Gol, Mataró, Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España

^d Centro de Atención Primaria Santa Eulàlia, Instituto Catalán de la Salud, Santa Eulàlia de Ronçana, Barcelona, España

^e Centro de Atención Primaria Sabadell Centro, Instituto Catalán de la Salud, Sabadell, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de junio de 2018

Aceptado el 7 de marzo de 2019

On-line el 29 de mayo de 2019

Palabras clave:

Hígado graso no alcohólico
Transaminasas
Hipotiroidismo
Síndrome metabólico
Resistencia a la insulina
Obesidad

R E S U M E N

Introducción: El hígado graso no alcohólico (HGNA) es la enfermedad hepática más prevalente en los países desarrollados y se considera el componente hepático del síndrome metabólico (SM). Últimamente el hipotiroidismo se ha asociado al HGNA, pero nunca se ha estudiado en nuestro entorno.

Objetivos: Analizar la relación entre hipotiroidismo (clínico y subclínico) y HGNA. Conocer la asociación de SM con HGNA e hipotiroidismo.

Metodología: Estudio transversal, retrospectivo, poblacional en sujetos ≥ 45 años procedentes de centros de atención primaria de Cataluña e incluidos en la base de datos SIDIAP. Los datos fueron recogidos entre 2009 y 2013. Variables: datos sociodemográficos, comorbilidades, hábitos tóxicos, exploración física, analítica y diagnóstico de SM. Se llevó a cabo un análisis descriptivo y la aplicación de pruebas estadísticas para la comparación de variables.

Resultados: Muestra de 10.116 individuos con edad media de 61 (10) años y predominio del sexo femenino (63,6%). La prevalencia de hipotiroidismo fue del 9,1%, sin encontrar diferencias significativas según la presencia de HGNA ($p=0,631$). El hipotiroidismo se asoció a niveles más elevados de triglicéridos y mayor prevalencia de obesidad ($p=0,003$). Se detectó mayor alteración de la AST en los individuos con valores incrementados de TSH ($p=0,012$) y disminuidos de T4L ($p=0,037$). Las alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas no se vincularon con mayor prevalencia de HGNA (TSH $p=0,072$ y T4L $p=0,447$). El hipotiroidismo no se asoció como factor de riesgo para el desarrollo de HGNA (OR 0,75; IC 95%: 0,39-1,44; $p=0,38$).

Conclusiones: No se ha demostrado asociación entre el hipotiroidismo y el HGNA. Se necesitan estudios prospectivos para esclarecer la relación entre ambas enfermedades.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease in the Spanish population

A B S T R A C T

Background: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent liver disease in developed countries and is considered the hepatic component of metabolic syndrome (MetS). Recently hypothyroidism has been associated with NAFLD but has never been studied in Spain.

Objectives: To analyze the relationship between hypothyroidism (clinical and subclinical) and NAFLD. To determine the association between MetS with NAFLD and hypothyroidism.

Methods: Cross-sectional, retrospective, population study in subjects ≥ 45 years from primary care centres in Catalonia included in the SIDIAP database. The data was collected between 2009 and 2013.

Keywords:

Non-alcoholic fatty liver disease
Transaminases
Hypothyroidism
Metabolic syndrome
Insulin resistance
Obesity

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcaballeria.bnm.ics@gencat.cat (L. Caballeria).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.03.018>

0025-7753/© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Variables: socio-demographic data, comorbidities, toxic habits, physical examination, analytical tests and diagnosis of MetS. Descriptive analysis and application of statistical tests for the comparison of variables. **Results:** Sample of 10,116 individuals with a mean age of 61(10) and a predominance of females (63.6%). The prevalence of hypothyroidism was 9.1%, with no significant differences according to the presence of NAFLD ($p = .631$). Hypothyroidism was associated with higher triglyceride levels and a greater prevalence of obesity ($p = .003$). Greater alteration of AST was detected in individuals with elevated TSH ($p = .012$) and decreased levels of T4L ($p = .037$). Alterations in thyroid hormone levels were not associated with a higher prevalence of NAFLD (TSH $p = .072$ and T4L $p = .447$). Hypothyroidism was not considered a risk factor for the development of NAFLD (OR .75; 95% CI: .39–1.44; $p = .38$).

Conclusions: No association was found between hypothyroidism and NAFLD. Prospective studies are needed to clarify a possible relationship between these two diseases.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se caracteriza por el acúmulo de ácidos grasos y lípidos dentro de los hepatocitos, en pacientes sin un consumo elevado de alcohol. El espectro histológico abarca desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis, la cirrosis hepática y, en algunos casos, puede progresar hacia un carcinoma hepatocelular¹.

Actualmente, es la enfermedad hepática más frecuente en los países desarrollados, con una prevalencia global del 25%², que va en aumento en paralelo a la mayor prevalencia tanto de obesidad como de diabetes mellitus 2 (DM2).

El HGNA se vincula con un conjunto de complicaciones extrahepáticas donde las más frecuentes son las endocrinológicas³. Esta hepatopatía está estrechamente relacionada con la obesidad, la DM2 y el síndrome metabólico (SM), dado el nexo fisiopatológico común, que es la resistencia a la insulina (RI)⁴. Asimismo, se ha asociado a diversas alteraciones hormonales como el hipogonadismo, el síndrome de ovarios poliquísticos, el déficit de hormona de crecimiento, la hipercortisolemia, la hiperprolactinemia, o el hipotiroidismo, entre otras⁵. Además, se ha reportado un aumento de la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes.

El hipotiroidismo tiene un espectro que va desde el trastorno subclínico al hipotiroidismo manifiesto. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en nuestro entorno es del 9,2%⁶. La glándula tiroidea está involucrada en la regulación del peso, la temperatura corporal, el metabolismo de los lípidos, ácidos biliares e hidratos de carbono. Además, el hipotiroidismo se ha relacionado con la obesidad, la RI y el SM⁷.

En los últimos años, ha habido un creciente interés en estudiar la relación entre hipotiroidismo y HGNA, sugiriendo que las hormonas tiroideas podrían ser factores contribuyentes en la patogenia del HGNA⁸. Además, estudios previos han reportado un incremento de la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con HGNA^{9–11}, y se ha correlacionado el trastorno tiroideo con los niveles de transaminasas. A pesar de ello, hasta donde nosotros conocemos, la asociación entre ambas entidades patológicas no ha sido estudiada en nuestro país.

Con base en estas evidencias, el objetivo de este trabajo es analizar la relación entre el HGNA y el hipotiroidismo clínico y subclínico en sujetos ≥ 45 años.

Metodología

Población y diseño del estudio

Estudio transversal, retrospectivo y de base poblacional, en el que participaron sujetos ≥ 45 años, asignados a diferentes centros de atención primaria de Cataluña e incluidos en la base de datos del SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de Investigación

en Atención Primaria)¹². El SIDIAP es una de las mejores bases de datos poblacionales, anónima, del sur de Europa. Está gestionada por el Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria (IDIAP) Jordi Gol y dispone de datos sobre 5,8 millones de personas.

SIDIAP encontró un total de 16.522 sujetos con diagnóstico ecográfico de HGNA y sin diagnóstico de otras hepatopatías crónicas y sin un consumo de alcohol de riesgo (≥ 21 unidades de bebida estandar [UBE]/semana en hombres y ≥ 14 UBE/semana en mujeres). Estos fueron apareados al azar con otros 16.522 sujetos sin diagnóstico de HGNA ni otras patologías hepáticas crónicas ni bebedores de riesgo, por edad (± 5 años), sexo y equipo de atención primaria. Posteriormente se excluyeron aquellos sujetos con datos de laboratorio incompletos ($n = 22.546$), hipertiroidismo y otros trastornos tiroideos ($n = 382$). Finalmente, un total de 10.116 sujetos, 6.790 con HGNA y 3.326 sin HGNA, fueron incluidos en el estudio. La recogida de datos se realizó entre 2009 y 2013.

Variables

Parámetros clínicos

Datos sociodemográficos: edad y sexo. Datos clínicos: talla, peso, perímetro abdominal (PA), índice de masa corporal (IMC: peso en kg/talla en m^2), presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Consumo de tóxicos: tabaco y alcohol en UBE. Antecedentes patológicos: DM2, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia y obesidad. Para el diagnóstico de SM se utilizaron los criterios *The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII).

Parámetros de laboratorio

El análisis de sangre incluyó: hemograma, glucemia, hemoglobina glucosilada, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos (TG), hormona estimulante del tiroides (TSH), tiroxina libre (T4L), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamiltransferasa (GGT), fosfatasa alcalina, proteínas totales y albúmina.

Definiciones

El diagnóstico de HGNA se definió por criterios ecográficos en ausencia de otras hepatopatías crónicas (tóxicas, víricas, metabólicas y autoinmunes)¹.

El eutiroidismo se definió con valores de TSH entre 0,35–4,94 $\mu\text{UI/ml}$ y T4L entre 0,7–1,48 $\mu\text{UI/ml}$. El hipotiroidismo subclínico se diagnosticó con TSH $> 4,94 \mu\text{UI/ml}$ y niveles de T4L normales; y el hipotiroidismo clínico se consideró con valores de TSH altos y de T4L bajos ($< 0,7 \mu\text{UI/ml}$).

Se consideró que un sujeto tenía SM según los criterios NCEP-ATPIII cuando presentaba tres o más de los siguientes componentes: PA > 88 cm en mujeres y > 102 cm en hombres; TG

Tabla 1
Características basales de los sujetos con y sin HGNA

	No HGNA (n= 3.326)	HGNA (n= 6.790)	p ^d
Edad (años) ^a	61 (10)	60 (10)	< 0,001
Varones (%) ^a	31	39	< 0,001
IMC (kg/m ²) ^a	29,8 (5,6)	31,8 (5,2)	< 0,001
PA (cm) ^a	102 (14)	105 (12)	< 0,001
PAS (mmHg) ^a	132 (15)	133 (15)	< 0,001
PAD (mmHg) ^a	77 (9)	79 (10)	< 0,001
DM2 (%) ^a	14	25	< 0,001
HTA (%) ^a	42	51	< 0,001
Obesidad (%) ^a	44	60	< 0,001
SM NCEP-ATPIII (%) ^a	53	78	< 0,001
Glucemia (mg/dl) ^a	102 (30)	113 (36)	< 0,001
Hemoglobina glucosilada (%) ^a	6,3 (1,3)	6,6 (1,4)	< 0,001
Colesterol total (mg/dl) ^a	216 (39)	215 (42)	0,663
HDL (mg/dl) ^a	58 (15)	52 (15)	< 0,001
LDL (mg/dl) ^a	135 (34)	131 (36)	< 0,001
TG (mg/dl) ^b	109 (71)	147 (98)	< 0,001
ALT (U/l) ^b	19 (12)	34 (31)	< 0,001
AST (U/l) ^b	21 (9)	30 (21)	< 0,001
GGT (U/l) ^b	21 (18)	49 (38)	< 0,001
FA (U/l) ^b	72 (28)	80 (38)	< 0,001
TSH (μUI/ml) ^b	2,2 (1,9)	2,3 (1,9)	< 0,001
T4L (μUI/ml) ^b	1,11 (0,16)	1,10 (0,17)	0,169
Hipotiroidismo (%) ^c	9	9	0,631

Abreviaturas y parámetros de normalidad. ALT: alanina aminotransferasa (< 35 U/l); AST: aspartato aminotransferasa (< 35 U/l); Colesterol total (< 200 mg/dl); DM2: diabetes mellitus tipo 2; FA: fosfatasa alcalina (< 120 U/l); GGT: gamma glutamiltransferasa (< 40 U/l); Glucemia (< 100 mg/dl); HDL: lipoproteína de alta densidad (> 40 mg/dl hombres y > 50 mg/dl mujeres); Hemoglobina glucosilada (< 6,5%); HGNA: hígado graso no alcohólico; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal (18-24 kg/m²); LDL: lipoproteína de baja densidad (< 120 mg/dl); NCEP-ATPIII: criterios *The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*; PA: perímetro abdominal (< 88 cm mujeres; < 102 cm hombres); PAD: presión arterial diastólica (< 85 mmHg); PAS: presión arterial sistólica (< 130 mmHg); SM: síndrome metabólico; T4L: tiroxina libre; TG: triglicéridos (< 150 mg/dl); TSH: hormona estimulante de la tiroides.

^a Datos expresados en % o media (DE).

^b Datos expresados como mediana (rango intercuartílico).

^c El porcentaje de pacientes con hipotiroidismo corresponde a todos los sujetos con hipotiroidismo subclínico y clínico.

^d p valor correspondiente a un test de t de Student (cuando se expresa como media), test de Mann-Whitney (cuando se expresa como mediana) y de chi-cuadrado (cuando se expresa como %).

≥ 150 mg/dl o en tratamiento hipolipemiante; HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres o en tratamiento hipolipemiante; TA ≥ 130/85 mmHg o en tratamiento hipotensor; glucosa basal ≥ 100 mg/dl o en tratamiento hipoglucemiante.

Análisis estadístico

Las variables estudiadas correspondieron a los valores basales de la cohorte de estudio. Las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentaje, y las continuas, en media y desviación estándar (mediana y rango intercuartílico para variables sin distribución normal). Se compararon las características de los sujetos con HGNA o hipotiroidismo mediante el test de chi-cuadrado para variables categóricas y t de Student para variables continuas (Mann-Whitney para variables sin distribución normal). Los factores de riesgo asociados se estudiaron mediante el análisis de regresión logística siendo HGNA la variable dependiente, el hipotiroidismo la variable independiente, y ajustado por edad, sexo y, en 2 modelos separados, por los componentes del SM (perímetro abdominal, obesidad, presión arterial, dislipidemia, diabetes) o por el SM como tal, obteniendo los *odds ratio* (OR) correspondientes y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Todos los análisis se realizaron con confianza del 95% y contrastes bilaterales. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos con p < 0,05. Para el análisis se utilizó el programa Stata versión 14.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Fundación Gol y Gorina (Barcelona), número P14/071.

Resultados

Características basales de los sujetos con hígado graso no alcohólico

De los 10.116 sujetos incluidos, la edad media fue de 61 (10) años, el 67% tenía HGNA y hubo un predominio del sexo femenino (64%). En la **tabla 1** se muestran las características basales de los sujetos con HGNA, con mayor proporción de varones y niveles significativamente más elevados de glucemia, TG, aminotransferasas, GGT y fosfatasa alcalina respecto al grupo control (p < 0,001). En el grupo con HGNA, se detectó una mayor prevalencia de DM2 (25%), HTA (51%), obesidad (60%) y SM (78%) (p < 0,001).

Características basales de los sujetos con hipotiroidismo

Los sujetos se dividieron en dos grupos según la función tiroidea: 9.193 con eutiroidismo y 923 con hipotiroidismo (7,9% subclínico y 1,2% clínico). La **tabla 2** muestra las características basales de estos pacientes. Los factores asociados al trastorno tiroideo fueron el sexo femenino y el IMC. Los pacientes con hipotiroidismo mostraron niveles significativamente más elevados de TG (p = 0,002), AST (p = 0,002) y fosfatasa alcalina (p < 0,001), y el 62% presentó criterios diagnósticos de obesidad (p = 0,003). Sin embargo, no se demostró asociación entre el SM y el hipotiroidismo respecto al grupo control (p = 0,4).

Tabla 2
Características basales de los sujetos según la función tiroidea

	Eutiroidismo (n=9.193)	Hipotiroidismo (n= 923)			p ^c
		Subclínico (n= 801)	Clínico (n= 122)	Total	
Edad (años) ^a	61 (10)	61 (10)	61 (10)	60 (10)	0,003
Mujeres (%) ^a	62	80	77	80	< 0,001
IMC (kg/m ²) ^a	31,1 (5,4)	32,1 (5,8)	32,8 (5,8)	32,2 (5,8)	< 0,001
PA (cm) ^a	104 (13)	104 (11)	106 (15)	104 (11)	0,975
PAS (mmHg) ^a	133 (15)	133 (15)	133 (15)	133 (15)	0,987
PAD (mmHg) ^a	79 (10)	79 (10)	79 (9)	79 (10)	0,384
DM2 (%) ^a	21	21	20	21	0,674
HTA (%) ^a	48	51	52	51	0,055
Obesidad (%) ^a	55	61	66	62	0,003
SM NCEP-ATPIII (%) ^a	70	68	70	69	0,400
Glucemia (mg/dl) ^a	110 (35)	108 (32)	110 (33)	108 (32)	0,157
Hemoglobina glucosilada (%) ^a	6,5 (1,4)	6,5 (1,3)	6,6 (1,3)	6,5 (1,3)	0,692
Colesterol total (mg/dl) ^a	215 (41)	217 (40)	222 (42)	218 (41)	0,064
HDL (mg/dl) ^a	53 (15)	54 (14)	54 (15)	54 (15)	0,841
LDL (mg/dl) ^a	132 (35)	133 (35)	138 (38)	134 (35)	0,379
TG (mg/dl) ^b	134 (92)	141 (90)	144 (109)	141 (93)	0,002
TSH (μUI/ml) ^b	2,1 (1,5)	6 (1,5)	12,4 (5,1)	6,2 (2,3)	< 0,001
T4L (μUI/ml) ^b	1,12 (0,16)	1,07±0,15	0,87 (0,22)	1,04 (0,17)	< 0,001
ALT (U/l) ^b	28 (26)	27 (24)	29 (32)	27 (25)	0,257
AST (U/l) ^b	27 (19)	29 (19)	28 (27)	29 (20)	0,002
GGT (U/l) ^b	37 (55)	37 (51)	30 (41)	36 (50)	0,024
FA (U/l) ^b	78 (36)	82 (42)	83 (37)	82 (42)	< 0,001

Abreviaturas y parámetros de normalidad. ALT: alanina aminotransferasa (< 35 U/l); AST: aspartato aminotransferasa (< 35 U/l); Colesterol total (< 200 mg/dl); DM2: diabetes mellitus tipo 2; FA: fosfatasa alcalina (< 120 U/l); GGT: gamma glutamiltransferasa (< 40 U/l); Glucemia (< 100 mg/dl); HDL: lipoproteína de alta densidad (> 40 mg/dl hombres y > 50 mg/dl mujeres); Hemoglobina glucosilada (< 6,5%); HGNA: hígado graso no alcohólico; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal (18-24 kg/m²); LDL: lipoproteína de baja densidad (< 120 mg/dl); NCEP-ATPIII: criterios *The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*; PA: perímetro abdominal (< 88 cm mujeres; < 102 cm hombres); PAD: presión arterial diastólica (< 85 mmHg); PAS: presión arterial sistólica (< 130 mmHg); SM: síndrome metabólico; T4L: tiroxina libre; TG: triglicéridos (< 150 mg/dl); TSH: hormona estimulante de la tiroides.

^a Datos expresados en % o media (DE).

^b Datos expresados como mediana (rango intercuartílico).

^c p valor correspondiente a un test de t de Student (cuando se expresa como media), test de Mann-Whitney (cuando se expresa como mediana) y de chi-cuadrado (cuando se expresa como %). El p valor compara los grupos eutiroidismo e hipotiroidismo solamente.

Tabla 3
Asociación entre hígado graso no alcohólico e hipotiroidismo. Modelo de regresión logística multivariante

	OR	IC 95%	p
Hipotiroidismo ^a (modelo 1)	0,78	0,40-1,50	0,455
PA (cm)	1,01	0,99-1,03	0,188
PAS (mmHg)	0,99	0,98-1,01	0,440
PAD (mmHg)	1,01	0,99-1,04	0,238
HDL (mg/dl)	0,99	0,97-1,00	0,059
TG (mg/dl)	1,00	1,00-1,01	0,007
Glucemia	1,01	1,00-1,02	0,001
Hipotiroidismo ^a (modelo 2)	1,03	0,88-1,20	0,717
SM	3,57	3,25-3,93	< 0,001

Análisis de regresión logística con 2 modelos: 1.- incluyendo hipotiroidismo, edad, sexo y los componentes del SM; 2.- incluyendo hipotiroidismo, edad, sexo y SM. HDL: lipoproteína de alta densidad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; PA: perímetro abdominal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico; TG: triglicéridos.

^a Incluye hipotiroidismo subclínico y clínico.

Relación entre hígado graso no alcohólico y función tiroidea

Se observaron diferencias, aunque mínimas, en los valores absolutos de TSH según la presencia de HGNA: 2,3 (1,9) μUI/ml en el grupo con HGNA y 2,2 (1,9) μUI/ml en el grupo control (p < 0,001) (tabla 1). Sin embargo, no se demostró asociación entre los niveles de T4L y el HGNA (p = 0,169), y la prevalencia de hipotiroidismo no fue mayor en estos pacientes respecto al grupo control (p = 0,631). En el análisis multivariado (tabla 3), el hipotiroidismo no se relacionó como factor de riesgo para el desarrollo de HGNA (OR 0,78; IC 95%: 0,4-1,5; p = 0,455), ajustado por edad, sexo y por los diferentes parámetros del SM. Sin embargo, el HGNA se correlacionó significativamente con el SM (OR 3,57; IC 95%: 3,25-3,93; p < 0,001).

Relación entre hormonas tiroideas y niveles de transaminasas

Para estudiar la relación entre las hormonas tiroideas y los niveles de transaminasas, se estratificaron los sujetos en 4 cuartiles

según los valores de TSH y en 2 cuartiles según las cifras de T4L. La tabla 4 muestra que los valores de AST se alteraron en el 45% de los sujetos con TSH ≥ 10 μUI/ml (p = 0,012). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los niveles de ALT o GGT. Por otro lado, en la tabla 5 se demostró una relación inversamente proporcional entre los niveles de T4L y AST (p = 0,037).

Discusión

En los últimos años se ha estudiado la relación entre el HGNA y el hipotiroidismo, con resultados discordantes. Este es el primer estudio realizado en nuestro país, hasta donde conocemos, que evalúa la relación entre las hormonas tiroideas y el HGNA en una amplia muestra de sujetos.

Nuestros hallazgos no han demostrado una asociación entre el HGNA y el hipotiroidismo, de forma similar a estudios previos, si bien la presencia de hipotiroidismo encontrada concuerda con

Tabla 4
Relación entre los niveles de TSH y transaminasas

	Niveles de TSH (μ UI/ml)				p
	0,35-4,94	4,95-7,40	7,41-9,99	≥ 10	
ALT > 35 U/l	32	33	33	38	0,692
AST > 35 U/l	35	42	40	45	0,012
GGT > 40 U/l	43	44	42	36	0,617

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamiltransferasa; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Tabla 5
Relación entre los niveles de T4L y transaminasas

	Niveles de T4L (μ UI/ml)		p
	0,70-1,48	0,00-0,69	
ALT > 35 U/l	33	46	0,169
AST > 35 U/l	35	59	0,037
GGT > 40 U/l	42	59	0,095

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamiltransferasa; T4L: tiroxina libre.

la prevalencia esperada en la población general⁶. En un estudio retrospectivo con biopsias hepáticas, Mazo et al.¹⁰ no demostraron relación entre esteatohepatitis e hipotiroidismo. Itterman et al.¹³ reportaron la ausencia de asociación estadísticamente significativa entre los niveles de TSH y la esteatosis hepática. Tampoco Eshraghian et al.¹⁴ encontraron ninguna asociación entre el HGNA y el trastorno tiroideo y postularon que las alteraciones de las hormonas tiroideas se podían justificar por otras enfermedades sistémicas, en el contexto del síndrome del eutiroidismo enfermo^{15,16}. No obstante, hay pocos estudios al respecto y los resultados son muy variables^{17,18}.

En un estudio longitudinal, con un seguimiento de 4 años, Lee et al.¹⁹ no observaron relación entre el hipotiroidismo y el incremento de la incidencia de esteatosis hepática diagnosticada por ecografía. En un reciente metaanálisis²⁰, donde se incluyeron 14 estudios observacionales que engloban 7.191 sujetos con HGNA y 30.003 controles, se demostró, por un lado, la ausencia de asociación entre el HGNA y las diferentes formas de hipotiroidismo, y por otro, la falta de relación entre los niveles de las hormonas tiroideas (T3, T4L y TSH) y el HGNA respecto al grupo control.

Sin embargo, algunos trabajos, a diferencia del nuestro, reportan una prevalencia superior del trastorno tiroideo en individuos con esteatosis hepática, alcanzando cifras del 15 al 21,1%⁹⁻¹¹. Algunos autores han sugerido que la prevalencia de HGNA se incrementa según el grado de hipotiroidismo²¹, mientras que otros estudios han demostrado una relación dependiente de la dosis entre los niveles de TSH y la esteatosis hepática^{21,22}. Por otro lado, se ha observado una relación inversamente proporcional entre los niveles de T4L y HGNA, siendo la prevalencia de HGNA menor en aquellos individuos con cifras más elevadas de T4L^{18,23}.

La fisiopatología entre hipotiroidismo y HGNA es compleja y no completamente conocida, habiéndose propuesto como posibles mecanismos la RI tanto hepática como periférica, así como la presencia de diversos componentes del SM. Algunos trabajos han demostrado que las hormonas tiroideas participan en el metabolismo intrahepático de los lípidos, como la beta oxidación de ácidos grasos y su entrada a nivel mitocondrial⁵. La esterificación de estos ácidos grasos y la disminución de la actividad de las lipoproteínas hepáticas pueden inducir la producción de TG.

Por otra parte, las hormonas tiroideas pueden alterar la regulación de algunas citoquinas. La leptina se ha identificado en pacientes con hipotiroidismo e interviene en la regulación del apetito, la síntesis de colágeno y la promoción de la RI a nivel hepático²⁴. Además, los niveles elevados de leptina se han relacionado con la progresión del HGNA y la severidad de la fibrosis.

Aparte de esto, se han detectado alteraciones en la adiponectina en pacientes con hipotiroidismo, que podría contribuir al desarrollo de la RI²⁵.

También se ha especulado que los pacientes con HGNA pueden tener una resistencia relativa al factor de crecimiento de los fibroblastos 21²⁶, que interviene en la sensibilidad a la insulina y los niveles de TG. En el hipotiroidismo se ha observado un aumento de la concentración plasmática de este factor que sugeriría una resistencia relativa a su acción.

Finalmente, también se ha propuesto un aumento de los marcadores de estrés oxidativo en el hipotiroidismo que condicionaría el incremento de los mecanismos proinflamatorios a nivel hepático, contribuyendo a acelerar el desarrollo del HGNA.

El HGNA es la causa más frecuente de alteración de transaminasas, si bien la elevación de las mismas acostumbra a ser moderada y presenta un cociente AST/ALT < 1. Sin embargo, un valor normal de transaminasas no excluye el diagnóstico de HGNA. En relación con la función tiroidea, las alteraciones en los niveles de ALT son más prevalentes en individuos con hipotiroidismo más severo²¹. En este estudio, encontramos una relación lineal entre las alteraciones de TSH y AST y una relación inversamente proporcional entre los valores de T4L y AST.

El HGNA se ha relacionado con los diferentes componentes del SM²⁷. De acuerdo con los criterios NCEP-ATPIII, al 78% de los sujetos del presente estudio se les diagnosticó SM. Dicha asociación podría explicar, como han descrito algunos autores²⁸, la asociación entre el HGNA y el riesgo cardiovascular.

Este estudio tuvo algunas limitaciones. Aunque el método *gold estándar* para el diagnóstico de HGNA es la biopsia hepática²⁹, este procedimiento invasivo no se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica. Así pues, se utilizó la ecografía abdominal, que tiene una sensibilidad y especificidad de alrededor del 80%, y es el método estandarizado para el diagnóstico de esteatosis hepática. Las ecografías se realizaron en diferentes centros, y ha podido intervenir la variabilidad interobservador en el diagnóstico.

Además, los valores de las hormonas tiroideas pueden haber sufrido modificaciones por el uso de fármacos. En nuestro caso, desconocemos el porcentaje de individuos que recibieron tratamiento con levotiroxina y esto puede haber afectado la detección de valores más bajos de TSH y T4L. Por otro lado, solo se incluyó una determinación analítica, por lo que no disponemos de información sobre las posibles variaciones temporales de los niveles de hormonas tiroideas.

Por último, solamente se han podido incluir los pacientes con diagnóstico ecográfico de HGNA registrados en la historia clínica informatizada. No se puede descartar que los pacientes del grupo control no tengan HGNA, ya sea silente (no lo sepan) o por infrarregistro.

Conclusiones

Los resultados de este estudio demuestran la ausencia de relación entre el HGNA y el hipotiroidismo. No se observó una mayor prevalencia de hipotiroidismo en sujetos con HGNA, y la asociación encontrada con los niveles de TSH fue débil. Por lo tanto, se puede

concluir que el hipotiroidismo no es un factor de riesgo independiente para HGNA.

No obstante, teniendo en cuenta la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas en otros trabajos, así como los métodos de diagnóstico y los parámetros de normalidad analíticos empleados, creemos que es necesaria la realización de estudios prospectivos para aclarar el papel de las hormonas tiroideas en el desarrollo y/o progresión del HGNA.

Financiación

Este proyecto obtuvo una ayuda de la 3.ª Convocatoria de ayuda a proyectos SIDIAP 2013. Alba Martínez Escudé recibió una beca de investigación del Programa de Retención de Talentos post-residencia del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol 2015 y 2016; y una beca predoctoral del IDIAP Jordi Gol 2017 para jóvenes investigadores que hayan completado su especialización.

Autoría

Alba Martínez: participó en la revisión de la literatura, en el diseño del estudio, consecución e interpretación de los datos, supervisión del estudio, redacción del manuscrito y obtención de financiación. Guillem Pera: diseño del estudio, análisis estadístico e interpretación de los datos. Ingrid Arteaga, Carmen Expósito, Lluís Rodríguez, Pere Torán: consecución de los datos y supervisión del estudio. Llorenç Caballería: diseño del estudio, interpretación de los datos, supervisión del estudio, redacción del manuscrito y obtención de financiación. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221-31.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84.
- Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59:1174-97.
- Diehl AM, Day C. Cause pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017;377:2063-72.
- Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:R27-37.
- Mariscal AI, Lozano JE, Vega T. Hipotiroidismo subclínico en una muestra oportunista de la población de Castilla y León. *Gac Sanit*. 2015;29:105-11.
- Chang CH, Yeh YC, Caffrey JL, Shih SR, Chuang LM, Tu YK. Metabolic syndrome is associated with an increased incidence of subclinical hypothyroidism - A Cohort Study. *Sci Rep*. 2017;7:6754.
- Eshraghian A, Hamidian Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014;20:8102-9.
- Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, Enders FT, Lindor KD. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2009;29:1094-100.
- Mazo DF, Lima VM, Stefano JT, Rabelo F, Faintuch J, Oliveira CP. Gluco-lipidic indices in treated hypothyroidism associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol*. 2011;48:186-9.
- Pagadala MR, Zein CO, Dasarathy S, Yerian LM, Lopez R, McCullough AJ. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57:528-34.
- Bolíbar B, Fina Avilés F, Morros R, Garcia-Gil MM, Hermsilla E, Ramos R, et al. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:617-21.
- Ittermann T, Haring R, Wallaschofski H, Baumeister SE, Nauck M, Dörr M, et al. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid*. 2012;22:568-74.
- Eshraghian A, Dabbaghmanesh MH, Eshraghian H, Fattahi MR, Omrani GR. Nonalcoholic fatty liver disease in a cluster of Iranian population: thyroid status and metabolic risk factors. *Arch Iran Med*. 2013;16:584-9.
- Lee S, Farwell AP. Euthyroid sick syndrome. *Compr Physiol*. 2016;6:1071-80.
- Farwell AP. Nonthyroidal illness syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20:478-84.
- Van den Berg EH, van Tienhoven-Wind LJ, Amini M, Schreuder TC, Faber KN, Blokzijl H, et al. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: the Lifelines Cohort Study. *Metabolism*. 2017;67:62-71.
- Ludwig U, Holzner D, Denzer C, Greinert A, Haenle MM, Oeztuerk S, et al. Sub-clinical and clinical hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study of a random population sample aged 18 to 65 years. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:41.
- Lee KW, Bang KB, Rhee EJ, Kwon HJ, Lee MY, Cho YK. Impact of hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: a 4-year retrospective cohort study. *Clin Mol Hepatol*. 2015;21:372-8.
- Jaruvongvanich V, Sanguankee A, Upala S. Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with thyroid hormone levels and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J*. 2017;6:208-15.
- Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol*. 2012;57:150-6.
- Tao Y, Gu H, Wu J, Sui J. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Endocr Res*. 2015;40:74-8.
- Bano A, Chaker L, Plompen EP, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, et al. Thyroid function and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3204-11.
- Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:257-71.
- Seifi S, Tabandeh MR, Nazifi S, Saeb M, Shirian S, Sarkoobi P. Regulation of adiponectin gene expression in adipose tissue by thyroid hormones. *J Physiol Biochem*. 2012;68:193-203.
- Lee Y, Park YJ, Ahn HY, Lim JA, Park KU, Choi SH, et al. Plasma FGF21 levels are increased in patients with hypothyroidism independently of lipid profile. *Endocr J*. 2013;60:977-83.
- Caballería L, Pera G, Rodríguez LI, Auladell MA, Bernad J, Canut S, et al. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in a Spanish population: influence of the diagnostic criteria used. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:1007-11.
- 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.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328-57.



Article

Risk of Liver Fibrosis According to TSH Levels in Euthyroid Subjects

Alba Martínez-Escudé ^{1,2,*} , Guillem Pera ^{1,3}, Lluís Rodríguez ^{1,4}, Ingrid Arteaga ^{1,5},
Carmen Expósito-Martínez ^{1,6}, Pere Torán-Monserrat ^{1,3} and Llorenç Caballería ^{1,3}

- ¹ Unitat de Suport a la Recerca (USR) Metropolitana Nord, Fundació Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol i Gurina (IDIAP Jordi Gol), 08303 Mataró, Barcelona, Spain; gpera@idiapjgol.info (G.P.); lrodriguez@gencat.cat (L.R.); iartega@gencat.cat (I.A.); cexposito.mn.ics@gencat.cat (C.E.-M.); ptoran.bnm.ics@gencat.cat (P.T.-M.); lcaballeria.bnm.ics@gencat.cat (L.C.)
 - ² Centre d'Atenció Primària La Llagosta, Institut Català de la Salut, 08120 La Llagosta, Barcelona, Spain
 - ³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), 28029 Madrid, Spain
 - ⁴ Centre d'Atenció Primària Rocafonda-Palau, Institut Català de la Salut, 08303 Mataró, Barcelona, Spain
 - ⁵ Centre d'Atenció Primària Santa Eulàlia, Institut Català de la Salut, 08187 Santa Eulàlia de Ronçana, Barcelona, Spain
 - ⁶ Centre d'Atenció Primària Sabadell Centre, Institut Català de la Salut, 08201 Sabadell, Barcelona, Spain
- * Correspondence: amescude.mn.ics@gencat.cat; Tel.: +34-93-741-5338



Citation: Martínez-Escudé, A.; Pera, G.; Rodríguez, L.; Arteaga, I.; Expósito-Martínez, C.; Torán-Monserrat, P.; Caballería, L. Risk of Liver Fibrosis According to TSH Levels in Euthyroid Subjects. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1350. <https://doi.org/10.3390/jcm10071350>

Academic Editor: Michael Fuchs

Received: 24 February 2021

Accepted: 22 March 2021

Published: 25 March 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Alterations in thyroid function may contribute to the development of liver fibrosis especially in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. This study aimed to investigate the risk of liver fibrosis according to low-normal thyroid function in the general population. We performed a descriptive cross-sectional study in subjects from 18–75 years randomly selected from 16 primary health care centers from 2017–2019. Each subject underwent clinical evaluation, physical examination, blood analysis and transient hepatic elastography. Descriptive and multivariate logistic regression analyses were used to identify factors associated with fibrosis. We included 1096 subjects (60 ± 11 years; 61% women); 70% had strict-normal thyroid function and 30% had low-normal thyroid function. Low-normal thyroid function was associated with a higher liver stiffness (LS) values: 5.2 vs. 4.8 kPa ($p = 0.001$) and a greater prevalence of fibrosis: 6.1 vs. 3% ($p = 0.016$) and 4.3 vs. 2.1% ($p = 0.044$) for the cut-off points of ≥ 8.0 kPa and ≥ 9.2 kPa, respectively. After adjustment for potential confounding factors, the risk of fibrosis in subjects with low-normal thyroid function was OR 1.54 ($p = 0.213$). In conclusion, low-normal thyroid function is associated with higher LS values and a greater risk of liver fibrosis in the general population, being dependent on other metabolic factors.

Keywords: liver fibrosis; transient elastography; thyroid; thyroid function; thyrotropine; non-alcoholic fatty liver disease

1. Introduction

Liver fibrosis in subjects with chronic liver disease is a factor in bad prognosis for the development of liver cirrhosis and its consequent complications [1]. The prevalence of fibrosis in the general population ranges from 3.6 to 5.8% according to the diagnostic method used [2]. The main causes of liver fibrosis are alcohol intake, viral hepatopathies and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The latter is one of the most frequent liver diseases in our setting, affecting one fourth of the population with a prevalence that has shown to be exponentially increasing in the last years due to the rise in obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the metabolic syndrome (MetS) [3]. At present, there are no antifibrotic treatments able to reverse or slow the progression of histological liver damage. It is essential to identify the risk factors associated with liver fibrosis in order to approach the disease from its initial or silent stages.

It has recently been suggested that thyroid hormones may influence the development of NAFLD and the progression of liver fibrosis [4]. In some studies, hypothyroidism has been associated with NAFLD independently of other factors [5], however, this relationship was not found in a recently published study including a large number of subjects [6]. On the other hand, the association between low thyroid function and liver fibrosis has also been studied, although this is still controversial [7,8]. The pathogenic mechanisms are not well defined but some common factors such as insulin resistance (IR), oxidative stress or MetS may be involved.

On the other hand, it has been suggested that low-normal thyroid function, that is, high thyroid stimulating hormone (TSH) or lower thyroxine (T4) levels within the euthyroid range, could induce similar health effects similar to those observed in hypothyroid subjects [9]. In a recent study including patients with NAFLD, low thyroid function, defined as $TSH \geq 2.5 \mu IU/mL$, was independently associated with the presence of steatohepatitis and advanced fibrosis (F3–F4) in liver biopsy [10].

Although the association between hypothyroidism, NAFLD and liver fibrosis has been studied, there are few studies on the impact of low-normal thyroid function within the euthyroid range on the pathogenesis of fibrosis. Therefore, the aim of the present study was to investigate the risk of liver fibrosis according to low-normal thyroid function in the general population.

2. Methods

2.1. Study Design and Population

This was a descriptive, cross-sectional, multicenter population-based study. The participants included subjects from 18 to 75 years from 16 primary health care centers from the area of Barcelonès Nord and Maresme (Catalonia, Spain).

These subjects were randomly selected from the Primary Care Information System (Spanish acronym SIAP) which is a populational database equivalent to the census in Catalonia. The exclusion criteria for the initial sample selection were: previously diagnosed chronic liver diseases, advanced severe diseases, cognitive impairment, institutionalized patients and death.

The study population was obtained from the follow-up of the populational cohort of 3014 subjects included in the recently published study by our group on the detection of liver diseases in the general population carried out from 2012 to 2016 [2]. Of the total of 3014 subjects contacted, 1684 accepted to participate in the follow-up by telephone, representing 56% of the total. Each participant underwent a clinical interview, physical examination, blood analysis and transient elastography (TE). Data were collected from January 2017 to December 2019. For the analysis we excluded subjects with incomplete laboratory data ($n = 367$), hyperthyroidism or hypothyroidism ($n = 79$), absence of or invalid elastography measurements ($n = 32$) and alcohol risk intake ($n = 110$) defined by a weekly alcohol intake ≥ 21 standard drink units (SDU) in men and ≥ 14 SDU in women. The final sample included was 1096 subjects.

The study protocol was approved by the IDIAP Jordi Gol Ethical Committee (P14/123) and was performed following the norms of the Declaration of Helsinki. All the subjects provided signed informed consent prior to inclusion, and the data were managed according to state legislation on data protection (LOPDGDD 3/2018).

2.2. Clinical and Laboratory Parameters

The following variables were collected: sociodemographic data: age and sex; anthropometric data: height, weight, waist circumference (WC) and the body mass index (BMI: weight in kg/height in m^2); systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP); consumption of toxic substances: tobacco and alcohol in SDU; presence of comorbidities: arterial hypertension (AHT), hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, overweight and obesity, T2DM, MetS and NAFLD.

Blood analyses were performed after 12h of fasting and included the determination of: complete blood count, glycemia, glycosylated hemoglobin, total cholesterol, high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), triglycerides (TG); TSH, T4; alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP); total proteins and albumin.

2.3. Definitions

Euthyroidism was defined as TSH values between 0.35–4.94 $\mu\text{IU/mL}$ and T4 1.7–1.48 $\mu\text{IU/mL}$, according to data from our reference laboratory. The subjects were classified into two groups for comparison: those presenting strict-normal thyroid function (TSH ≥ 0.35 $\mu\text{IU/mL}$ and < 2.5 $\mu\text{IU/mL}$; with normal T4 values) and those presenting low-normal thyroid function (TSH ≥ 2.5 $\mu\text{IU/mL}$ and ≤ 4.94 $\mu\text{IU/mL}$; with normal T4 values).

MetS was diagnosed according to the criteria of the National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) [11], when the subjects presented 3 or more of its components: WC > 88 cm in women and > 102 cm in men; TG ≥ 150 mg/dl or on hypolipemiant treatment; HDL < 40 mg/dL in men and < 50 mg/dL in women or on hypolipemiant treatment; blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or on hypotensive treatment; and basal glycemia ≥ 100 mg/dL or on hypoglycemia treatment.

The diagnosis of NAFLD was made using the fatty liver index (FLI) serological marker, according to B2 recommendations of the European guidelines [12]. The FLI includes the variables of TG, BMI, GGT and WC and is calculated based on the following formula:

$$\text{FLI} = (e^{0.953 \times \log_e(\text{TG}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{WC} - 15.745}) / (1 + e^{0.953 \times \log_e(\text{TG}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{WC} - 15.745}) \times 100 \quad (1)$$

A FLI score ≥ 60 is diagnostic of NAFLD, while a FLI score of 30–60 is indeterminate, and a score < 30 indicates no NAFLD.

2.4. Evaluation of Liver Fibrosis

2.4.1. Transient Elastography (TE)

This was performed by a previously trained nurse using the Fibrosan 402 device (Echosens, Paris, France) equipped with an M probe, in all the study subjects. Subjects lacking 10 valid measurements and/or an interquartile range (IQR) of the measurement greater than 30% were excluded. Two cut-off points were established for the diagnosis of fibrosis according to the values of liver stiffness (LS) of ≥ 8.0 kilopascals (kPa) and ≥ 9.2 kPa (suggestive of significant liver fibrosis $\geq \text{F2}$) [13].

2.4.2. Serological Markers

NAFLD fibrosis score (NFS): this score includes the variables of age, BMI, altered basal glycemia (ABG), AST, ALT, platelets and albumin and is calculated according to the following formula:

$$\text{NFS} = -1.675 + (0.037 \times \text{age}) + (0.094 \times \text{BMI}) + (1.13 \times \text{ABG}/\text{diabetes}) + (0.99 \times \text{AST}/\text{ALT ratio}) - (0.013 \times \text{platelets} [\times 10^9/\text{L}]) - (0.66 \times \text{albumin} [\text{g}/\text{dL}]) \quad (2)$$

FIB-4: includes age, AST, ALT and platelets in the formula:

$$\text{FIB-4} = (\text{age} \times \text{AST}) / (\text{Platelets} \times \sqrt{(\text{ALT})}) \quad (3)$$

The aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI): includes AST, the upper limit of normality for AST and platelets using the formula:

$$\text{APRI} = (\text{AST in IU/L}) / (\text{AST upper limit of normality in U/L}) / (\text{Platelets in } 10^9/\text{L}) \quad (4)$$

The criteria for predicting liver fibrosis according to the serological markers [13,14] were: NFS > 0.675 ; FIB-4 > 3.25 and APRI > 1.5 .

2.5. Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as means and standard deviation, except for those that do not have a normal distribution, which are presented as medians and IQR. Categorical variables are expressed as frequencies and percentages. The prevalences were calculated with their respective 95% confidence intervals (95% CI).

For the comparison of variables, two groups were established based on thyroid function: strict-normal and low-normal. The chi-square test was used for categorical variables, while the Student's t test was used for continuous variables with a normal distribution and the Mann-Whitney test for variables expressed as medians.

The outcome variable was the presence of liver fibrosis defined by the LS values using two alternative cut-off points in the TE: ≥ 8.0 kPa and ≥ 9.2 kPa. In addition, an analytical criterion was used to define liver fibrosis, which was the presence of at least one altered serological marker (NFS, FIB-4 and APRI). To evaluate whether low-normal thyroid function was independently associated with liver fibrosis, bivariate and multivariate logistic regression analyses were used adjusted for potential confounding factors. The corresponding odds ratios (OR) and their 95% CI were obtained.

All the statistical tests were performed with bilateral contrasts considering statistical significance with a p value < 0.05 . The analyses were carried out with the Stata versión 15 package (Stata-Corp, College Station, TX, USA).

3. Results

3.1. Basal Characteristics

Of the 1096 subjects included (mean age 60 ± 11 years; 61% women), 767 (70%) were classified in the group of strict-normal thyroid function, and 329 (30%) were included in the low-normal thyroid function group. Table 1 shows the basal characteristics of the study subjects. It was of note that among the participants with low-normal thyroid function, there was a greater prevalence of global obesity (38%; $p = 0.001$), abdominal obesity (57%; $p = 0.002$) and MetS (34%; $p < 0.001$) compared to those with strict-normal thyroid function. Physical examination showed a greater BMI ($p < 0.001$) and higher WC in women with low-normal thyroid function ($p = 0.005$), as well as higher TG values (125 ± 59 vs. 111 ± 54 mg/dL; $p < 0.001$) in blood analyses.

The global prevalence of NAFLD was 37% ($n = 402$). Differences were found in regard to the prevalence of NAFLD according to thyroid function, being 44% in subjects with low-normal thyroid function ($p = 0.002$). Hypertransaminasemia, defined as AST and/or ALT > 35 U/L, affected 10% of the study subjects. The low-normal thyroid function group showed higher ALT values (23 ± 16 vs. 21 ± 12 U/L; $p = 0.034$). Although the prevalence of hypertransaminasemia was greater in the low-normal thyroid function group (12% vs. 9.5%), these results were not significant.

3.2. Prevalence of Fibrosis According to Thyroid Function

Elastography values were ≥ 8.0 kPa and ≥ 9.2 kPa in 3.92% and 2.7% of the subjects, respectively. Subjects with low-normal thyroid function had higher LS values compared to those with strict-normal thyroid function (5.2 vs. 4.8 kPa; $p = 0.001$). The prevalence of fibrosis was also greater in the group with low-normal thyroid function compared to the control group being 6.1% vs. 3% ($p = 0.016$) with ≥ 8.0 kPa and 4.3% vs. 2.1% ($p = 0.044$) with ≥ 9.2 kPa. To the contrary, there were no statistically significant differences in the prevalence of liver fibrosis based on serological markers and thyroid function (Table 2).

Table 1. Basal characteristics of the subjects according to thyroid function (n = 1096).

	Strict-Normal Thyroid Function (n = 767)	Low-Normal Thyroid Function (n = 329)	p Value
Age (years)	60 ± 11	61 ± 11	0.020
Female	437 (57%)	229 (70%)	<0.001
Toxic substances			
Smoking Ever	425 (55%)	159 (49%)	0.035
Alcohol (SDU/week) *	0 ± 4	0 ± 2	0.001
Disease history			
T2DM	104 (14%)	55 (17%)	0.174
HBP	276 (36%)	125 (38%)	0.527
Hypercholesterolemia	296 (39%)	144 (44%)	0.109
Hypertriglyceridemia	85 (11%)	50 (15%)	0.057
Global obesity			0.001
Normal weight	197 (26%)	75 (23%)	
Overweight (BMI ≥ 25 to <30)	360 (47%)	128 (39%)	
Obesity (BMI ≥ 30)	210 (27%)	126 (38%)	
Abdominal obesity			
Overall	353 (46%)	185 (57%)	0.002
Male	98 (30%)	36 (36%)	0.223
Female	255 (59%)	149 (65%)	0.092
MetS	184 (24%)	113 (34%)	<0.001
FLI ≥ 60	259 (34%)	143 (44%)	0.002
Physical examination			
BMI	28 ± 4	29 ± 5	<0.001
WC-Male (cm)	98 ± 10	100 ± 11	0.106
WC-Female (cm)	91 ± 12	94 ± 13	0.005
SBP (mmHg)	125 ± 17	125 ± 17	0.568
DBP (mmHg)	79 ± 10	79 ± 9	0.719
Blood analysis			
Glycemia (mg/dL)	100 ± 24	101 ± 24	0.669
Glycosylated hemoglobin (%)	5.7 ± 0.8	5.7 ± 0.7	0.964
Total cholesterol (mg/dL)	207 ± 37	208 ± 39	0.625
HDL (mg/dL)	55 ± 13	54 ± 13	0.174
LDL (mg/dL)	130 ± 33	130 ± 38	0.854
TG (mg/dL)	111 ± 54	125 ± 59	<0.001
TSH (μIU/mL)	1.6 ± 0.5	3.3 ± 0.6	<0.001
T4 (μIU/mL)	0.98 ± 0.1	0.95 ± 0.1	<0.001
ALT (U/L)	21 ± 12	23 ± 16	0.034
AST (U/L)	22 ± 8	23 ± 9	0.220
ALT and/or AST > 35 U/L	73 (9.5%)	40 (12%)	0.188
GGT (U/L)	30 ± 29	30 ± 35	0.933
ALP (U/L)	79 ± 22	81 ± 23	0.284
Platelets (10 ⁹ /L)	223 ± 55	228 ± 58	0.162

All results are expressed in frequency (%) or mean ± standard deviation, except for those with * that are expressed in median ± interquartil range. Abbr: T2DM, type 2-diabetes mellitus; HBP, high blood pressure; MetS, metabolic syndrome; FLI, fatty liver index; BMI, body max index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; TG, triglycerides; TSH, thyroid stimulating hormone; T4, thyroxine; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, g-glutamyltransferase; ALP, alkaline phosphatase.

3.3. Relationship between Thyroid Hormones and Liver Fibrosis

On the other hand, higher TSH values were found in subjects with significant fibrosis by TE in both cut-off points for LS 8.0 kPa and 9.2 kPa (Table 3). There were no differences in T4 values.

Table 2. Association between liver fibrosis according to thyroid function.

	Strict-Normal Thyroid Function (n = 767)	Low-Normal Thyroid Function (n = 329)	p Value
Transient elastography			
kPa ± SD	4.8 ± 1.6	5.2 ± 3.0	0.001
≥8.0 kPa	23 (3.0%)	20 (6.1%)	0.016
≥9.2 kPa	16 (2.1%)	14 (4.3%)	0.044
Serologic markers			
NFS > 0.675	38 (5.0%)	24 (7.4%)	0.120
FIB4 > 3.25	8 (1.1%)	8 (2.5%)	0.078
APRI > 1.5	0 (0%)	2 (0.6%)	0.031

All results are expressed in frequency (%) or mean ± standard deviation.

Table 3. Association between thyroid hormones and liver fibrosis using transient elastography.

	Transient Elastography (TE)					
	TE < 8.0 kPa	TE ≥ 8.0 kPa	p Value	TE < 9.2 kPa	TE ≥ 9.2 kPa	p Value
TSH (μIU/mL)	2.1 ± 1.0	2.4 ± 1.0	0.015	2.1 ± 1.0	2.5 ± 1.0	0.034
T4 (μIU/mL)	0.97 ± 0.10	0.95 ± 0.11	0.130	0.97 ± 0.10	0.96 ± 0.13	0.546

All results are expressed in mean ± standard deviation.

The prevalence of fibrosis showed a dose-dependent increase with an increase in TSH values (Figure 1).

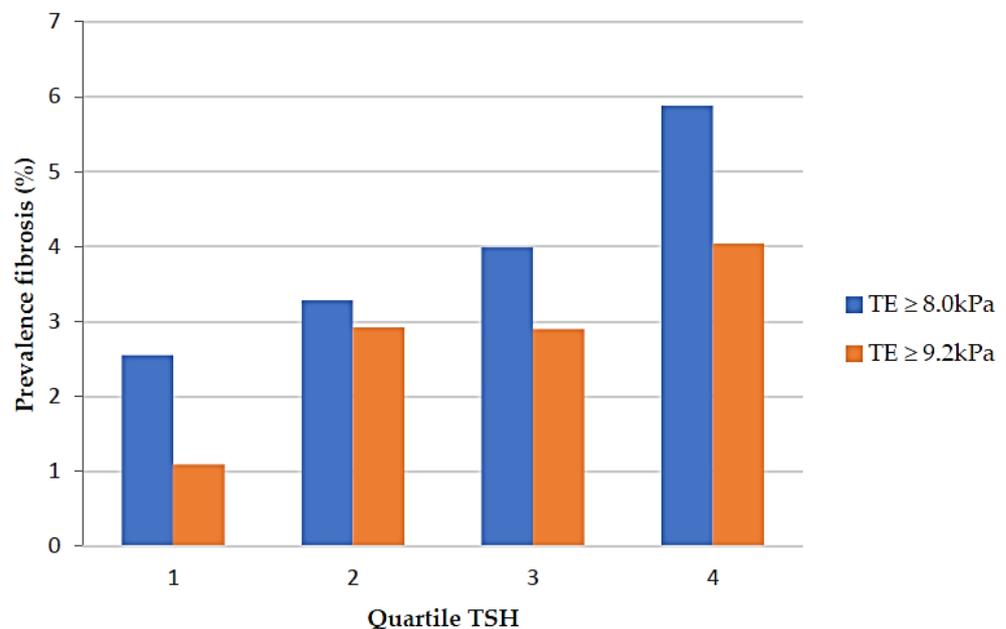


Figure 1. Prevalence of liver fibrosis according to TSH quartiles. Abbr: TE, transient elastography; TSH, thyroid stimulating hormone.

An excess of risk of liver fibrosis of 1.44 was observed for each increase in TSH levels, independently of age, sex or alcohol intake. This excess risk was also independent of obesity and MetS for LS values ≥ 8.0 kPa (Table 4).

Table 4. Analysis between TSH levels ($\mu\text{IU}/\text{mL}$) and risk of liver fibrosis, using different transient elastography cut-offs as dependent variables. Logistic regression models.

	TE \geq 8.0 kPa	TE \geq 9.2 kPa
	OR (95%CI) <i>p</i> value	OR (95%CI) <i>p</i> value
Univariate	1.43 (1.07–1.92) 0.016	1.45 (1.02–2.05) 0.036
Multivariate *	1.44 (1.07–1.93) 0.016	1.44 (1.02–2.05) 0.039
Adjusted for BMI \geq 30	1.37 (1.02–1.86) 0.039	1.37 (0.96–1.95) 0.086
Adjusted for MetS	1.33 (0.99–1.80) 0.059	1.33 (0.93–1.88) 0.115
Adjusted for FLI \geq 60	1.28 (0.95–1.74) 0.106	1.26 (0.88–1.81) 0.201

* All multivariate analyses are adjusted also for age, sex and alcohol intake. Correlation between TSH levels and TE (kPa) $r = 0.07$. Abbr: BMI, body mass index; MetS, metabolic syndrome; FLI, fatty liver index; TE, transient elastography; OR, odds ratio; CI, confidence interval; TSH, thyroid stimulating hormone.

3.4. Risk of Fibrosis According to Thyroid Function

The univariate analysis detected an increase in the risk of fibrosis in subjects with low-normal thyroid function which was 2.09-fold greater for both LS values \geq 8.0 kPa and \geq 9.2 kPa (Table 5).

Table 5. Analysis of risk of liver fibrosis using different transient elastography cut-offs as dependent variables, in low-normal thyroid function (TSH 2.5–4.94 $\mu\text{IU}/\text{mL}$) vs. strict-normal thyroid function (TSH $<$ 2.5 $\mu\text{IU}/\text{mL}$). Logistic regression models.

	TE \geq 8.0 kPa	TE \geq 9.2 kPa
	OR (95%CI) <i>p</i> value	OR (95%CI) <i>p</i> value
Univariate	2.09 (1.13–3.87) 0.018	2.09 (1.01–4.33) 0.048
Multivariate *	2.11 (1.13–3.95) 0.019	2.08 (0.99–4.36) 0.053

* Also adjusted for age, sex and alcohol intake. Abbr: TE, transient elastography; OR, odds ratio; CI, confidence interval; TSH, thyroid stimulating hormone.

Multivariate analysis adjusted for age, sex and alcohol intake showed a significant association between low-normal thyroid function and elastography values of \geq 8.0 kPa (OR 2.11) and \geq 9.2 kPa (OR 2.08). To evaluate whether the association between low-normal thyroid function and fibrosis by elastography was independent of other factors, multivariate analyses were performed using separate models, adjusted for obesity, MetS and NAFLD. We observed no independent or significant increase in the risk of fibrosis in subjects with low-normal thyroid function for the two elastography cut-off points used in relation to the presence of obesity, MetS or NAFLD (Table 6).

Table 6. Multivariate analysis of risk of liver fibrosis using different transient elastography cut-offs as dependent variables in low-normal thyroid function (TSH 2.5–4.94 $\mu\text{IU}/\text{mL}$) vs. strict-normal thyroid function (TSH $<$ 2.5 $\mu\text{IU}/\text{mL}$). Three different multivariate logistic regression models adjusted for BMI, MetS and FLI.

	TE \geq 8.0 kPa	TE \geq 9.2 kPa
	OR (95%CI) <i>p</i> value	OR (95%CI) <i>p</i> value
TSH 2.5–4.94 ($\mu\text{IU}/\text{mL}$) *	1.78 (0.94–3.36) 0.077	1.68 (0.79–3.56) 0.180
BMI \geq 30	6.63 (3.27–13.46) $<$ 0.001	11.31 (4.25–30.06) $<$ 0.001
TSH 2.5–4.94 ($\mu\text{IU}/\text{mL}$) *	1.78 (0.94–3.37) 0.075	1.71 (0.80–3.64) 0.163
MetS	5.58 (2.81–11.08) $<$ 0.001	7.35 (3.12–17.34) $<$ 0.001
TSH 2.5–4.94 ($\mu\text{IU}/\text{mL}$) *	1.66 (0.87–3.16) 0.123	1.58 (0.73–3.38) 0.244
FLI \geq 60	10.21 (4.21–24.73) $<$ 0.001	10.45 (3.56–30.65) $<$ 0.001

* All multivariate analyses are also adjusted for age, sex and alcohol intake. Each model shows the OR for TSH (in bold) and the specific adjusted variable (BMI, MetS, FLI) ORs. No interaction between low-normal thyroid function, obesity, MetS and NAFLD in the statistical analysis (p value \geq 0.2). Abbr: BMI, body mass index; MetS, metabolic syndrome; FLI, fatty liver index; TSH, thyroid stimulating hormone; TE, transient elastography.

On the other hand, in an analysis adjusted for the specific components of MetS (Table 7), both WC and glycemia were significantly associated with fibrosis with the LS values ≥ 8.0 kPa and ≥ 9.2 kPa. TG were related to LS values ≥ 9.2 kPa and HDL with LS ≥ 8.0 kPa, while BP was not associated with liver fibrosis. To the contrary, low-normal thyroid function was not found to be an independent factor of the MetS components for fibrosis with LS values ≥ 8.0 kPa (OR 1.54; $p = 0.213$) and ≥ 9.2 kPa (OR 1.42; $p = 0.391$).

Table 7. Multivariate analysis of risk of liver fibrosis using different transient elastography cut-offs as dependent variables in low-normal thyroid function (TSH 2.5–4.94 μ IU/mL) vs. strict-normal thyroid function (TSH < 2.5 μ IU/mL). Multivariate logistic regression models adjusted for all the different parameters of MetS.

	TE ≥ 8.0 kPa	TE ≥ 9.2 kPa
	OR (95%CI) <i>p</i> value	OR (95%CI) <i>p</i> value
TSH 2.5–4.94 (μ IU/mL) *	1.54 (0.78–3.02) 0.213	1.42 (0.64–3.13) 0.391
WC > 88/ > 102 cm female/male	6.90 (2.53–18.78) < 0.001	7.33 (2.08–25.86) 0.002
TG ≥ 150 mg/dL	1.99 (0.97–4.08) 0.060	2.58 (1.11–6.01) 0.028
HDL < 50/40 mg/dL female/male	2.30 (1.11–4.76) 0.025	2.27 (0.95–5.40) 0.063
BP $\geq 130/85$ mmHg	0.57 (0.29–1.13) 0.110	0.69 (0.31–1.52) 0.355
Glucose ≥ 100 mg/dL	3.95 (1.76–8.89) < 0.001	3.38 (1.30–8.79) 0.013

* Also adjusted for age, sex and alcohol intake. All variables mutually adjusted. Abbr: WC, waist circumference; TG, trygliceride; HDL high-density lipoprotein; BP, blood pressure; TSH, thyroid stimulating hormone; TE, transient elastography.

Finally, neither was any association found between low-normal thyroid function and the risk of fibrosis using the serological markers analyzed in the multivariate analysis adjusted for age, sex, alcohol intake and the different parameters of MetS (OR 0.84; 95%CI 0.63–1.13; $p = 0.244$).

4. Discussion

The findings of the present study demonstrate that low-normal thyroid function is associated with a two-fold greater risk of liver fibrosis compared to strict-normal thyroid function. To our knowledge, this is the first European study to evaluate the risk of liver fibrosis in the general population according to thyroid function within the euthyroid range. Although these results are clinically relevant, the increase in the risk found was not independent of parameters of the MetS or the other factors studied.

It is well known that thyroid hormones participate in multiple processes of metabolism, such as lipolysis, neoglucogenesis as well as the regulation of weight and temperature. The effects of low thyroid function on health, specifically hypothyroidism, include a greater prevalence of obesity, dyslipemia, MetS and greater IR, which are determinant factors for the development of NAFLD [15–17]. At a hepatic level, thyroid hormones are involved in beta oxidation of the fatty acids and could influence the accumulation of fat in the liver. The main thyroid hormone receptor (THR) expressed in the liver is THR β and its role was demonstrated in a study designed with mice, where a dominant negative mutation in THR β was analyzed and it was observed that these mice developed hepatic steatosis in a few months [18]. Other physiopathological mechanisms involved in NAFLD/NASH such as the role of adipocytokines, oxidative stress reactions, mitochondrial dysfunction or lipid peroxidation have also been related to thyroid hormones [19]. The activation of hepatic stellate cells is an important step in liver fibrogenesis [20]. In case of liver injury, it has been suggested that inhibition of nuclear THR expression may activate hepatic stellate cells favoring the fibrogenic response [19,21].

Some studies have demonstrated results similar to those of our study, although few studies have evaluated the effect of low-normal thyroid function within the euthyroid range on liver fibrosis. Kim et al. [10] demonstrated that subjects with NAFLD and low thyroid function, defined as TSH ≥ 2.5 μ IU/mL, have a greater risk of developing non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis (stages F3–F4 in liver biopsy). Another study carried out in the general population, including 7259 participants, found an increase

in the risk of advanced fibrosis defined by serological markers, which was 2-fold higher in subjects with low-normal thyroid function with respect to a group with strict-normal function independently of the WC, cholesterol values or IR [22]. To the contrary, in our study there was no association between low-normal thyroid function and an alteration in serological markers of fibrosis.

The effects of thyroid hormones on liver fibrosis have also been studied. Specifically, TSH levels have been associated with LS values ≥ 8.0 kPa in patients with NAFLD diagnosed by FLI [23]. We also found an increase in TSH values in euthyroid subjects with liver fibrosis as well as an excess of risk of LS ≥ 8.0 kPa, of 1.44 for each increase in TSH unit independently of the presence of obesity or MetS. On the other hand, Manka et al. found an association between low T3 levels and liver fibrosis (by TE or serological markers) but could not demonstrate the relationship between TSH and T4 levels with LS in subjects with NASH [8].

One aspect of note in the present study, which excluded the main causes of chronic liver disease including alcohol risk intake, was that the prevalence of fibrosis found might be attributed to NAFLD in most of the cases. In fact, the prevalence of NAFLD in subjects with low-normal thyroid function was significantly greater, affecting almost half of these individuals.

Other authors have studied the role of thyroid hormones within the reference range in NAFLD. Low T4 levels have been associated with the risk of NAFLD in euthyroid subjects [24], and in some studies this association was independent of the presence of MetS [25]. On the other hand, high TSH levels have been related to NAFLD [26,27]. In a recent meta-analysis including 61,548 subjects, there was a significant increase in TSH values in subjects with NAFLD compared to a control group, with a weighted mean difference of 0.105 (95%CI 0.012–0.197), concluding that this could be a risk factor for the development and progression of NAFLD [28]. In contrast, this association has not been demonstrated in other studies [29].

According to the data available, low-normal thyroid function has been related to moderate increases in total cholesterol, LDL and TG values [30]. Likewise, it has been linked to greater IR and an increase in the risk of MetS similar to what occurs in patients with hypothyroidism [31,32]. Elevated TSH levels, even within the reference range, have also been related to an increase in central obesity, among other alterations such as hyperglycemia, hyperuricemia, elevation in blood pressure, hypercoagulability or an increase in inflammatory markers [33]. Thus, our study shows similar results with increases in the prevalence of obesity and MetS and elevations in TG levels in subjects with low-normal thyroid function. These findings are clinically important, since these factors may not only have implications in the cardiovascular system but may exacerbate the development of NAFLD and liver fibrosis given the common physiopathogenic mechanisms. In fact, in a study with a mean follow-up of 23 years, the univariate model demonstrated that low thyroid function (including low-normal euthyroidism and hypothyroidism) was associated with a greater risk of mortality in subjects with NAFLD [34]. Taking all of this into account, some authors have suggested that the reference range of normality for thyroid function should be reevaluated.

The present study has some limitations. The cross-sectional design did not allow the determination of a relation of causality among the variations of thyroid function and liver fibrosis. The gold standard method for determining the grade of fibrosis is liver biopsy [35], but since this is an invasive test it cannot be routinely performed. In our case, we used validated serological markers and measurements of LS by TE, which has a sensitivity of 95–98% [36]. The XL probe is recommended for measuring LS in subjects with obesity, but in our study all the TE were performed with the M probe because it was the only probe available. Finally, thyroid hormones values may have undergone temporal modifications and the impact of this on the liver is unknown.

5. Conclusions

In conclusion, the findings of this study demonstrate that low-normal thyroid function is associated with a greater risk of liver fibrosis in the general population, although independently of other metabolic factors. These data demonstrate the need to reconsider the objectives of thyroid hormones control in patients with risk factors for the development of liver fibrosis.

Author Contributions: Conceptualization, A.M.-E., P.T.-M. and L.C.; Methodology, A.M.-E., G.P. and L.C.; Validation, A.M.-E., G.P., P.T.-M. and L.C.; Investigation, A.M.-E., L.R., I.A. and C.E.-M.; Supervision, A.M.-E., L.R., I.A. and C.E.-M.; Formal analysis and data curation, G.P.; Writing—Original Draft Preparation, A.M.-E.; Writing—Review & Editing, A.M.-E. and L.C.; Funding Acquisition, L.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study is part of the project "Valor predictivo de la elastografía hepática transitoria respecto a la enfermedad hepática y cardiovascular" and obtained funding from the Carlos III Institute of Health, Ministry of Economy and Competitiveness (Spain), in the FIS with reference PI14/00407 (PI Llorenç Caballería Rovira). Alba Martínez-Escudé received a grant of researcher furtherment from IDIAP Jordi Gol 2020.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of IDIAP Jordi Gol Institute (P14/123).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data sharing not applicable.

Acknowledgments: The authors thank Anna Costa for her support of this project.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interests.

References

- Angulo, P.; Kleiner, D.E.; Dam-Larsen, S.; Adams, L.A.; Björnsson, E.S.; Charatcharoenwitthaya, P.; Mills, P.R.; Keach, J.C.; Lafferty, H.D.; Stahler, A.; 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*, 389–397.e10. [[CrossRef](#)]
- Caballería, L.; Pera, G.; Arteaga, I.; Rodríguez, L.; Alumà, A.; Morillas, R.M.; de la Ossa, N.; Díaz, A.; Expósito, C.; Miranda, D.; et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *16*, 1138–1145.e5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Younossi, Z.; Anstee, Q.M.; Marietti, M.; Hardy, T.; Henry, L.; Eslam, M.; George, J.; Bugianesi, E. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *15*, 11–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- He, W.; An, X.; Li, L.; Shao, X.; Li, Q.; Yao, Q.; Zhang, J.-A. Relationship between Hypothyroidism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front. Endocrinol.* **2017**, *8*, 335. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chung, G.E.; Kim, D.; Kim, W.; Yim, J.Y.; Park, M.J.; Kim, Y.J.; Yoon, J.-H.; Lee, H.-S. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J. Hepatol.* **2012**, *57*, 150–156. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Martínez Escudé, A.; Pera, G.; Arteaga, I.; Expósito, C.; Rodríguez, L.; Torán, P.; Caballería, L. Relación entre el hipotiroidismo y el hígado graso no alcohólico en una población española. *Med. Clínica* **2020**, *154*, 1–6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bano, A.; Chaker, L.; Muka, T.; Mattace-Raso, F.U.S.; Bally, L.; Franco, O.H.; Peeters, R.P.; Razvi, S. Thyroid Function and the Risk of Fibrosis of the Liver, Heart, and Lung in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* **2020**, *30*, 806–820. [[CrossRef](#)]
- Manka, P.; Bechmann, L.; Best, J.; Sydor, S.; Claridge, L.C.; Coombes, J.D.; Canbay, A.; Moeller, L.; Gerken, G.; Wedemeyer, H.; et al. Low Free Triiodothyronine Is Associated with Advanced Fibrosis in Patients at High Risk for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig. Dis. Sci.* **2019**, *64*, 2351–2358. [[CrossRef](#)]
- Van Tienhoven-Wind, L.J.N.; Dullaart, R.P.F. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders. *Eur. J. Clin. Investig.* **2015**, *45*, 494–503. [[CrossRef](#)]
- Kim, D.; Kim, W.; Joo, S.K.; Bae, J.M.; Kim, J.H.; Ahmed, A. Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function Are Associated With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *16*, 123–131.e1. [[CrossRef](#)]
- 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*, 3143–3421. [[CrossRef](#)]

12. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* **2016**, *64*, 1388–1402. [[CrossRef](#)]
13. Castera, L.; Friedrich-Rust, M.; Loomba, R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* **2019**, *156*, 1264–1281.e4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Younossi, Z.M.; Loomba, R.; Anstee, Q.M.; Rinella, M.E.; Bugianesi, E.; Marchesini, G. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology* **2018**, *68*, 349–360. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Ferrandino, G.; Kaspari, R.R.; Spadaro, O.; Reyna-Neyra, A.; Perry, R.J.; Cardone, R.; Kibbey, R.G.; Shulman, G.I.; Dixit, V.D.; Carrasco, N. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD is driven by intra- and extrahepatic mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2017**, *114*, E9172–E9180. [[CrossRef](#)]
16. Yang, L.; Lv, X.; Yue, F.; Wei, D.; Liu, W.; Zhang, T. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *Endocr. Res.* **2016**, *41*, 158–165. [[CrossRef](#)]
17. Iwen, K.A.; Schröder, E.; Brabant, G. Thyroid Hormones and the Metabolic Syndrome. *Eur. Thyroid. J.* **2013**, *2*, 83–92. [[CrossRef](#)]
18. Araki, O.; Ying, H.; Zhu, X.G.; Willingham, M.C.; Cheng, S.Y. Distinct Dysregulation of Lipid Metabolism by Unliganded Thyroid Hormone Receptor Isoforms. *Mol. Endocrinol.* **2009**, *23*, 308–315. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Gionfra, F.; De Vito, P.; Pallottini, V.; Lin, H.-Y.; Davis, P.J.; Pedersen, J.Z.; Incerpi, S. The Role of Thyroid Hormones in Hepatocyte Proliferation and Liver Cancer. *Front. Endocrinol.* **2019**, *10*, 532. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Higashi, T.; Friedman, S.L.; Hoshida, Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2017**, *121*, 27–42. [[CrossRef](#)]
21. Manka, P.; Coombes, J.; Bechmann, L.; Dollé, L.; Swiderska-Syn, M.; Briones-Orta, M.; Williams, R.; Van Grunsven, L.; Canbay, A.; Flamant, F.; et al. Thyroid Hormone receptor regulates hepatic stellate cell activation. *J. Hepatol.* **2017**, *66*, S582. [[CrossRef](#)]
22. Kim, D.; Yoo, E.R.; Li, A.A.; Fernandes, C.T.; Tighe, S.P.; Cholankeril, G.; Hameed, B.; Ahmed, A. Low-Normal Thyroid Function Is Associated With Advanced Fibrosis Among Adults in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *17*, 2379–2381. [[CrossRef](#)]
23. Bano, A.; Chaker, L.; Plompen, E.P.C.; Hofman, A.; Dehghan, A.; Franco, O.H.; Janssen, H.L.A.; Murad, S.D.; Peeters, R.P. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 3204–3211. [[CrossRef](#)]
24. Xu, C.; Xu, L.; Yu, C.; Miao, M.; Li, Y. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clin. Endocrinol.* **2011**, *75*, 240–246. [[CrossRef](#)]
25. Berg, E.H.V.D.; van Tienhoven-Wind, L.J.; Amini, M.; Schreuder, T.C.; Faber, K.N.; Blokzijl, H.; Dullaart, R.P. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: The Lifelines Cohort Study. *Metabolism* **2017**, *67*, 62–71. [[CrossRef](#)]
26. Liu, Y.; Wang, W.; Yu, X.; Qi, X. Thyroid Function and Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Subjects. *Ann. Hepatol.* **2018**, *17*, 779–788. [[CrossRef](#)]
27. Zhang, X.; Zhang, J.; Dai, Y.; Qin, J. Serum Thyroid Hormones Levels are Significantly Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Chinese Population. *Clin. Lab.* **2020**, *66*, 66. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Guo, Z.; Li, M.; Han, B.; Qi, X. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Dig. Liver Dis.* **2018**, *50*, 1153–1162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Jaruvongvanich, V.; Sanguankeo, A.; Upala, S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Not Associated with Thyroid Hormone Levels and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Thyroid. J.* **2017**, *6*, 208–215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Van Tienhoven-Wind, L.J.N.; Dullaart, R.P.F. Low-Normal Thyroid Function and Novel Cardiometabolic Biomarkers. *Nutrients* **2015**, *7*, 1352–1377. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Roos, A.; Bakker, S.J.L.; Links, T.P.; Gans, R.O.B.; Wolffenbuttel, B.H.R. Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2006**, *92*, 491–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Kim, B.-J.; Kim, T.Y.; Koh, J.-M.; Kim, H.-K.; Park, J.-Y.; Lee, K.-U.; Shong, Y.K.; Kim, W.B. Relationship between serum free T4 (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects. *Clin. Endocrinol.* **2009**, *70*, 152–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Chang, Y.-C.; Hua, S.-C.; Chang, C.-H.; Kao, W.-Y.; Lee, H.-L.; Chuang, L.-M.; Huang, Y.-T.; Lai, M.-S. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 817. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Kim, D.; Vazquez-Montesino, L.M.; Escobar, J.A.; Fernandes, C.T.; Cholankeril, G.; Loomba, R.; Harrison, S.A.; Younossi, Z.M.; Ahmed, A. Low Thyroid Function in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Am. J. Gastroenterol.* **2020**, *115*, 1496–1504. [[CrossRef](#)]
35. Chalasani, N.; Younossi, Z.; LaVine, J.E.; Diehl, A.M.; Brunt, E.M.; Cusi, K.; Sanyal, A.J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* **2012**, *55*, 2005–2023. [[CrossRef](#)]
36. Caballeria, L.; Augustin, S.; Broquetas, T.; Morillas, R.M.; Vergara, M.; Virolés, S.; Hernández, M.R.; Serra, I.; Goday, A.; Vila, L.; et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Med. Clínica* **2019**, *153*, 169–177. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Article

TSH Levels as an Independent Risk Factor for NAFLD and Liver Fibrosis in the General Population

Alba Martínez-Escudé ^{1,2,*}, Guillem Pera ^{1,3}, Anna Costa-Garrido ^{1,4}, Lluís Rodríguez ^{1,5}, Ingrid Arteaga ^{1,6}, Carmen Expósito-Martínez ^{1,7}, Pere Torà-Monserrat ^{1,3} and Llorenç Caballeria ^{1,3}

- ¹ Unitat de Suport a la Recerca (USR) Metropolitana Nord, Fundació Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol i Gurina (IDIAP Jordi Gol), Carrer de la Mare de Déu de Guadalupe 2, Planta 1^a, 08303 Mataró, Spain; gpera@idiapjgol.info (G.P.); annacostaga@gmail.com (A.C.-G.); lrodriguez@gen.cat (L.R.); iartega@gen.cat (L.A.); cexposito.mn.ics@gen.cat (C.E.-M.); ptoran.bnm.ics@gen.cat (P.T.-M.); lcaballeria.bnm.ics@gen.cat (L.C.)
 - ² Centre d'Atenció Primària La Llagosta, Institut Català de la Salut, 08120 La Llagosta, Spain
 - ³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), 28029 Madrid, Spain
 - ⁴ Facultat de Matemàtiques, Universitat Autònoma de Barcelona, 08290 Cerdanyola del Vallès, Spain
 - ⁵ Centre d'Atenció Primària Rocafonda-Palau, Institut Català de la Salut, 08303 Mataró, Spain
 - ⁶ Centre d'Atenció Primària Santa Eulàlia, Institut Català de la Salut, 08187 Santa Eulàlia de Ronçana, Spain
 - ⁷ Centre d'Atenció Primària Badia del Vallès, Institut Català de la Salut, 08214 Badia del Vallès, Spain
- * Correspondence: amescude.mn.ics@gen.cat; Tel.: +34-93-741-5338



Citation: Martínez-Escudé, A.; Pera, G.; Costa-Garrido, A.; Rodríguez, L.; Arteaga, I.; Expósito-Martínez, C.; Torà-Monserrat, P.; Caballeria, L. TSH Levels as an Independent Risk Factor for NAFLD and Liver Fibrosis in the General Population. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2907. <https://doi.org/10.3390/jcm10132907>

Academic Editor: Gian Paolo Cavaglia

Received: 9 June 2021
Accepted: 24 June 2021
Published: 29 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Thyroid hormones may be a risk factor for the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its progression to liver fibrosis. The aim of this study is to investigate the relationship between thyroid stimulating hormone (TSH) levels, NAFLD, and liver fibrosis in the general population. A descriptive cross-sectional study was performed in subjects aged 18–75 years randomly selected from primary care centers between 2012 and 2016. Each subject underwent clinical evaluation, physical examination, blood tests and transient elastography. Descriptive and multivariate logistic regression analyses were used to identify factors associated with NAFLD and fibrosis. We included 2452 subjects (54 ± 12 years; 61% female). Subjects with TSH ≥ 2.5 µIU/mL were significantly associated with obesity, atherogenic dyslipidemia, metabolic syndrome (MetS), hypertransaminasemia and altered cholesterol and triglycerides. The prevalence of NAFLD and liver fibrosis was significantly higher in subjects with TSH ≥ 2.5 (µIU/mL). We found a 1.5 times increased risk of NAFLD, 1.8 and 2.3 times increased risk of liver fibrosis for cut-off points of ≥8.0 kPa and ≥9.2 kPa, respectively, in subjects with TSH ≥ 2.5 µIU/mL compared with TSH < 2.5 µIU/mL (control group), independent of the presence of MetS. These findings remained significant when stratifying TSH, with values ≥ 10 µIU/mL.

Keywords: thyroid stimulating hormone; thyroid function; metabolic syndrome; obesity; liver fibrosis; transient elastography; non-alcoholic fatty liver disease

1. Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a major public health problem in recent decades, being the most common liver disease worldwide, with a prevalence between 25% and 30% of the adult population [1]. The main cause of the increase in its prevalence is the close relationship between NAFLD and different metabolic disorders, such as obesity, type 2 diabetes (T2DM), hypertriglyceridemia or metabolic syndrome (MetS), which in turn affect a large number of subjects today [2]. The heterogeneity in the distribution of the disease according to sub-populations with metabolic risk factors has led to a rethinking, even in the nomenclature of NAFLD, with the aim of identifying those patients with a higher risk of liver progression [3].

The main characteristic of NAFLD is fatty infiltration in more than 5% of hepatocytes, which is known as simple steatosis, in the absence of other chronic liver diseases (viral, alcoholic, drug, autoimmune) [4]. Later, this disease can progress to steatohepatitis, with different degrees of affection, leading to the development of advanced liver fibrosis in 5–8% of patients [5,6]. Detecting liver fibrosis early is crucial as the severity of fibrosis predicts the development of liver cirrhosis and long-term survival.

Among the multiple extrahepatic complications that have been described in NAFLD, where metabolic and endocrinological disorders predominate, are alterations in thyroid function [7]. Thyroid hormones (TH) are involved in glycaemic and lipid metabolism, as well as insulin resistance. The participation of TH in some physiopathological processes of NAFLD, such as the beta oxidation of free fatty acids, the cascade of pro-inflammatory cytokines, oxidative stress reactions or activation of stellate liver cells that lead to a fibrogenic response, make a possible relationship plausible [8]. Some studies have shown that hypothyroidism is more common in subjects with NAFLD [9]; others, that a low thyroid function is related to the risk of developing NAFLD, independently of other metabolic factors [10]. TH levels have also been associated with NAFLD [11] and liver fibrosis [12]. However, due to the heterogeneity of the populations studied and the different diagnostic criteria for defining the alteration of thyroid function and NAFLD or liver fibrosis, other authors have not found such a relationship [13,14]. Therefore, there is still some controversy regarding this association and more studies are required to clarify the role of TH in NAFLD.

For this reason, the main objective of this study is to analyze the relationship between the levels of thyroid stimulating hormone (TSH), NAFLD, and liver fibrosis in the general population.

2. Methods

2.1. Study Design and Population

For the design of this study, the cohort of a previous project was used, which was carried out between 2012 and 2016, and whose results were recently published [15]. A descriptive, cross-sectional, multi-center, population-based study was carried out, which included subjects aged 18 to 75 years, randomly selected from the Primary Care Information System (SIAP). All subjects were invited to participate in the study by telephone and underwent a clinical interview, a physical examination, a blood test, and a transient liver elastography, with prior informed consent.

To carry out this sub-study, 3060 participants from the reference cohort were selected. Individuals with known chronic liver disease, hepatotoxic drug use, severe advanced disease, cognitive impairment, institutionalization, and death were previously excluded. For this sub-study, only subjects with information on TSH levels were included. The specific exclusion criteria were: incomplete laboratory data ($n = 202$), absence or invalidity of liver elastography measurements ($n = 46$), inability to calculate the Fatty Liver Index (FLI) ($n = 50$) and weekly alcohol consumption of ≥ 21 standard drink units (SDUs) in men and ≥ 14 SDUs in women ($n = 310$). Finally, the sample obtained for data analysis was 2452 individuals.

2.2. Clinical and Laboratory Parameters

The variables that were collected were the following: age, sex, height, weight, waist circumference (WC), body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP), tobacco and alcohol consumption in SDU. Individuals were also questioned for the presence of previous co-morbidities: arterial hypertension (HBP), hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and T2DM. These data were compared with the records in the computerized medical history. Blood tests were performed after a 12-h fast, including the determination of a complete blood count, TSH, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), ferritin, total proteins, albumin, glycaemia, glycosylated hemoglobin, total chole-

terol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and triglycerides (TG). Hypertransaminasemia was defined with ALT and/or AST values > 35 U/L, using the cut-off point of our reference laboratory. Atherogenic dyslipidemia was established when TG levels ≥ 150 mg/dL and HDL levels $< 40/50$ mg/dL in men/women, respectively [16,17]. The normal range used for TSH values was 0.35–4.94 μ U/mL according to data from our reference laboratory.

2.3. Evaluation of MetS

The diagnosis of MetS was made according to the criteria established by the NCEP-ATPIII [18] when the subjects presented ≥ 3 of the following components: WC > 88 cm women and > 102 cm men; TG ≥ 150 mg/dL or on lipid-lowering treatment; HDL < 40 mg/dL in men and < 50 mg/dL in women or on lipid-lowering treatment; BP $\geq 130/85$ mmHg or on hypotensive treatment; and baseline glycemia ≥ 100 mg/dL or on hypoglycemic treatment.

2.4. Evaluation of NAFLD

NAFLD was diagnosed using the FLI serological marker that includes the variables TG, BMI, GGT and WC; and is calculated from the following formula: $FLI = (e^{0.953 \times \log_e(TG)} + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745) / (1 + e^{0.953 \times \log_e(TG)} + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745) \times 100$. When the FLI score ≥ 60 the diagnosis is NAFLD, FLI between 30 and 60 the diagnosis is indeterminate, and if FLI < 30 no NAFLD [19].

2.5. Evaluation of Liver Fibrosis

Transient liver elastography (TE) was performed on each subject, using the M probe of the Fibroscan 402 apparatus (Echosens, Paris, France). Exclusion criteria were the inability to obtain 10 valid measurements and/or an interquartile range/liver stiffness (LS) measurement ratio greater than 30%. Two cut-off points, suggestive of significant liver fibrosis, were defined according to LS values: ≥ 8.0 kilopascals (kPa) and ≥ 9.2 kPa [15,20].

2.6. Statistical Analysis

For the descriptive analysis, the continuous variables were expressed as means and standard deviation, since they followed a normal distribution, and the categorical variables in frequencies and percentages. The prevalences were calculated with their respective 95% confidence intervals (95% CI). In the bivariate comparisons of categorical variables, the Chi-square test was used, for the continuous variables in two groups the Student's *t*-test was used, and for comparisons in four groups analysis of variance was used.

The main outcome variables were, on the one hand, the presence of NAFLD (FLI ≥ 60), and on the other, liver fibrosis, for which the LS measured by TE was used at two cut-off points (≥ 8.0 kPa and ≥ 9.2 kPa) used independently for the analyses. Subjects were stratified into various groups, according to TSH levels, to assess the risk of presenting NAFLD or liver fibrosis. The main TSH groups (model 1) for the study of the outcome variables were: TSH < 2.5 μ U/mL, corresponding to the control group, and TSH ≥ 2.5 μ U/mL, as an explanatory variable. Furthermore, in order to better define the subjects with TSH ≥ 2.5 μ U/mL, they were additionally sub-classified into three groups (model 2): TSH 2.50–4.94 μ U/mL, TSH 4.95–9.99 μ U/mL and TSH ≥ 10 μ U/mL. Multivariate logistic regression analyses were used in several models adjusted for potential confounding factors. The corresponding odds ratio (OR) and their 95% CI were obtained. Statistical tests were performed with bilateral contrasts and statistical significance of $p < 0.05$. The analyses were carried out with the R package version 4.0.2 (R development Core Team, GNU, GPL) and Rstudio version 1.2.5019 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

3. Results

3.1. Basal Characteristics

Of the 2452 subjects included in this study, 61% were female, 94% Caucasian, and they had a mean age of 54 ± 12 years. The prevalence of the different metabolic factors in the global sample were the following: T2DM 10%, HBP 26%, hypercholesterolemia 38%, obesity 31%, hypertriglyceridemia 11% and abdominal obesity 47%. In addition, 27% of the subjects presented diagnostic criteria for MetS. Hypertransaminasemia affected 13% of the sample and NAFLD was found in 35% of the cases.

The individuals were classified according to TSH levels into two groups (model 1): 66% with TSH < 2.5 μ U/mL ($n = 1619$) and 44% with TSH ≥ 2.5 μ U/mL ($n = 833$). Additionally, subjects with TSH ≥ 2.5 μ U/mL were stratified in (model 2): 86% with TSH 2.50–4.94 μ U/mL ($n = 718$); 12% with TSH 4.95–9.99 μ U/mL ($n = 96$) and 2% with TSH ≥ 10 μ U/mL ($n = 19$).

The baseline characteristics of the study subjects are shown in Table 1. Obesity, both global and abdominal, hypercholesterolemia, atherogenic dyslipidemia, MetS, and hypertransaminasemia were significantly more prevalent in the group with TSH ≥ 2.5 μ U/mL compared to the control group. Likewise, in these subjects higher levels of BMI, WC, total cholesterol, TG, ALT, AST, and ALP were observed. Similar findings were observed in the stratification of the subjects with TSH ≥ 2.5 μ U/mL in model 2. Furthermore, in the group with TSH ≥ 10 μ U/mL, a higher prevalence of T2DM was found compared to the control group (16% vs. 9.8%) and higher LDL levels ($p < 0.001$). However, although the prevalence of MetS in subjects with TSH ≥ 10 μ U/mL was higher (32% vs. 25%), it was not significant.

Table 1. Basal characteristics of the subjects according to TSH levels (μ U/mL).

	TSH < 2.5 ($n = 1619$)	TSH ≥ 2.5 ($n = 833$)	<i>p</i> -Value	TSH ≥ 2.5			<i>p</i> -Value *
				TSH 2.50–4.94 ($n = 718$)	TSH 4.95–9.99 ($n = 96$)	TSH ≥ 10 ($n = 19$)	
Age (years)	54 \pm 12	55 \pm 12	0.013	55 \pm 12	56 \pm 11	52 \pm 9	0.042
Female	909 (56%)	592 (71%)	<0.001	503 (70%)	76 (79%)	13 (68%)	<0.001
Disease history							
T2DM	158 (9.8%)	95 (11%)	0.205	88 (12%)	4 (4.2%)	3 (16%)	0.046
HBP	421 (26%)	221 (27%)	0.779	201 (28%)	15 (16%)	5 (26%)	0.079
Hypercholesterolemia	599 (37%)	344 (41%)	0.038	299 (42%)	36 (38%)	9 (47%)	0.157
Hypertriglyceridemia	163 (10%)	101 (12%)	0.120	88 (12%)	12 (13%)	1 (5.3%)	0.337
Atherogenic dyslipidemia	139 (9.0%)	107 (13%)	0.001	90 (13%)	14 (15%)	3 (16%)	0.009
Global obesity (BMI ≥ 30)	454 (28%)	294 (35%)	<0.001	250 (35%)	34 (35%)	10 (53%)	0.007
Abdominal obesity	705 (44%)	436 (52%)	<0.001	370 (52%)	53 (55%)	13 (68%)	<0.001
MetS	405 (25%)	249 (30%)	0.010	216 (30%)	27 (28%)	6 (32%)	0.076
Physical examination							
BMI	28 \pm 5	29 \pm 5	<0.001	29 \pm 5	29 \pm 5	30 \pm 6	0.001
WC-Male (cm)	98 \pm 11	100 \pm 12	0.032	100 \pm 12	100 \pm 13	101 \pm 8	0.201
WC-Female (cm)	90 \pm 12	92 \pm 13	0.001	91 \pm 13	93 \pm 12	96 \pm 15	0.003
SBP (mmHg)	125 \pm 17	125 \pm 17	0.801	125 \pm 17	126 \pm 16	126 \pm 19	0.903
DBP (mmHg)	80 \pm 10	81 \pm 10	0.013	81 \pm 10	81 \pm 11	83 \pm 13	0.066
Blood analysis							
Platelets (10^9 /L)	244 \pm 59	246 \pm 60	0.471	245 \pm 61	253 \pm 60	251 \pm 47	0.527
ALT (U/L)	23 \pm 13	24 \pm 16	0.047	24 \pm 16	22 \pm 14	29 \pm 19	0.040
AST (U/L)	23 \pm 8	24 \pm 10	0.025	24 \pm 10	23 \pm 8	25 \pm 8	0.058
ALT and/or AST > 35 (U/L)	189 (12%)	122 (15%)	0.036	107 (15%)	10 (10%)	5 (26%)	0.040

Table 1. Cont.

	TSH < 2.5 (n = 1619)	TSH ≥ 2.5 (n = 833)	p-Value	TSH ≥ 2.5			p-Value *
				TSH 2.50–4.94 (n = 718)	TSH 4.95–9.99 (n = 96)	TSH ≥ 10 (n = 19)	
GGT (U/L)	30 ± 26	31 ± 32	0.172	32 ± 32	27 ± 25	36 ± 40	0.233
ALP (U/L)	77 ± 24	79 ± 25	0.019	79 ± 25	83 ± 24	89 ± 15	0.008
Ferritin (ng/mL)	115 ± 114	105 ± 110	0.045	106 ± 110	104 ± 114	82 ± 63	0.181
Glycemia (mg/dL)	100 ± 24	101 ± 28	0.181	101 ± 28	100 ± 32	96 ± 21	0.418
HbA1c (%)	5.7 ± 0.7	5.7 ± 0.7	0.199	5.7 ± 0.7	5.7 ± 0.8	5.6 ± 0.3	0.479
Total cholesterol (mg/dL)	210 ± 39	216 ± 38	<0.001	214 ± 39	225 ± 35	243 ± 37	<0.001
HDL (mg/dL)	55 ± 13	56 ± 13	0.018	56 ± 13	56 ± 12	53 ± 7	0.069
LDL (mg/dL)	133 ± 34	135 ± 34	0.176	133 ± 33	144 ± 32	161 ± 39	<0.001
TG (mg/dL)	115 ± 68	130 ± 78	<0.001	129 ± 77	133 ± 82	154 ± 58	<0.001

* p comparing four groups of TSH: < 2.5, 2.50–4.94, 4.95–9.99 and ≥ 10 µIU/mL. Note: The data are expressed in frequency (%) or mean (SD). MetS diagnosed by NCEP-ATPIII criteria. Abbreviations: TSH, thyroid stimulating hormone; T2DM, type 2-diabetes mellitus; HBP, high blood pressure; MetS, metabolic syndrome; BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, γ-glutamyltransferase; ALP, alkaline phosphatase; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HDL, high density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; TG, triglycerides.

3.2. Relationship between TSH and NAFLD

First, the relationship of TSH levels according to the presence of NAFLD was studied (Table 2). TSH levels were significantly higher in subjects with FLI ≥ 60 (2.9 vs. 2.3 µIU/mL). The prevalence of subjects with TSH ≥ 2.5 µIU/mL was higher in the presence of NAFLD compared to the group without NAFLD (39% vs. 31%; $p < 0.001$). The prevalence of TSH alteration, in the stratified groups of model 2, was also higher in the group with NAFLD ($p < 0.001$).

Table 2. TSH levels and prevalence of TSH alteration according to presence of NAFLD.

	FLI < 60 (n = 1589)	FLI ≥ 60 (n = 863)	p-Value
TSH level (µIU/mL)	2.3 ± 2.4	2.9 ± 6.2	<0.001
Groups TSH (n, %)			
TSH < 2.5 (µIU/mL)	1089 (69%)	530 (61%)	<0.001
TSH ≥ 2.5 (µIU/mL)	500 (31%)	333 (39%)	
TSH 2.50–4.94 (µIU/mL)	434 (27%)	284 (33%)	<0.001 *
TSH 4.95–9.99 (µIU/mL)	61 (3.8%)	35 (4.1%)	
TSH ≥ 10 (µIU/mL)	5 (0.3%)	14 (1.6%)	

* p trend, comparing four groups of TSH: < 2.5, 2.50–4.94, 4.95–9.99, ≥ 10 µIU/mL. Abbreviations: FLI, fatty liver index; TSH, thyroid stimulating hormone.

Furthermore, the prevalence of NAFLD was analyzed according to TSH levels (Figure 1). NAFLD affected 40% of the subjects with TSH ≥ 2.5 µIU/mL ($p = 0.001$). Moreover, NAFLD occurred more frequently when TSH levels were higher (73.7% in subjects with TSH ≥ 10 µIU/mL).

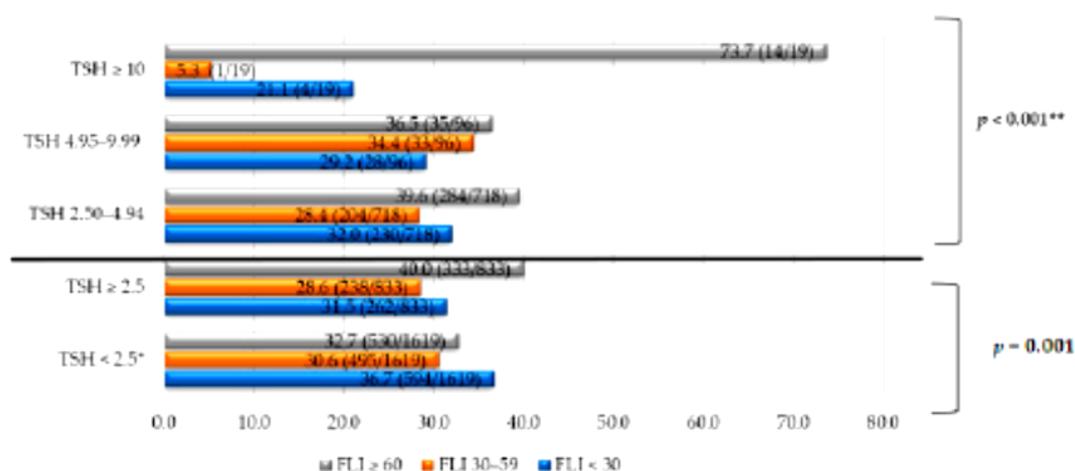


Figure 1. NAFLD prevalence according to TSH levels in different groups. Note: The data are expressed in %. * Comparison/control group. ** *p* trend, comparing four groups of TSH: < 2.5, 2.50–4.94, 4.95–9.99, ≥ 10 μ IU/mL. TSH units: μ IU/mL. Abbreviations: NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; TSH, thyroid stimulating hormone; FLI, fatty liver index.

In multivariate analyses, the risk of presenting NAFLD according to TSH levels ≥ 2.5 μ IU/mL, compared to the control group, was 1.5 times greater regardless of age, sex, alcohol consumption, obesity, cholesterol, or MetS; and 1.33 times greater, regardless of the MetS parameters (Figure 2a).

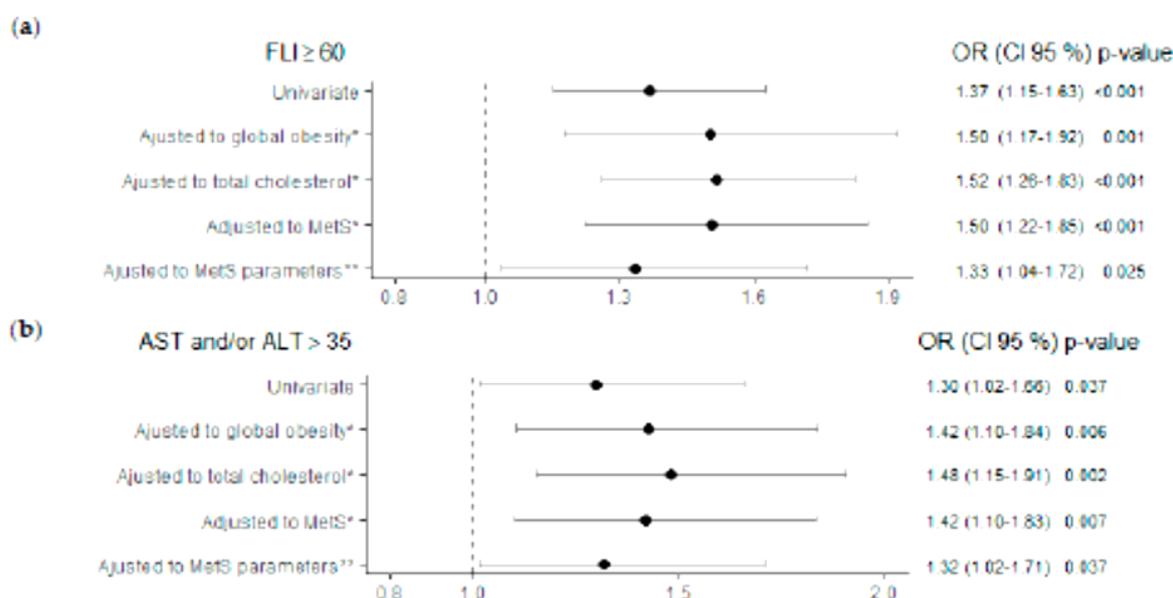


Figure 2. Risk of NAFLD (a) and hypertransaminasemia (b) according to TSH ≥ 2.5 (μ IU/mL) adjusted to different metabolic factors. Note: Control reference group for the analysis TSH < 2.5 (μ IU/mL). * All multivariate analyses were adjusted also for age, sex and alcohol consumption. ** MetS parameters: WC > 88W/102M cm; TG ≥ 150 mg/dL; HDL < 50 W/40 M mg/dL; BP $\geq 130/85$ mmHg; Glyc ≥ 100 mg/dL. Abbreviations: FLI, fatty liver index; MetS, metabolic syndrome; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TSH, thyroid stimulating hormone; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; WC, waist circumference; TG, triglycerides; HDL, high-density lipoprotein; BP, blood pressure; Glyc, glycemia.

To better explain these findings, the risk of NAFLD was analyzed in the different stratified TSH groups of model 2. Both the subjects with TSH 2.50–4.94 μ IU/mL and those

with TSH ≥ 10 $\mu\text{IU/mL}$ showed a significant increase in the risk of NAFLD of 1.31 and 8.22 times, respectively, in relation to the control group, independently of age, sex, alcohol consumption, and the different parameters of MetS (Table 3). In addition, an excess risk of FLI ≥ 60 with OR > 1 was also obtained in these two TSH groups, in the other multivariate analyses carried out in separate models and adjusted for global obesity, total cholesterol, and presence of MetS. Although the ORs for the TSH 4.95–9.99 $\mu\text{IU/mL}$ group were >1 , they did not reach statistical significance.

Table 3. Analysis of NAFLD risk according to TSH group. Four different multivariate logistic regression models, adjusting for obesity, cholesterol, MetS and MetS parameters.

		FLI ≥ 60
		OR (CI 95%) p-value
Univariate		
	TSH 2.50–4.94 ($\mu\text{IU/mL}$)	1.34 (1.12–1.61) 0.001
	TSH 4.95–9.99 ($\mu\text{IU/mL}$)	1.18 (0.77–1.81) 0.451
	TSH ≥ 10 ($\mu\text{IU/mL}$)	5.75 (2.06–16.06) < 0.001
Multivariate *		
<i>Adjusted to global obesity</i>		
	TSH 2.50–4.94 ($\mu\text{IU/mL}$)	1.46 (1.13–1.89) 0.004
	TSH 4.95–9.99 ($\mu\text{IU/mL}$)	1.28 (0.71–2.31) 0.410
	TSH ≥ 10 ($\mu\text{IU/mL}$)	8.71 (2.51–30.25) < 0.001
<i>Adjusted to total cholesterol</i>		
	TSH 2.50–4.94 ($\mu\text{IU/mL}$)	1.49 (1.23–1.81) < 0.001
	TSH 4.95–9.99 ($\mu\text{IU/mL}$)	1.29 (0.83–2.02) 0.262
	TSH ≥ 10 ($\mu\text{IU/mL}$)	6.75 (2.38–19.13) < 0.001
<i>Adjusted to MetS</i>		
	TSH 2.50–4.94 ($\mu\text{IU/mL}$)	1.45 (1.16–1.80) < 0.001
	TSH 4.95–9.99 ($\mu\text{IU/mL}$)	1.34 (0.82–2.19) 0.247
	TSH ≥ 10 ($\mu\text{IU/mL}$)	9.33 (3.11–27.97) < 0.001
<i>Adjusted to MetS parameters **</i>		
	TSH 2.50–4.94 ($\mu\text{IU/mL}$)	1.31 (1.00–1.71) 0.046
	TSH 4.95–9.99 ($\mu\text{IU/mL}$)	1.14 (0.63–2.06) 0.655
	TSH ≥ 10 ($\mu\text{IU/mL}$)	8.22 (1.77–38.04) 0.007

Note: Control reference group for the analysis TSH < 2.5 ($\mu\text{IU/mL}$). * All multivariate analyses were adjusted also for age, sex and alcohol consumption. ** MetS parameters: WC > 88 W/102 M cm; TG ≥ 150 mg/dL; HDL < 50 W/40 M mg/dL; BP $\geq 130/85$ mmHg; Glyc ≥ 100 mg/dL. Abbreviations: MetS, metabolic syndrome; FLI, fatty liver index; TSH, thyroid stimulating hormone; WC, waist circumference; TG, triglycerides; HDL, high-density lipoprotein; BP, blood pressure; Glyc, glycemia.

3.3. Relationship between TSH and Hypertransaminasemia

The prevalence of hypertransaminasemia (ALT and/or AST > 35 U/L) increased from 12%, in subjects with TSH < 2.5 $\mu\text{IU/mL}$, to 15% in subjects with TSH ≥ 2.5 $\mu\text{IU/mL}$ or 26% when TSH ≥ 10 $\mu\text{IU/mL}$, in a significant way ($p = 0.036$ and $p = 0.040$, respectively). ALT and ALP values underwent a dose-dependent increase in relation to TSH levels (Table 1).

The risk of presenting hypertransaminasemia when TSH ≥ 2.5 $\mu\text{IU/mL}$ was higher compared to the control group, and independent of age, sex, obesity, cholesterol, MetS, or MetS parameters (Figure 2b). In the multivariate analyses of model 2, the subjects with TSH 2.50–4.94 $\mu\text{IU/mL}$ presented an increased risk of hypertransaminasemia of 1.34 times, compared to the control group, independently of the different parameters of MetS ($p = 0.035$). Furthermore, the risk of ALT and/or AST > 35 U/L in subjects with TSH ≥ 10 $\mu\text{IU/mL}$ was 2.24 times higher compared to the TSH < 2.5 $\mu\text{IU/mL}$ group, although these results were not significant (Table 4).

Table 4. Analysis between TSH group and risk of hypertransaminasemia.

	ALT and/or AST > 35 U/L
	OR (CI 95%) p-value
Univariate	
TSH 2.50–4.94 (μIU/mL)	1.33 (1.03–1.71) 0.031
TSH 4.95–9.99 (μIU/mL)	0.88 (0.45–1.72) 0.709
TSH ≥ 10 (μIU/mL)	2.70 (0.96–7.59) 0.059
Multivariate *	
TSH 2.50–4.94 (μIU/mL)	1.34 (1.02–1.75) 0.035
TSH 4.95–9.99 (μIU/mL)	0.98 (0.49–1.97) 0.962
TSH ≥ 10 (μIU/mL)	2.24 (0.76–6.61) 0.145

Note: Control reference group for the analysis TSH < 2.5 (μIU/mL). * Adjusting for age, sex, alcohol consumption and different parameters of MetS (WC > 88 W/102 M cm; TG ≥ 150 mg/dL; HDL < 50 W/40 M mg/dL; BP ≥ 130/85 mmHg; Glyc ≥ 100 mg/dL). Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TSH, thyroid stimulating hormone; MetS, metabolic syndrome; WC, waist circumference; TG, triglycerides; HDL, high-density lipoprotein; BP, blood pressure; Glyc, glycaemia.

3.4. Association between TSH and Liver Fibrosis

LS values increased with TSH levels: from 4.8 ± 1.7 kPa in the group with TSH < 2.5 μIU/mL to 5.1 ± 2.7 kPa in subjects with TSH ≥ 2.5 μIU/mL (p = 0.003). A significant increase in LS was also observed in the group with TSH ≥ 10 μIU/mL (LS 5.3 ± 1.8 kPa, p = 0.017).

Regarding the prevalence of fibrosis, as seen in Figure 3, higher values are reached in all TSH groups compared to the control group. Some 7.1% and 4.3% of the subjects with TSH ≥ 2.5 μIU/mL obtained TE values ≥ 8.0 kPa and ≥ 9.2 kPa, respectively, higher than the control group. Furthermore, in subjects with TSH ≥ 10 μIU/mL, the prevalence of fibrosis was higher: Some 10.5% vs. 4.3% (control group) for TE values ≥ 8.0 kPa; and 5.3% vs. 2.0% (control group) for TE values ≥ 9.2 kPa. All of these findings were statistically significant.

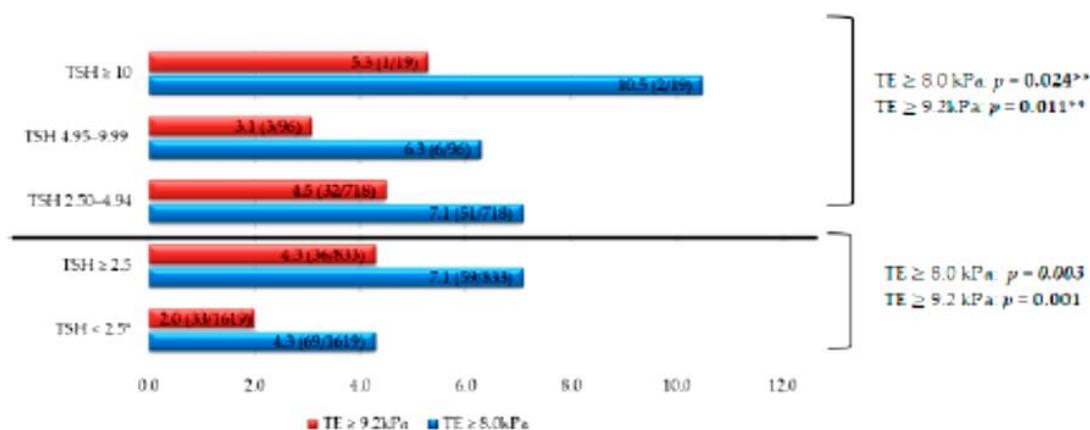


Figure 3. Liver fibrosis prevalence according to TSH levels in different groups. Note: The data are expressed in %. * Comparison/control group. ** p trend, comparing four groups of TSH: <2.5, 2.50–4.94, 4.95–9.99, ≥10 μIU/mL. TSH units: μIU/mL. Abbreviations: TE, transient elastography; TSH, thyroid stimulating hormone.

The risk of fibrosis, at both TE cut-off points, in subjects with TSH ≥ 2.5 μIU/mL was higher when compared to the group with TSH < 2.5 μIU/mL, regardless of age, sex, obesity, cholesterol, and MetS (Figure 4). Subjects with TSH ≥ 2.5 μIU/mL showed an increased risk of fibrosis of 1.67 (Figure 4a) and 2.17 times (Figure 4b) for the cut-off points TE ≥ 8.0 kPa and ≥ 9.2 kPa respectively and independent of the different parameters of MetS.

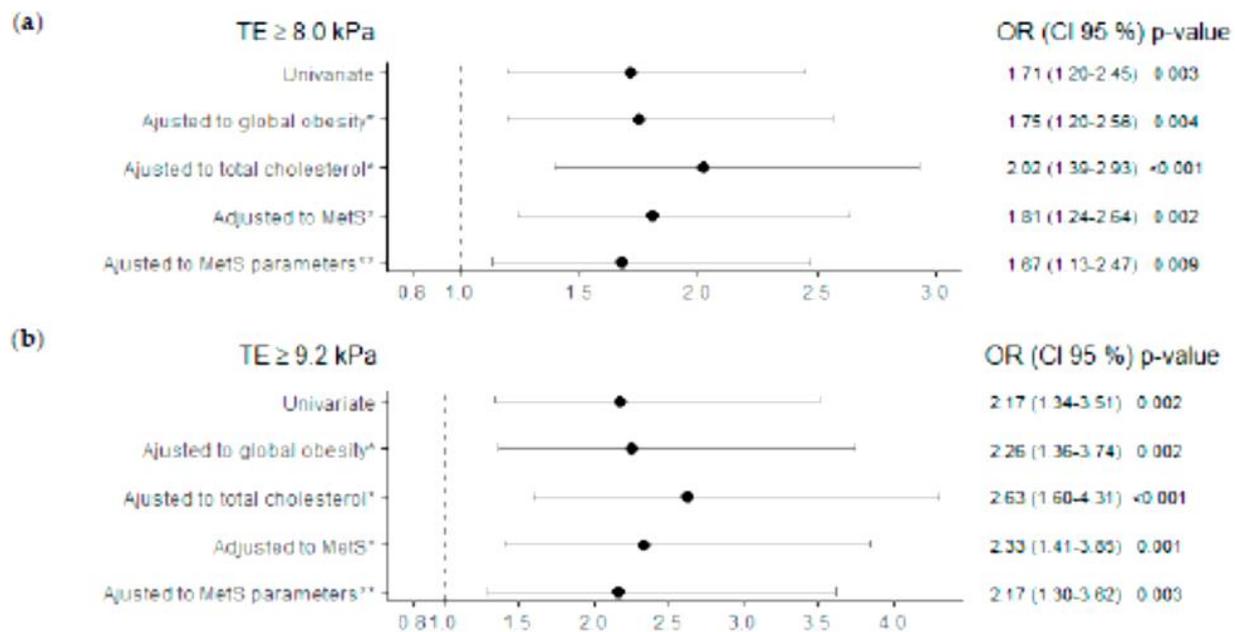


Figure 4. Liver fibrosis risk, using two transient elastography cut-offs, TE ≥ 8.0kPa in (a) and TE ≥ 9.2 kPa in (b), as dependent variables, in TSH group ≥ 2.5 (μIU/mL), adjusted to different metabolic factors. Note: Control reference group for the analysis TSH < 2.5 (μIU/mL). * All multivariate analyses were adjusted also for age, sex and alcohol consumption. ** MetS parameters: WC > 88 W/102 M cm; TG ≥ 150 mg/dL; HDL < 50 W/40 M mg/dL; BP ≥ 130/85 mmHg; Glyc ≥ 100 mg/dL. Abbreviations: MetS, metabolic syndrome; TE, transient elastography; TSH, thyroid stimulating hormone; WC, waist circumference; TG, triglycerides; HDL, high-density lipoprotein; BP, blood pressure; Glyc, glycemia.

Likewise, in the multivariate analyses carried out with the different TSH groups (model 2), an increased risk of fibrosis was determined, both in TE ≥ 8.0 kPa and ≥ 9.2 kPa, in subjects with TSH 2.50–4.94 μIU/mL, significantly and independently of all the confounding factors studied (Table 5). Although in the TSH groups with higher levels an increased risk of fibrosis was also observed for both cut-off points, these findings were not significant for the TSH 4.95–9.99 μIU/mL groups or for TSH ≥ 10 μIU/mL, with the exception of the analysis adjusted for total cholesterol.

Table 5. Analysis of liver fibrosis risk, using two elastography cut-offs as dependent variables, according to TSH group. Four different multivariate logistic regression models, adjusting for obesity, cholesterol, MetS and MetS parameters.

	TE ≥ 8.0 kPa	TE ≥ 9.2 kPa
	OR (CI 95%) p-value	OR (CI 95%) p-value
Univariate		
TSH 2.50–4.94 (μIU/mL)	1.72 (1.18–2.49) 0.004	2.24 (1.37–3.68) 0.001
TSH 4.95–9.99 (μIU/mL)	1.50 (0.63–3.54) 0.358	1.55 (0.47–5.15) 0.474
TSH ≥ 10 (μIU/mL)	2.64 (0.60–11.67) 0.200	2.67 (0.35–20.6) 0.346
Multivariate *		
<i>Adjusted to global obesity</i>		
TSH 2.50–4.94 (μIU/mL)	1.74 (1.17–2.58) 0.006	2.30 (1.37–3.87) 0.002
TSH 4.95–9.99 (μIU/mL)	1.72 (0.69–4.25) 0.243	1.82 (0.52–6.36) 0.346
TSH ≥ 10 (μIU/mL)	2.39 (0.50–11.37) 0.272	2.44 (0.29–20.27) 0.410

Table 5. Cont.

	TE \geq 8.0 kPa	TE \geq 9.2 kPa
<i>Adjusted to total cholesterol</i>		
TSH 2.50–4.94 (μ U/mL)	1.98 (1.34–2.90) < 0.001	2.64 (1.59–4.39) < 0.001
TSH 4.95–9.99 (μ U/mL)	2.00 (0.83–4.86) 0.124	2.15 (0.63–7.32) 0.222
TSH \geq 10 (μ U/mL)	5.01 (1.10–22.85) 0.037	5.44 (0.68–43.54) 0.111
<i>Adjusted to MetS</i>		
TSH 2.50–4.94 (μ U/mL)	1.76 (1.19–2.61) 0.005	2.32 (1.39–3.88) 0.001
TSH 4.95–9.99 (μ U/mL)	1.94 (0.79–4.75) 0.147	2.17 (0.63–7.51) 0.220
TSH \geq 10 (μ U/mL)	3.34 (0.71–15.78) 0.128	3.54 (0.43–29.37) 0.241
<i>Adjusted to MetS parameters**</i>		
TSH 2.50–4.94 (μ U/mL)	1.64 (1.10–2.46) 0.016	2.17 (1.28–3.68) 0.004
TSH 4.95–9.99 (μ U/mL)	1.78 (0.72–4.44) 0.213	2.00 (0.57–7.02) 0.277
TSH \geq 10 (μ U/mL)	2.46 (0.50–12.09) 0.269	2.66 (0.31–22.98) 0.375

Note: Control reference group for the analysis TSH < 2.5 (μ U/mL). * All multivariate analyses were adjusted also for age, sex and alcohol consumption. ** MetS parameters: WC > 88 W/102 M cm; TG \geq 150 mg/dL; HDL < 50 W/40 M mg/dL; BP \geq 130/85 mmHg; Glyc \geq 100 mg/dL. Abbreviations: MetS, metabolic syndrome; TE, transient elastography; TSH, thyroid stimulating hormone; WC, waist circumference; TG, triglycerides; HDL, high-density lipoprotein; BP, blood pressure; Glyc, glycaemia.

4. Discussion

The findings of this study demonstrate the association between TSH levels, NAFLD, and liver fibrosis. Specifically, those subjects with TSH levels \geq 2.5 μ U/mL have a significantly increased risk of presenting NAFLD and fibrosis independently of the different metabolic factors studied.

The relationship between thyroid function or TH and NAFLD was analyzed in several studies in the last decade. There are multiple differences in the methodology used to study both pathologies. Thus, there are studies that have used serological markers, such as FLI, for the diagnosis of NAFLD [21], while others have used abdominal ultrasound [13] or pathological criteria [22]. The most accepted upper limit of TSH to define normality of thyroid function is between 4 and 5 μ U/mL [23], although there are authors who differentiate subjects with an upper limit of normality of TSH < 2.5 μ U/mL as those with strictly normal thyroid function [24]. Other factors, such as race, the presence of antithyroid antibodies, or the percentage of patients undergoing hormone replacement therapy, also influence the variability of the studies carried out.

Some studies have shown higher TSH levels [10] or a higher prevalence of hypothyroidism [25] in subjects with NAFLD. A study was recently published, with a large sample of subjects, which shows a higher incidence of hypothyroidism and autoimmune thyroiditis in the group with NAFLD, with a follow-up period of 10 years [26]. Other studies confirm an increased risk of presenting NAFLD based on TSH levels [27] or thyroid function [28]. Low T4 [29] or high T3 [30] levels have been correlated with liver steatosis. Furthermore, TSH levels have also been linked to NASH [31]. Likewise, there are studies that have demonstrated these associations independently of MetS [32] and, on the other hand, others that have not [33].

Furthermore, the relationship between TH and NAFLD has also been studied in specific subpopulations according to some metabolic conditioning factors. In the morbidly obese population, an increased risk of NAFLD, defined by serological markers, has been found in subjects with higher TSH and T3 values [34]. Higher TSH levels, lower T4 levels and a higher prevalence of positivity of anti-thyroid peroxidase antibodies were found in patients where T2DM and NAFLD coexist, compared to those without NAFLD [35]. In another similar study, carried out in a diabetic and euthyroid population, it was shown that subjects with higher levels of T3 and TSH had a higher risk of presenting NAFLD, with ORs of 3.02 and 1.58, respectively [36].

The meta-analyses available to date show some different results. In one by Guo et al., where 26 studies were included, the subjects with NAFLD/NASH reached significantly

higher levels of TSH in relation to the control group. In addition, a 1.6 times increased risk of NAFLD was also demonstrated in hypothyroid subjects [37]. Along the same lines, Mantovani et al. demonstrated the association between hypothyroidism and NAFLD independently of age, sex, BMI, and other metabolic factors studied, in a study involving 44,140 individuals [38]. He et al. also found an increased risk of NAFLD of 1.81 and 1.63 times in subjects with overt and subclinical hypothyroidism, respectively [39]. In contrast, the study by Jaruvongyanich et al. did not demonstrate a relationship between thyroid hormones (TSH, T4, T3) and NAFLD, nor with hypothyroidism [40]. The findings of our study are in line with the above. On the one hand, we found a correlation between NAFLD and TSH levels; on the other hand, a higher prevalence of NAFLD in subjects with higher TSH and lastly, an increased risk of NAFLD of 1.5 times in subjects with TSH ≥ 2.5 μ IU/mL independently of MetS. This last finding is of interest because it shows a higher risk of NAFLD in patients with TSH levels that are within normal parameters.

Although there is still some controversy in the relationship between TH and NAFLD, it is plausible to think that both entities are linked, either by a direct effect of TH or by an effect mediated by the components of MetS. A low thyroid function is associated with increases in cholesterol and TG levels, and with greater weight gain, which in turn are risk factors for the development of NAFLD [41]. We have demonstrated these same findings in our study. At the pathophysiological level, THs participate in intrahepatic lipolysis, through the activation of autophagy, and the beta oxidation of fatty acids [42], but when there is a low thyroid function, the activity of hepatic lipases decreases which entails accumulation of TG in hepatocytes [43]. Furthermore, it has been shown that, in hypothyroid subjects, adipocytokine levels are altered [44], which can contribute to liver inflammation processes. THs have also been linked to the regulation of micro-RNAs [45] and to some genetic polymorphisms related to NAFLD. For example, a recent study has shown that there is a significant association between euthyroid subjects with high-normal TSH (2.5 to 5.3 μ IU/mL) and NASH, when they carry the risk of allele of PNPLA3 G [46].

THs have been correlated with moderate elevations in transaminase levels. In an observational study in our setting, where 10,116 subjects were included, it was found that the alteration in AST levels affected subjects with TSH ≥ 10 μ IU/mL more frequently and significantly; it was also more prevalent in subjects with low T4 levels [41]. Along the same lines, Chung et al. demonstrated the association between alteration of ALT > 33/25 (men/women) and thyroid function, affecting 20.1% of subjects with subclinical hypothyroidism and 25.9% in clinical hypothyroidism [10]. Furthermore, ALT levels have also been linked to MetS [47]. Similarly, our study found a 1.32 times increased risk of having hypertransaminasemia in subjects with TSH ≥ 2.5 μ IU/mL, regardless of MetS parameters. Although hypertransaminasemia is not a good predictive marker of NAFLD, since there may be steatosis with normal liver function, we believe that the relationship found between TH and hypertransaminasemia is due to the association with NAFLD.

Moreover, the role of TH in liver fibrosis has also been discussed. At the pathophysiological level, it is speculated that TH may be involved in the activation of stellate liver cells, a crucial step in the development of liver fibrosis [48]. In the same way as the studies that relate thyroid function and NAFLD, in this case, the methods used for the diagnosis of liver fibrosis are also different. While some authors use serological markers [34,49], others use TE [50] or liver biopsy [51]. In our case, we used TE, which has a high sensitivity and specificity and is the usual screening method in our setting. The findings that we encountered are similar to those present in the literature. Bano et al. found that higher TSH levels were associated with a 1.49 times increased risk of liver fibrosis, using TE values ≥ 8.0 kPa as the cut-off point [50]. Kim et al. also found a relationship between low thyroid function and liver fibrosis, using serological markers [49]. In another recent study, low-normal thyroid function was associated with TE values ≥ 8.0 kPa and ≥ 9.2 kPa, in euthyroid subjects, dependent on other metabolic factors [52]. Along the same lines, in a recently published meta-analysis, hypothyroidism, both sub-clinical and overt, was associated with an increased risk of liver fibrosis with OR > 2 [53]. In our study, we found

an independent relationship of MetS parameters between subjects with TSH ≥ 2.5 μ IU/mL and liver fibrosis. Still, these findings need to be confirmed in prospective studies.

Based on this evidence, in recent years it has been proposed to consider TH or the thyroid hormone receptor (THR) as therapeutic targets for NAFLD. In a population study with dyslipidemia and sub-clinical hypothyroidism, the use of low doses of levothyroxine decreased the prevalence of NAFLD [54]. In another, a 12% reduction in intrahepatic lipids was demonstrated in subjects with NAFLD and T2DM when using levothyroxine [55]. Treatments with agonists of THR- β , which is the main receptor for TH in the liver, have also been tried to reduce cholesterol levels [56] or for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis [57]. Even so, no treatment has yet been approved for NAFLD and non-pharmacological measures aimed at controlling metabolic factors continue to be the gold standard in the treatment of these patients.

Finally, this study has some limitations. The gold standard method for the diagnosis of NAFLD and liver fibrosis is liver biopsy, but as it is an invasive test, it is not performed in routine clinical practice [4]. In this specific case, validated serological markers have been used for the diagnosis of NAFLD and liver stiffness measurements using transient liver elastography for the diagnosis of fibrosis. Furthermore, the recommended probe to measure liver stiffness in obese subjects is the XL, but in our study all the examinations were performed with the M probe as it was the only probe available. Due to the design of the reference cohort used, we do not know the percentage of subjects who were being treated with hormone replacement therapy, and we do not have information on T4 or T3 levels, the presence of antithyroid antibodies or the previous diagnosis of thyroid cancer. Finally, the cross-sectional design of this study does not allow for determining causal relationships.

5. Conclusions

In conclusion, the findings of this study demonstrate that TSH levels ≥ 2.5 μ IU/mL are associated with a higher risk of NAFLD and liver fibrosis in the general population, independently of the MetS parameters. Furthermore, individuals with TSH ≥ 10 μ IU/mL have an additional increased risk of NAFLD. Although more prospective design studies are required, we propose the need for stricter control of TSH levels in those subjects with coexisting metabolic risk factors for developing NAFLD and liver fibrosis.

Author Contributions: Conceptualization, A.M.-E. and L.C.; methodology, A.M.-E., G.P. and L.C.; validation, A.M.-E., G.P., P.T.-M. and L.C.; investigation, A.M.-E., L.R., L.A. and C.E.-M.; supervision, A.M.-E., L.R., L.A. and C.E.-M.; formal analysis and data curation, G.P. and A.C.-G.; writing—original draft preparation, A.M.-E.; writing—review and editing, A.M.-E. and L.C.; funding acquisition, P.T.-M. and L.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study is part of the project “High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study” and obtained funding from the Carlos III Institute of Health, Ministry of Economy and Competitiveness (Spain), awarded on the 2011 call under the Health Strategy Action 2013–2016, within the National Research Program oriented to Societal Challenges, with reference PI11/0267 (PI Llorenç Caballería). Alba Martínez-Escudé received a predoctoral and research grant from IDIAP Jordi Gol 2017 and 2020.

Institutional Review Board Statement: The protocol was approved by the Ethics Committee of IDIAP Jordi Gol Institute with reference P11/58. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and the data were treated according to the state data protection law.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data sharing not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Bellentani, S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* **2017**, *37* (Suppl. S1), 81–84. [CrossRef] [PubMed]
2. Younossi, Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease—A global public health perspective. *J. Hepatol.* **2019**, *70*, 531–544. [CrossRef]
3. Eslam, M.; Newsome, P.N.; Sarin, S.K.; Anstee, Q.M.; Targher, G.; Romero-Gomez, M.; Zelber-Sagi, S.; Wong, V.W.-S.; Dufour, J.-F.; Schattenberg, J.M.; et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol.* **2020**, *73*, 202–209. [CrossRef]
4. Chalasani, N.; Younossi, Z.; Lavine, J.E.; Charlton, M.; Cusi, K.; Rinella, M.; Harrison, S.A.; Brunt, E.M.; Sanyal, A.J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **2018**, *67*, 328–357. [CrossRef]
5. Brunt, E.M.; Kleiner, D.E.; Carpenter, D.H.; Rinella, M.; Harrison, S.A.; Loomba, R.; Younossi, Z.; Neuschwander-Tetri, B.A.; Sanyal, A.J.; the American Association for the Study of Liver Diseases NASH Task Force. NAFLD: Reporting Histologic Findings in Clinical Practice. *Hepatology* **2021**, *73*, 2028–2038. [CrossRef] [PubMed]
6. Diehl, A.M.; Day, C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 2063–2072. [CrossRef] [PubMed]
7. Rosato, V.; Masarone, M.; Dallio, M.; Federico, A.; Aglitti, A.; Persico, M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 3415. [CrossRef]
8. Tanase, D.M.; Gosav, E.M.; Neculae, E.; Costea, C.F.; Ciocoiu, M.; Hurjui, L.L.; Tarniceriu, C.C.; Floria, M. Hypothyroidism-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease (HIN): Mechanisms and Emerging Therapeutic Options. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 5927. [CrossRef]
9. Pagadala, M.R.; Zein, C.O.; Dasarathy, S.; Yerian, L.M.; Lopez, R.; McCullough, A.J. Prevalence of Hypothyroidism in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig. Dis. Sci.* **2012**, *57*, 528–534. [CrossRef]
10. Chung, G.E.; Kim, D.; Kim, W.; Yim, J.Y.; Park, M.J.; Kim, Y.J.; Yoon, J.-H.; Lee, H.-S. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J. Hepatol.* **2012**, *57*, 150–156. [CrossRef] [PubMed]
11. Gu, Y.; Wu, X.; Zhang, Q.; Liu, L.; Meng, G.; Wu, H.; Zhang, S.; Wang, Y.; Zhang, T.; Wang, X.; et al. High-Normal Thyroid Function Predicts Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Middle-Aged and Older Euthyroid Subjects. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2021**, glab037. [CrossRef]
12. Zhang, X.; Zhang, J.; Dai, Y.; Qin, J. Serum Thyroid Hormones Levels are Significantly Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Chinese Population. *Clin. Lab.* **2020**, *66*. [CrossRef]
13. Eshraghian, A.; Dabbaghmanesh, M.H.; Eshraghian, H.; Fattahi, M.R.; Omrani, G.R. Nonalcoholic fatty liver disease in a cluster of Iranian population: Thyroid status and metabolic risk factors. *Arch. Iran. Med.* **2013**, *16*, 584–589.
14. Lee, K.W.; Bang, K.B.; Rhee, E.J.; Kwon, H.J.; Lee, M.Y.; Cho, Y.K. Impact of hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: A 4-year retrospective cohort study. *Clin. Mol. Hepatol.* **2015**, *21*, 372–378. [CrossRef]
15. Caballería, L.; Pera, G.; Arteaga, I.; Rodríguez, L.; Alumà, A.; Morillas, R.M.; de la Ossa, N.; Díaz, A.; Expósito, C.; Miranda, D.; et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *16*, 1138–1145.e5. [CrossRef]
16. Ascaso, J.F.; Millán, J.; Hernández-Mijares, A.; Blasco, M.; Brea, A.; Díaz, A.; Pedro-Botet, J.; Pintó, X. Dislipidemia aterogénica 2019. Consensus document of the Atherogenic Dyslipidaemia Group of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Clin. Investig. Arterioscler.* **2020**, *32*, 120–125. [CrossRef]
17. Julián, M.T.; Pera, G.; Soldevila, B.; Caballería, L.; Julve, J.; Puig-Jové, C.; Morillas, R.; Torán, P.; Expósito, C.; Puig-Domingo, M.; et al. Atherogenic dyslipidemia, but not hyperglycemia, is an independent factor associated with liver fibrosis in subjects with type 2 diabetes and NAFLD: A population-based study. *End. J. Endocrinol.* **2021**, *184*, 587–596. [CrossRef]
18. 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*, 3143–3421. [CrossRef]
19. Bedogni, G.; Bellentani, S.; Miglioli, L.; Masutti, F.; Passalacqua, M.; Castiglione, A.; Tiribelli, C. The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* **2006**, *6*, 33. [CrossRef]
20. Castera, L.; Friedrich-Rust, M.; Loomba, R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* **2019**, *156*, 1264–1281.e4. [CrossRef]
21. Berg, E.H.V.D.; van Tienhoven-Wind, L.J.; Amini, M.; Schreuder, T.C.; Faber, K.N.; Blokzijl, H.; Dullaart, R.P. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: The Lifelines Cohort Study. *Metabolism* **2017**, *67*, 62–71. [CrossRef] [PubMed]
22. Carulli, L.; Balkestri, S.; Lonardo, A.; Lami, F.; Violi, E.; Losi, L.; Bonilauri, L.; Verrone, A.M.; Odoardi, M.R.; Scaglioni, F.; et al. Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-though-normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels? *Intern. Emerg. Med.* **2011**, *8*, 297–305. [CrossRef] [PubMed]
23. Feldt-Rasmussen, U.; Klose, M. Clinical Strategies in the Testing of Thyroid Function. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285558/> (accessed on 20 November 2020).

24. Baloch, Z.; Carayon, P.; Conte-Devolx, B.; Demers, L.M.; Feldt-Rasmussen, U.; Henry, J.-F.; LiVosli, A.V.; Niccoli-Sire, P.; John, R.; Ruf, J.; et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* **2003**, *13*, 3–126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Parikh, P.; Phadke, A.; Sawant, P. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease in patients attending a tertiary hospital in western India. *Indian J. Gastroenterol.* **2015**, *34*, 169–173. [[CrossRef](#)]
26. Loosen, S.H.; Demir, M.; Kostev, K.; Luedde, T.; Roderburg, C. Incidences of hypothyroidism and autoimmune thyroiditis are increased in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**. [[CrossRef](#)]
27. Tahara, K.; Akahane, T.; Namisaki, T.; Moriya, K.; Kawaratani, H.; Kaji, K.; Takaya, H.; Sawada, Y.; Shimoza, N.; Sato, S.; et al. Thyroid-stimulating hormone is an independent risk factor of non-alcoholic fatty liver disease. *JGH Open* **2019**, *4*, 400–404. [[CrossRef](#)]
28. Lee, J.; Ha, J.; Jo, K.; Lim, D.-J.; Lee, J.-M.; Chang, S.-A.; Kang, M.-I.; Cha, B.-Y.; Kim, M.-H. Male-specific association between subclinical hypothyroidism and the risk of non-alcoholic fatty liver disease estimated by hepatic steatosis index: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013 to 2015. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 15145. [[CrossRef](#)]
29. Tao, Y.; Gu, H.; Wu, J.; Sui, J. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Endocr. Res.* **2015**, *40*, 74–78. [[CrossRef](#)]
30. Liu, G.; Zheng, X.; Guan, L.; Jiang, Z.; Lin, H.; Jiang, Q.; Zhang, N.; Zhang, Y.; Zhang, X.; Yu, C.; et al. Free triiodothyronine levels are positively associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid middle-aged subjects. *Endocr. Res.* **2014**, *40*, 188–193. [[CrossRef](#)]
31. Liu, L.; Li, P.; Mi, Y.; Liu, Y.; Liu, Y.; Zhang, P. Thyroid-stimulating hormone is associated with nonalcoholic steatohepatitis in patients with chronic hepatitis B. *Medicine* **2019**, *98*, e17945. [[CrossRef](#)]
32. Grewal, H.; Joshi, S.; Sharma, R.; Mittal, P.; Goel, A. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with hypothyroidism presenting at a rural tertiary care centre in north India. *Trop. Doct.* **2021**, *51*, 181–184. [[CrossRef](#)]
33. Janovsky, C.C.P.S.; Cesena, F.H.; Valente, V.A.T.; Conceição, R.D.D.O.; Santos, R.D.; Bittencourt, M.S. Association between Thyroid-Stimulating Hormone Levels and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Not Independent from Metabolic Syndrome Criteria. *Eur. Thyroid J.* **2018**, *7*, 302–307. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Borges-Canha, M.; Neves, J.S.; Mendonça, F.; Silva, M.M.; Costa, C.; Cabral, P.M.; Guerreiro, V.; Lourenço, R.; Meira, P.; Salazar, D.; et al. Thyroid Function and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Morbid Obesity. *Front. Endocrinol.* **2020**, *11*, 572128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Wang, C.; Niu, Q.; Lv, H.; Li, Q.; Ma, Y.; Tan, J.; Liu, C. Elevated TPOAb is a Strong Predictor of Autoimmune Development in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* **2020**, *13*, 4369–4378. [[CrossRef](#)]
36. Huang, B.; Yang, S.; Ye, S. Association between Thyroid Function and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Type 2 Diabetes Patients. *J. Diabetes Res.* **2020**, *2020*, 6538208. [[CrossRef](#)]
37. Guo, Z.; Li, M.; Han, B.; Qi, X. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Dig. Liver Dis.* **2018**, *50*, 1153–1162. [[CrossRef](#)]
38. Mantovani, A.; Nascimbeni, F.; Lonardo, A.; Zoppini, G.; Bonora, E.; Mantzoros, C.S.; Targher, G. Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* **2018**, *28*, 1270–1284. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. He, W.; An, X.; Li, L.; Shao, X.; Li, Q.; Yao, Q.; Zhang, J.-A. Relationship between Hypothyroidism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front. Endocrinol.* **2017**, *8*, 335. [[CrossRef](#)]
40. Jaruvongvanich, V.; Sanguankeo, A.; Upala, S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Not Associated with Thyroid Hormone Levels and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Thyroid J.* **2017**, *6*, 208–215. [[CrossRef](#)]
41. Martínez Escudé, A.; Pera, G.; Arteaga, I.; Expósito, C.; Rodríguez, L.; Torán, P.; Caballero, L. Relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease in the Spanish population. *Med. Clin.* **2020**, *154*, 1–6. [[CrossRef](#)]
42. Sinha, R.A.; You, S.-H.; Zhou, J.; Siddique, M.M.; Bay, B.-H.; Zhu, X.; Privalsky, M.L.; Cheng, S.-Y.; Stevens, R.D.; Summers, S.A.; et al. Thyroid hormone stimulates hepatic lipid catabolism via activation of autophagy. *J. Clin. Invest.* **2012**, *122*, 2428–2438. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Fuchs, C.; Claudel, T.; Trauner, M. Role of metabolic lipases and lipolytic metabolites in the pathogenesis of NAFLD. *Trends Endocrinol. Metab.* **2014**, *25*, 576–585. [[CrossRef](#)]
44. Lonardo, A.; Mantovani, A.; Lugari, S.; Targher, G. NAFLD in Some Common Endocrine Diseases: Prevalence, Pathophysiology, and Principles of Diagnosis and Management. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 2841. [[CrossRef](#)]
45. Singh, B.K.; Sinha, R.A.; Yen, P.M. Novel Transcriptional Mechanisms for Regulating Metabolism by Thyroid Hormone. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 3284. [[CrossRef](#)]
46. Hu, D.-S.; Zhu, S.-H.; Liu, W.-Y.; Pan, X.-Y.; Zhu, P.-W.; Li, Y.-Y.; Zheng, L.K.; Ma, H.-L.; You, J.; Targher, G.; et al. PNPLA3 polymorphism influences the association between high-normal TSH level and NASH in euthyroid adults with biopsy-proven NAFLD. *Diabetes Metab.* **2020**, *46*, 496–503. [[CrossRef](#)]
47. Dullaart, R.P.; Berg, E.H.V.D.; Van Der Klauw, M.M.; Blokzijl, H. Low normal thyroid function attenuates serum alanine aminotransferase elevations in the context of metabolic syndrome and insulin resistance in white people. *Clin. Biochem.* **2014**, *47*, 1028–1032. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

48. Gionfra, E.; De Vito, P.; Pallottini, V.; Lin, H.-Y.; Davis, P.J.; Pedersen, J.Z.; Incerpi, S. The Role of Thyroid Hormones in Hepatocyte Proliferation and Liver Cancer. *Front. Endocrinol.* **2019**, *10*, 532. [[CrossRef](#)]
49. Kim, D.; Yoo, E.R.; Li, A.; Fernandes, C.; Tighe, S.; Cholankeril, G.; Hameed, B.; Ahmed, A. Low-Normal Thyroid Function Is Associated With Advanced Fibrosis Among Adults in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *17*, 2379–2381. [[CrossRef](#)]
50. Bano, A.; Chaker, L.; Plompen, E.P.C.; Hofman, A.; Dehghan, A.; Franco, O.H.; Janssen, H.L.A.; Murad, S.D.; Peeters, R.P. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 3204–3211. [[CrossRef](#)]
51. D'Ambrosio, R.; Campi, I.; Maggioni, M.; Perbellini, R.; Giammona, E.; Stucchi, R.; Borghi, M.; Degasperis, E.; De Silvestri, A.; Persani, L.; et al. The relationship between liver histology and thyroid function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0249614. [[CrossRef](#)]
52. Martínez-Escudé, A.; Pera, G.; Rodríguez, L.; Arteaga, I.; Expósito-Martínez, C.; Torán-Monserrat, P.; Caballería, L. Risk of Liver Fibrosis According to TSH Levels in Euthyroid Subjects. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1350. [[CrossRef](#)]
53. Bano, A.; Chaker, L.; Muka, T.; Mattace-Raso, F.U.S.; Bally, L.; Franco, O.H.; Peeters, R.P.; Razvi, S. Thyroid Function and the Risk of Fibrosis of the Liver, Heart, and Lung in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* **2020**, *30*, 806–820. [[CrossRef](#)]
54. Liu, L.; Yu, Y.; Zhao, M.; Zheng, D.; Zhang, X.; Guan, Q.; Xu, C.; Gao, L.; Zhao, J.; Zhang, H. Benefits of Levothyroxine Replacement Therapy on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Subclinical Hypothyroidism Patients. *Int. J. Endocrinol.* **2017**, *2017*, 5753039. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Bruinstroop, E.; Dalan, R.; Cao, Y.; Bee, Y.M.; Chandran, K.; Cho, L.W.; Soh, S.B.; Teo, E.K.; Toh, S.-A.; Leow, M.K.S.; et al. Low-Dose Levothyroxine Reduces Intrahepatic Lipid Content in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and NAFLD. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2018**, *103*, 2698–2706. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Ladenson, P.W.; Kristensen, J.D.; Ridgway, E.C.; Olsson, A.G.; Carlsson, B.; Klein, I.; Baxter, J.D.; Angelin, B. Use of the Thyroid Hormone Analogue Eprotirome in Statin-Treated Dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 906–916. [[CrossRef](#)]
57. Harrison, A.S.; Bashir, M.R.; Guy, C.D.; Zhou, R.; Moylan, C.A.; Frias, J.P.; Alkhoury, N.; Bansal, M.B.; Baum, S.; Neuschwander-Tetri, A.B.; et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* **2019**, *394*, 2012–2024. [[CrossRef](#)]

10. DISCUSIÓN

El **estudio I** analiza la relación entre el hipotiroidismo (clínico y subclínico) y el HGNA en una amplia muestra de sujetos ($n = 10.116$) procedentes de la población general. Se trata del primer estudio realizado en nuestro país sobre la relación entre ambas patologías. El **estudio II** pretende conocer la asociación entre la función tiroidea normal-baja, es decir, pacientes eutiroideos que presentan cifras de TSH en el rango superior de la normalidad, con la fibrosis hepática en una muestra de 1.600 sujetos procedentes de las consultas de AP. Existen pocos trabajos que analicen esta asociación, por lo que los resultados que se muestran tienen una cierta relevancia, siendo, además, el primer estudio europeo que analiza esta asociación. El último trabajo que forma parte de esta tesis es el **estudio III**, cuyo objetivo principal es conocer la relación entre los niveles de TSH, el HGNA y la fibrosis hepática en población general. Este último trabajo, permite profundizar en el conocimiento de la relación hígado-tiroides en la enfermedad por HGNA. Los hallazgos principales de los estudios se discuten a continuación:

10.1 Prevalencia hipotiroidismo o alteraciones de TSH en sujetos con HGNA

La prevalencia de hipotiroidismo global encontrada en la muestra del **estudio I** es del 9 % que concuerda con los datos de trabajos previos sobre esta disfunción tiroidea en población general. Sin embargo, no se hallaron diferencias en los pacientes con HGNA respecto a los sujetos sin HGNA en relación a la prevalencia de hipotiroidismo.

Estudios similares al presente tampoco demostraron una asociación entre el HGNA y el hipotiroidismo. Eshraghian et al. [170] encontraron una prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 7,08 % y manifiesto del 4,72 % en los pacientes con HGNA, sin diferencias significativas con el grupo sin HGNA. En este estudio, también se analizó la relación entre el hipertiroidismo o la positividad de los anticuerpos antitiroideos, sin encontrar una asociación con el HGNA. Finalmente, sugirieron que las alteraciones en los valores de TSH o HT en los sujetos con HGNA podían ser debidas al síndrome del eutiroideo enfermo. En la misma línea, Ittermann et al. [161] tampoco hallaron relación entre la

disfunción tiroidea y el HGNA. En ambos trabajos, se incluyen pacientes aparentemente sanos, se utiliza la ecografía abdominal para la detección de esteatosis y las alteraciones analíticas del perfil tiroideo para definir el hipotiroidismo, de forma similar a los trabajos de esta tesis.

Esto diverge de los resultados comunicados previamente por otros autores, como Parikh et al. [195], Liangpunsakul et al. [154] o Pagadala et al. [151], que describen prevalencias significativamente superiores de hipotiroidismo en sujetos con HGNA o EHNA, entre el 15-21,1 % (Tabla 11). Además, en el estudio de Pagadala et al. también se demuestra que la prevalencia de hipotiroidismo es superior en sujetos con EHNA en comparación con la esteatosis hepática simple, en contraposición de lo reportado previamente por Mazo et al. [153]. Otros autores han demostrado un incremento del riesgo de hipotiroidismo del 38 % en sujetos con HGNA [156].

Tabla 11. Prevalencia de hipotiroidismo en sujetos con HGNA.

	Diseño y muestra (n)	Grupos estudio vs control	Prevalencia hipotiroidismo en HGNA vs control
Martínez Escudé 2019	Transversal 10.116	HGNA vs no HGNA	9 vs 9 % p 0,631
Ludwig [196] 2015	Transversal 1.276	HGNA vs no HGNA	1,3 % No datos en grupo control
Parikh 2015	Transversal 800	HGNA vs no HGNA	16,8 vs 1,3 % p < 0,001
Eshraghian 2013	Transversal 832	HGNA vs no HGNA	Subclínico: 7,08 vs 6,09 % p 0,5 Manifiesto: 4,72 vs 4,95 % p 0,45
Pagadala 2012	Transversal 663	HGNA vs no HGNA	21,1 vs 9,5 % p < 0,001
Ittermann 2012	Transversal 3.661	HGNA vs no HGNA	No asociación entre hipotiroidismo y esteatosis hepática
Mazo 2011	Transversal 103	HGNA vs EHNA	15,5 % (15,2 % en HGNA vs 15,7 % en EHNA) No asociación entre hipotiroidismo y EHNA
Silveira [152] 2009	Transversal 243	HGNA vs CBP vs CE	20 % No diferencias entre grupos
Liangpunsakul 2003	Caso control 616	EHNA vs no EHNA	15 vs 7,2 % p < 0,001

Nota: Abreviaciones CBP = cirrosis biliar primaria; CE = colangitis esclerosante.

El rasgo en común entre estos estudios es que la edad media de los sujetos analizados está entre los 44-50 años, lo que supone una población más joven en relación a los de esta tesis. Además, los criterios empleados para definir el hipotiroidismo están basados en la historia clínica o el uso de tratamiento hormonal sustitutivo, a diferencia de los criterios empleados en esta tesis,

donde solamente se tienen en cuenta los pacientes con alteración en los valores de TSH y / o T4L. Por otra parte, el método diagnóstico para definir el HGNA en los 3 estudios descritos es la biopsia hepática, que es el mejor método para detectar esteatosis por infiltración grasa en más del 5 % de los hepatocitos. En cambio, en el **estudio I** se utiliza la ecografía abdominal, con las limitaciones que conlleva en el diagnóstico de estadios precoces de esteatosis hepática.

Existen pocos estudios sobre la incidencia de hipotiroidismo en pacientes con HGNA. Recientemente, se ha publicado un estudio de cohortes retrospectiva, que incluye 40.583 sujetos con un seguimiento medio de 10 años, donde se observa una mayor incidencia de hipotiroidismo en sujetos con HGNA, independientemente de la edad o el sexo. Además, también se demuestra mayor riesgo de tiroiditis autoinmune incidente, de 1,55 veces más, en sujetos con HGNA [197]. En este mismo sentido, otro estudio demostró que la prevalencia de positividad de anticuerpos anti-TPO en sujetos con DM2 fue superior en el HGNA respecto al grupo control [164]. En cambio, hay autores que no han demostrado esta asociación entre los anticuerpos anti-TPO y el riesgo de HGNA [173].

Con referencia a la cirrosis hepática, de cualquier causa, se ha evidenciado que la prevalencia de hipotiroidismo aumenta a medida que aumenta la gravedad de la cirrosis [198].

A pesar de que en el **estudio I** no se encontrara relación entre el HGNA y la prevalencia de hipotiroidismo, a fin de seguir investigando esta asociación, de acuerdo a los hallazgos de la literatura, se analizó la prevalencia de alteración de TSH en los sujetos con HGNA en el **estudio III**. Más de un tercio de los individuos con HGNA presentaron cifras de TSH $\geq 2,5$ μ UI/ml, siendo este resultado significativo. Además, la prevalencia de alteración de TSH ≥ 10 μ UI/ml fue mayor en presencia de HGNA en comparación con el grupo sin HGNA. En este mismo estudio, no se pudieron obtener datos sobre la relación con la función tiroidea, al no disponer de resultados de laboratorio sobre los niveles de T4L. No obstante, la asociación observada entre el HGNA y la frecuencia de valores altos de TSH, tanto dentro como fuera del rango eutiroidico, sugieren una posible relación con una función tiroidea baja.

10.2 Niveles de TSH o HT en sujetos con HGNA

Por otra parte, se han observado unos niveles de TSH significativamente superiores en los pacientes con HGNA tanto en el **estudio I** como en el **estudio III** de esta tesis.

Algunos autores han reportado hallazgos parecidos a los presentados [156], tanto en población eutiroidea [158,159,177,199] como en hipotiroidea [151]. En sujetos diabéticos con HGNA las cifras de TSH también fueron superiores respecto a los sujetos sin HGNA [164]. En un metaanálisis reciente donde que incluyó a 61.548 sujetos, hubo un aumento significativo en los valores de TSH en sujetos con HGNA en comparación con un grupo control, con una diferencia de medias ponderada de 0,105 (IC del 95 %: 0,012-0,197), concluyendo que esto podría ser un factor de riesgo para el desarrollo y la progresión del HGNA [165]. Incluso también se han encontrado niveles de TSH más altos en sujetos con EHNA en comparación con la esteatosis simple [157,200] o con controles sanos [201]. Otros investigadores solamente encontraron niveles más elevados TSH en mujeres con HGNA [202]. En contraste con los resultados expuestos, la asociación entre los niveles de TSH y el HGNA no ha sido demostrada en otros estudios [169,203].

En la Tabla 12 se muestra un resumen de los parámetros de función tiroidea en sujetos con HGNA. Si analizamos los trabajos donde se incluyen pacientes con hipotiroidismo, aquellos en donde no se encontraron niveles de TSH superiores [168,196] en sujetos con HGNA, fueron los que predominaba una población menor de 50 años del sexo masculino (más del 70 %). Estas características difieren de otros trabajos [151], donde el porcentaje de mujeres fue mayor y con una edad más avanzada, que a su vez son factores predisponentes para el desarrollo de hipotiroidismo.

Tabla 12. Parámetros de función tiroidea en HGNA

	Diseño y muestra (n)	HipoT en la muestra (%)	Niveles TSH (media) en HGNA vs control	Niveles T4 (media) en HGNA vs Control	Niveles T3 (media) en HGNA vs control
Martínez Escudé 2019	Transversal 10.116	9 %	2,3 vs 2,2 μ UI/mL p 0,001	(T4L) 1,10 vs 1,11 ng/dL p 0,169	No estudiado
Van den Berg 2016	Transversal 20.289	0 %	2,04 vs 2,01 μ UI/mL p 0,15 (ajustado a edad y sexo p 0,05)	(T4L) 1,197 vs 1,22 ng/dL p < 0,0001	(T3L) 5,3 vs 5,2 pmol/L p < 0,0001
Tao 2015	Transversal 739	0 %	1,96 vs 1,81 μ UI/mL p 0,01	(T4L) 1,311 vs 1,360 ng/dL p 0,01	(T3L) 4,86 vs 4,88 pmol/L p 0,19
Ludwig 2015	Transversal 1.276	4,1 %	1,8 vs 1,8 μ UI/mL p 0,638	(T4T) 6,465 vs 7,148 μ g/dL p 0,0004	(T3T) 1,6 vs 1,6 nmol/L p 0,329
Lee 2015	Cohorte retrospectiva 18.544	8 %	2,3 vs 2,3 μ UI/mL p 0,8	(T4L) 1,28 vs 1,26 ng/dL p 0,988	No estudiado
Pagadala 2012	Transversal 663	13,6 %	2,2 vs 1,7 μ UI/mL p 0,013	No estudiado	No estudiado

Nota: Se han aplicado factores de conversión para unificar las unidades de medida de los parámetros analíticos, dado que éstos se expresan de forma diferente en cada artículo. Para elaborar la tabla se han empleado las siguientes unidades: TSH en μ UI/mL, T4L en ng/dL, T4T en μ g/dL, T3L en pmol/L y T3T en nmol/L. Para realizar las conversiones ha empleado la calculadora <https://accessmedicina.mhmedical.com>. Abreviaciones: HipoT = hipotiroidismo.

Por otra parte, también se ha estudiado el papel de las HT en el HGNA. Los niveles bajos de T4L se han asociado con el HGNA en sujetos eutiroideos [158,160], en diabéticos [162,164] o en población general [161]. Otros autores han constatado cifras más elevadas de T3L en pacientes eutiroideos con HGNA [203] y una mayor relación T3L / T4L [159]. En un estudio realizado en pacientes cirróticos se encontró una asociación inversamente proporcional entre los niveles de T3L, T4L y la gravedad de la cirrosis, mediante los criterios de Child Pugh, sugiriendo que los niveles de HT se podrían utilizar como marcadores para indicar la gravedad de la cirrosis [198].

En cambio, en el metaanálisis de Jaruvongvanich et al. los pacientes con HGNA no mostraron diferencias significativas en cuanto a los niveles de T3L o T4L en comparación con el grupo control [169]. Así mismo, en el **estudio I** de esta tesis tampoco se demostró relación entre los niveles de T4L y el HGNA.

10.3 Prevalencia y riesgo de HGNA según la función tiroidea / niveles de HT

Los datos expuestos anteriormente sugieren, aunque con algunas diferencias, que los pacientes con HGNA pueden presentar alteraciones en los niveles de HT o función tiroidea. A continuación, el tema a tratar es si estas alteraciones en la función tiroidea o HT representan un factor de riesgo para desarrollar HGNA.

Actualmente, la prevalencia de HGNA descrita en sujetos con hipotiroidismo oscila entre 24-36,3 %, unos datos superiores a las prevalencias descritas en población eutiroidea [156,204]. En el **estudio I** de esta tesis, no se dispone de datos sobre la prevalencia de HGNA en el hipotiroidismo, aunque sí que se analizó en los estudios posteriores. En los sujetos eutiroideos con una función tiroidea normal-baja la prevalencia de HGNA fue del 44 %, mientras que en población general con TSH $\geq 2,5$ μ UI/mL fue del 40 %, ambas cifras superiores respecto al grupo control. Además, en el **estudio III** se demostró que la prevalencia de HGNA se incrementó significativamente a medida que aumentaron los niveles de TSH.

Por otra parte, en el **estudio I** se analizó el riesgo de presentar HGNA en sujetos con hipotiroidismo, ajustado a los diferentes parámetros del SM, sin encontrar ninguna asociación: OR 0,75 (IC 95 % 0,40-1,50). Esto difiere de otros resultados publicados, aunque también hay autores que tampoco han demostrado dicha asociación [170,168]. Cabe destacar, en este caso, que solamente se analizó el hipotiroidismo global como factor de riesgo, por lo que se desconoce si en caso de analizar los pacientes con hipotiroidismo manifiesto estos resultados se hubieran modificado. Otro aspecto a detallar, es que la prevalencia total de HGNA en la muestra del **estudio I** es muy superior en relación a la prevalencia esperada en población general, un detalle que cuya repercusión en los resultados, en caso de no haber incurrido en este sesgo de selección, se desconoce.

A pesar de no encontrar asociación entre ambas patologías en el primer estudio de esta tesis, se continuó investigando en la relación entre el HGNA y la disfunción tiroidea en los siguientes trabajos. En el **estudio III** se constató que en los sujetos con TSH $\geq 2,5$ μ UI/mL, el riesgo de presentar HGNA

aumentaba el 50 % en relación a los sujetos con cifras de TSH inferiores, de forma independiente a la edad, el sexo o la presencia de SM. Este hallazgo tiene interés porque muestra un mayor riesgo de HGNA en pacientes con niveles de TSH que se encuentran dentro de los parámetros de la normalidad. Adicionalmente, el riesgo observado de HGNA fue muy superior en sujetos con $TSH \geq 10 \mu UI/mL$, y aunque no se dispone de datos sobre los valores de T4L, se podría intuir una posible relación con el hipotiroidismo.

En la literatura, Chung et al. demostró que la prevalencia de HGNA aumentaba de forma proporcional con el aumento del grado de hipotiroidismo, encontrando una prevalencia del 29,9 % en sujetos con hipotiroidismo subclínico y del 36,3 % en el clínico, en la muestra analizada de 4.648 sujetos [156]. Bano et al. encontraron un incremento del riesgo de HGNA en el hipotiroidismo global del 24 %, en comparación con el eutiroidismo. Además, demostraron una tendencia significativa en la disminución del riesgo de HGNA según la función tiroidea, desde el hipotiroidismo clínico hasta el hipertiroidismo clínico [173]. En el hipotiroidismo subclínico también se ha observado un mayor riesgo de HGNA, de forma independiente a otros factores metabólicos [204]. Recientemente, Labenz et al. publicaron un estudio de casos y controles, con una muestra global de 114.966 sujetos, donde se demostró que el hipotiroidismo y la tiroiditis autoinmune se asociaban de forma independiente a un mayor riesgo de HGNA incidente, de un 17 % y 53 % respectivamente. La asociación entre el hipotiroidismo y el HGNA fue significativa tanto en hombres como mujeres, y el efecto fue más fuerte en el grupo de edad inferior o igual a 50 años. Además, se constató que los sujetos con hipertiroidismo presentaban, significativamente, menor riesgo de HGNA [205]. Sin embargo, otros autores no observaron relación entre el hipotiroidismo y el incremento de la incidencia de HGNA, diagnosticado por ecografía, en un estudio longitudinal [168].

El papel de la TSH o las HT en la prevalencia y riesgo del HGNA también se ha analizado en diferentes trabajos. Algunos autores observaron una relación dosis dependiente entre los niveles de TSH y la prevalencia de HGNA [156,158], tanto en población general como en eutiroideos, mientras que otros demostraron una asociación lineal con el riesgo de EHNA, en sujetos con hepatopatía crónica por virus B [200]. Bano et al. constataron una asociación

positiva entre los niveles de TSH y el riesgo de HGNA, que se atenuó tras ajustar los análisis por los FRCV, siendo el IMC y los TG los responsables de dicha atenuación. Además, observaron que el porcentaje de exceso de riesgo mediado por el IMC y los TG fue del 22,2 % en la asociación de los niveles de TSH con el HGNA [173]. Otros autores no han encontrado una asociación independiente del SM entre la TSH y el HGNA [206].

Por otra parte, existe una relación inversamente proporcional entre los niveles de T4L y el HGNA, siendo la prevalencia de HGNA menor en aquellos individuos con cifras más elevadas de T4L [173,196]. Los niveles bajos de T4L se han asociado con un mayor riesgo de HGNA en sujetos eutiroides [160] y en población general [173], y en algún estudio de forma independiente de la presencia de SM [159]. Por otro lado, la relación T3L / T4L se ha propuesto como factor de riesgo independiente para el HGNA tanto en pacientes con hipotirodismo como en el eutiroidismo [163].

Además, estas asociaciones también se han estudiado en subpoblaciones específicas según algunos condicionantes metabólicos. En población con obesidad mórbida, se ha encontrado un mayor riesgo de HGNA, definido por marcadores serológicos, en sujetos con valores más altos de TSH y T3L [171]. En pacientes diabéticos, la prevalencia de HGNA se incrementó con los niveles de TSH [207]. En otro estudio similar, realizado en una población diabética y eutiroides, se demostró que los sujetos con mayores niveles de T3 y TSH tenían un mayor riesgo de presentar HGNA con ORs de 3,02 y 1,58, respectivamente [208].

Desde 2017 hasta la actualidad, se han publicado cinco metaanálisis que han dilucidado aspectos controvertidos de la relación entre el hipotirodismo y el HGNA (Tabla 13).

Tabla 13. Principales resultados de los metaanálisis publicados hasta 2021 sobre la relación entre el hipotiroidismo y el HGNA

Autor y año publicación	Número estudios / muestra (n)	Principales hallazgos
Jaruvongvanich 2017 [169]	14 / 37.194	<p>El HGNA no se asoció con el hipotiroidismo subclínico, manifiesto o general en comparación con los controles sin HGNA.</p> <p>Los pacientes con HGNA no mostraron una diferencia significativa en los niveles de T3L, T4L o TSH en comparación con los controles sin HGNA.</p> <p>Alta correlación entre el hipotiroidismo y el HGNA (metaanálisis de 13 estudios): OR 1,52 (IC 95 %: 1,24-1,87). Tanto el hipotiroidismo manifiesto como el subclínico se asociaron significativamente con el HGNA (OR 1,70 y 1,40 respectivamente).</p>
He 2017 [166]	13 / 42.130	<p>El hipotiroidismo se relacionó de forma independiente con el HGNA (metaanálisis de 9 estudios con OR ajustadas): OR 1,72 (IC 95 %: 1,32-2,23). El hipotiroidismo manifiesto y el subclínico se relacionaron de forma independiente con el HGNA (OR 1,81 y 1,63 respectivamente).</p>
Mantovani 2018 [167]	15 / 44.140	<p>El hipotiroidismo se asoció con un mayor riesgo de HGNA prevalente OR 1,42 (IC 95 %: 1,15-1,77) independientemente de la edad, el sexo, el IMC u otros factores de riesgo metabólico.</p> <p>El hipotiroidismo subclínico (metaanálisis de 3 estudios longitudinales) no se asoció de forma independiente con el riesgo de HGNA durante una mediana de seguimiento de 5 años HR 1,29 (IC 95 %: 0,89-1,86).</p>
Guo 2018 [165]	26 / 61.548	<p>Los pacientes con HGNA / EHNA tenían niveles de TSH significativamente más altos que los controles en adultos.</p> <p>El hipotiroidismo no clasificado se asoció a mayor riesgo de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HGNA / EHNA vs control: OR 1,61 (IC 95 %: 1,18-2,18). - EHNA vs HGNA: OR 2,32 (IC 95 %: 1,43-3,77).
Zeng 2021 [209]	17 / 51.407	<p>El hipotiroidismo se asoció positivamente con el riesgo de HGNA.</p> <p>Los factores de riesgo asociados al HGNA en pacientes con hipotiroidismo fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento niveles TSH: OR 1,23 (IC 95 % 1,07-1,39) - Edad avanzada: MD 3,18 (IC 95 % 1,57-4,78) - IMC: MD 3,39 (IC 95 % 2,79-3,99) - Disminución niveles T4L: MD -0,28 (IC 95 % -0,53- -0,03) - La FT3 no se relacionó significativamente con el riesgo de HGNA.

En cuatro de ellos se demuestra que el riesgo global de presentar HGNA en sujetos con hipotiroidismo oscila entre el 25 y el 61 % [165,166,167,209]. En algunos casos, este aumento del riesgo ha sido independiente de otros factores metabólicos. En el estudio de He et al. se constató que tanto el hipotiroidismo manifiesto como el subclínico se asociaron de forma independiente con el HGNA, con OR 1,81 y 1,63 respectivamente. En el hipotiroidismo manifiesto, la heterogeneidad encontrada para el riesgo de HGNA fue baja y no se encontraron sesgos de publicación [166]. Sin embargo, en el estudio de Mantovani et al. no hallaron relación entre el hipotiroidismo subclínico y el HGNA [167]. El metaanálisis más recientemente publicado muestra que los factores de riesgo asociados al HGNA en pacientes con hipotiroidismo son el IMC, la edad avanzada, el aumento en los niveles de TSH y la disminución de la T4L. A diferencia de estudios previos que relacionaban los niveles de T3L con el HGNA, en este estudio no se demostró asociación [209]. Por otra parte, también se ha confirmado un mayor riesgo de EHNA en sujetos con hipotiroidismo respecto al HGNA [165]. En contraposición, el primer metaanálisis publicado no encontró relación entre el hipotiroidismo o los niveles de TSH / HT con el HGNA [169].

Recientemente, se ha publicado el primer estudio que analiza, a través de la aleatorización mendeliana, la causalidad entre el hipotiroidismo y el HGNA, utilizando nueve variantes genéticas independientes del hipotiroidismo, que fueron obtenidas de la base de datos del Estudio de Asociación del Genoma Completo (GWAS). En este se demostró que el hipotiroidismo estaba relacionado con un alto riesgo de presentar HGNA, con una OR significativa de 1,76 [210].

Sobre las implicaciones de la función tiroidea en la mortalidad de los sujetos con HGNA, un estudio llevado a cabo en población americana con un seguimiento de 23 años demostró que la función tiroidea baja se asociaba con un incremento de la mortalidad CV y por todas las causas en los sujetos con HGNA [211]. En conjunto, parece que los resultados publicados apuntan a que existe una asociación significativa e independiente entre el hipotiroidismo (subclínico y manifiesto) y el HGNA; aunque se requieren más estudios prospectivos para confirmar los hallazgos a largo plazo.

10.4 Hipertransaminasemia según la función tiroidea / niveles de HT

La relación entre los niveles de HT o la función tiroidea (baja o normal-baja) con los niveles de transaminasas también ha sido estudiada en los trabajos de esta tesis. Los niveles de AST fueron superiores en sujetos con hipotiroidismo mientras que los sujetos con la función tiroidea normal-baja dentro del rango eutiroides presentaron cifras más elevadas de ALT. Ambas alteraciones en los niveles de las aminotransferasas se encontraron en población general cuando los niveles de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$. Adicionalmente, en los **tres estudios** se encontraron cifras más elevadas de FA en los sujetos de estudio, sin embargo, solo se hallaron resultados significativos para los sujetos con hipotiroidismo y para la población general cuando los niveles de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$.

Por otra parte, la prevalencia de hipertransaminasemia, definida como ALT y / o AST > 35 U/L, fue superior en población general con valores de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$, y aunque también se encontró en individuos con función tiroidea normal-baja esta no fue significativa. Además, la alteración de AST > 35 U/L se incrementó proporcionalmente con los niveles de TSH y con el descenso de los valores de T4L en el **estudio I**. La prevalencia de alteración de ALT según los niveles de TSH o T4L también fue similar, aunque no fue estadísticamente significativa. En la misma línea, en población general la prevalencia de hipertransaminasemia fue superior a medida que aumentaron los niveles de TSH, afectando al 26 % de los sujetos con TSH ≥ 10 $\mu\text{UI/mL}$.

En el **estudio III** se analizó el riesgo de presentar hipertransaminasemia según los niveles de TSH, siendo este riesgo superior, entre el 32-48 %, en sujetos con TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$, independientemente de la edad, el sexo, la obesidad, el colesterol, el SM o los parámetros del SM. Además, los sujetos con TSH ≥ 10 $\mu\text{UI/mL}$ obtuvieron riesgos mayores, aunque estos resultados no fueron significativos.

La función tiroidea / HT se han correlacionado con elevaciones moderadas de los niveles de transaminasas en otros estudios [212]. Chung et al. demostraron la asociación entre la alteración de ALT $> 33 / 25$ U/L (hombres / mujeres) y la función tiroidea, afectando al 20,1 % de los sujetos con hipotiroidismo subclínico y al 25,9 % en el hipotiroidismo clínico [156]. Por otro lado, en los

sujetos con HGNA e hipotiroidismo asociado también se han constatado cifras más altas de ALT [151] y AST en comparación con los individuos sin trastorno tiroideo [195]. En cuanto a las HT, los niveles de T4L se han correlacionado negativamente con los niveles de ALT y AST, mientras que los niveles de T3L, positivamente [203]. Los sujetos con niveles de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$ también presentan cifras mayores de ALT [175]. En cambio, otros estudios no han demostrado asociación entre el hipotiroidismo y los niveles de transaminasas [168,174].

La concentración sérica de transaminasas se eleva en situaciones donde existe daño hepático, aunque también puede observarse en lesiones musculares, en el caso de la AST en mayor medida que la ALT. Algunas de las causas de elevación de transaminasas son el consumo de alcohol, las hepatopatías víricas o autoinmunes, el consumo de fármacos, las causas metabólicas o el HGNA. Esta última es la causa más frecuente de hipertransaminasemia moderada asintomática, si bien un valor normal de transaminasas no excluye el diagnóstico de HGNA, como ya se ha comentado. Los resultados observados en esta tesis sobre la relación entre la función tiroidea o los niveles de HT y la hipertransaminasemia se deben a la asociación con el HGNA, por la prevalencia encontrada y la exclusión de otras enfermedades hepáticas, y el consecuente daño hepático, sin poder descartar una posible miopatía asociada al hipotiroidismo.

10.5 Asociación de los parámetros del SM con la función tiroidea / niveles HT

Como bien se ha detallado en la introducción, el hipotiroidismo se asocia a trastornos en el metabolismo de los lípidos y en el peso, que así mismo, son factores contribuyentes para la esteatosis hepática. Por su parte, el HGNA se ha relacionado con los diferentes componentes del SM, algunos de los cuales son importantes FRCV. La asociación entre el hipotiroidismo y el SM ha sido ampliamente estudiada en la literatura [213].

Algunos componentes del SM se han asociado con el hipotiroidismo. Se han encontrado valores de IMC, PA, PAS y TG superiores en sujetos de ambos sexos con hipotiroidismo subclínico [214]. Una función tiroidea normal-baja también se ha relacionado con aumentos moderados en los valores de

colesterol total, LDL y TG [215]. Por otra parte, los niveles de TSH elevados, incluso dentro del rango de normalidad, se han asociado, de forma dependiente de dosis e independiente de la edad y sexo, con mayor riesgo de presentar exceso de peso, obesidad central, presión arterial elevada, hiperinsulinemia, DLP, hiperuricemia, niveles de fibrinógeno altos, valores superiores de hemoglobina glicosilada y aumento del índice HOMA [216]. En cambio, hay autores que solamente han demostrado las asociaciones de los componentes del SM en mujeres con hipotiroidismo [187,217].

En pacientes con SM, el hipotiroidismo es el trastorno de la función tiroidea más prevalente, en forma subclínica con una frecuencia del 26,6 % [218] y en forma manifiesta del 17,6 % [219]. Por otro lado, la prevalencia de SM en sujetos con hipotiroidismo varía según los estudios, aunque se puede situar alrededor del 30-42 % [214,220], siendo esta disfunción tiroidea, tanto en forma subclínica como manifiesta, un factor de mayor riesgo para el SM. Este hallazgo se ha observado tanto en mujeres [187,214] como en varones [220]. Asimismo, una función tiroidea normal-baja se ha vinculado con una mayor RI y con un aumento del riesgo de padecer SM, similar al que se produce en los pacientes con hipotiroidismo [221,222].

En cuanto a los niveles de TSH o HT, un reciente estudio prospectivo con 4.292 participantes de origen asiático demostró que los sujetos con TSH > 4,78 mIU/L presentaron una mayor prevalencia de SM y se observó una correlación positiva entre los niveles de TSH y la incidencia acumulada de SM a los 3 años de seguimiento [223]. Otros autores han constatado que los niveles de TSH > 2,93 mIU/L confieren un incremento del 47 % del riesgo de SM en comparación con cifras de TSH normal-bajas y han sugerido que la relación entre la TSH y el SM está mediada por la RI [216]. En sujetos no obesos, los niveles bajos de T4L también se han asociado a mayor riesgo de SM [224].

De los metaanálisis disponibles, en el de Ding et al se incluyeron 79.727 sujetos hallando un riesgo de SM en sujetos con hipotiroidismo subclínico de OR 1,28, de forma significativa, aunque con una heterogeneidad del 40 % [225]. En la misma línea, el estudio de Yang et al. el riesgo de SM fue de 1,31 en el hipotiroidismo subclínico [134]. Esta asociación se observó tanto para los criterios de SM por NCEP-ATP III como por IDF, AHA / NHLBI o JIS [225].

Además, el hipotiroidismo subclínico se asoció a mayor riesgo de obesidad, HTA, niveles de TG altos y bajos de HDL [225].

En esta tesis, en consonancia con lo reportado en la literatura, se demuestra que las cifras de TG son más elevadas en sujetos con hipotiroidismo, con una función tiroidea normal-baja y con TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$ en población general. La prevalencia de obesidad global fue de aproximadamente 2 / 3 en sujetos con hipotiroidismo clínico y de más de 1 / 3 en sujetos con función tiroidea normal-baja o con TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$ en población general. Además, más de la mitad de los sujetos con TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$, eutiroideos o no, presentaron obesidad abdominal. En el **estudio III** también se demostró que la prevalencia de obesidad global y abdominal aumentó a medida que la TSH fue más alta. La hipercolesterolemia y la dislipemia aterogénica fueron más frecuentes en población general con TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$. Todos estos hallazgos están en relación con el SM, por lo que en el **estudio II y III** se analizó la prevalencia de SM en sujetos con TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$, tanto en rango eutiroideo como en población general, encontrando cifras cercanas a 1 / 3. No obstante, en el **estudio I** no se demostró asociación entre el hipotiroidismo y el SM, y pese a que la prevalencia de SM fue de casi el doble en relación a los **estudios II y III**, esto posiblemente se debió a la selección de la muestra.

Aunque diversos autores han demostrado la relación entre el hipotiroidismo y el SM, otros muestran resultados diferentes [226]. En un actual estudio de cohortes prospectivo, con un seguimiento de 10 años, no hubo diferencias en las tendencias temporales de los niveles de TSH, T4L, positividad de los anticuerpos anti-TPO o las tasas de incidencia de trastornos tiroideos en los pacientes con SM respecto a los que no lo tenían, tras ajustar por edad, sexo, IMC u otros factores confusores [227]. En cuanto a la asociación con la RI, un factor crucial en el SM, hay autores que no han demostrado asociación entre el hipotiroidismo subclínico, en mujeres, y la RI [228].

10.6 Niveles de TSH o HT en sujetos con fibrosis hepática

La asociación entre los niveles de TSH o T4L y la fibrosis hepática solamente se ha analizado en el **estudio II**, en sujetos eutiroideos, encontrando cifras significativamente más elevadas de TSH en sujetos con rigidez hepática

superior a 8,0 y 9,2 kPa en la ET. En cambio, no se observaron diferencias en cuanto a los valores de T4L. Un aspecto a destacar en este estudio es que excluyeron las principales causas de hepatopatías crónica, incluida la ingesta de alcohol de riesgo, por lo que la prevalencia de fibrosis encontrada se puede atribuir al HGNA en la mayoría de los casos. De hecho, la prevalencia de HGNA en sujetos con una función tiroidea normal-baja, como ya se ha comentado, fue significativamente mayor, afectando a casi la mitad de los individuos.

Sin embargo, un estudio reciente, donde se incluyeron 3.496 participantes de origen asiático, no ha demostrado asociación entre los niveles de TSH o T4L con la fibrosis hepática diagnosticada mediante ET [229]. En sujetos diabéticos con HGNA y fibrosis avanzada, se han observado niveles de T3L más bajos en relación a aquellos sin fibrosis [230]. Al contrario, otros han demostrado cifras más elevadas de T3L en sujetos eutiroideos con HGNA y presencia de fibrosis [229]. En otro estudio, con 52 sujetos diagnosticados de HGNA que se sometieron a una biopsia hepática, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de hipotiroidismo, los niveles de TSH o de HT en sujetos con fibrosis hepática estadio \geq F2 respecto a los sujetos con un estadio F0-F1 [174]

10.7 Prevalencia y riesgo de fibrosis hepática significativa según la función tiroidea / niveles de TSH

Por otro lado, se ha estudiado la relación de la fibrosis hepática según la función tiroidea en los **estudios II y III** de esta tesis. Se ha demostrado que los sujetos con una función tiroidea normal-baja o bien los que tienen valores de TSH \geq 2,5 μ UI/mL presentan una mayor rigidez hepática en la ET y una mayor prevalencia de fibrosis significativa. Además, los niveles de rigidez hepática se incrementan aún más cuando las cifras de TSH son iguales o superiores a 10 μ UI/mL. En la misma línea, la prevalencia de fibrosis aumenta a medida que se incrementan los niveles de TSH, tanto en sujetos eutiroideos como en población general.

Algunos estudios han demostrado resultados similares a los presentes, aunque pocos trabajos han evaluado el efecto de una función tiroidea normal-baja,

dentro del rango eutiroides, o de los niveles de TSH a partir de 2,5 $\mu\text{UI/mL}$, en población general, sobre la fibrosis hepática. Kim et al. [175] demostraron que los sujetos con HGNA y una función tiroidea baja, definida con $\text{TSH} \geq 2,5 \mu\text{UI/mL}$, tienen un mayor riesgo de desarrollar EHNA y fibrosis avanzada, con estadios $\geq \text{F3-F4}$ en la biopsia hepática. La prevalencia de EHNA que encontraron en los sujetos con función tiroidea baja fue del 53 % y la de fibrosis avanzada del 21 %, cifras más elevadas en relación a las presentadas en esta tesis.

Otro estudio realizado en la población general, con 7.259 participantes, encontró un aumento del riesgo de fibrosis avanzada, definida por marcadores serológicos, del doble en sujetos con función tiroidea normal-baja en relación al grupo con función tiroidea estrictamente normal, siendo además independiente de los valores del PA, del colesterol o de la RI. En sujetos con hipotiroidismo subclínico el riesgo de fibrosis incluso es más elevado [172,173]. Adicionalmente, los resultados de esta tesis muestran que el riesgo de fibrosis hepática en población general se incrementa cuando la $\text{TSH} \geq 2,5 \mu\text{UI/mL}$, de forma independiente a los parámetros del SM, y que en sujetos eutiroides, la función tiroidea normal-baja también se asocia a mayor riesgo de fibrosis hepática, aunque en este caso de forma dependiente a los factores metabólicos. Sin embargo, no se encontró asociación entre la función tiroidea normal-baja y la alteración de marcadores serológicos de fibrosis.

Por otra parte, los niveles de T3L [176,230] o T4L [177] bajos se han relacionado con mayor fibrosis hepática, y los niveles de TSH, como variable cuantitativa, con la presencia de rigidez hepática $\geq 8,0 \text{ kPa}$ en pacientes con HGNA diagnosticados por FLI [173]. Hallazgos parecidos a estos se observan en los sujetos con eutiroidismo de esta tesis, donde por cada incremento en los niveles de TSH, el riesgo de fibrosis aumenta un 44 % en este subgrupo de la población, independientemente de la presencia de obesidad o SM.

Al contrario, otros autores no han constatado diferencias en cuanto a la prevalencia de fibrosis avanzada en sujetos con HGNA e hipotiroidismo [195]. Sin embargo, en un metaanálisis publicado en 2020, la presencia de hipotiroidismo clínico y subclínico se asoció con un riesgo de 2,48 veces de

fibrosis hepática en comparación con el eutiroidismo, tal y como se muestra en la figura adyacente (Figura 8).

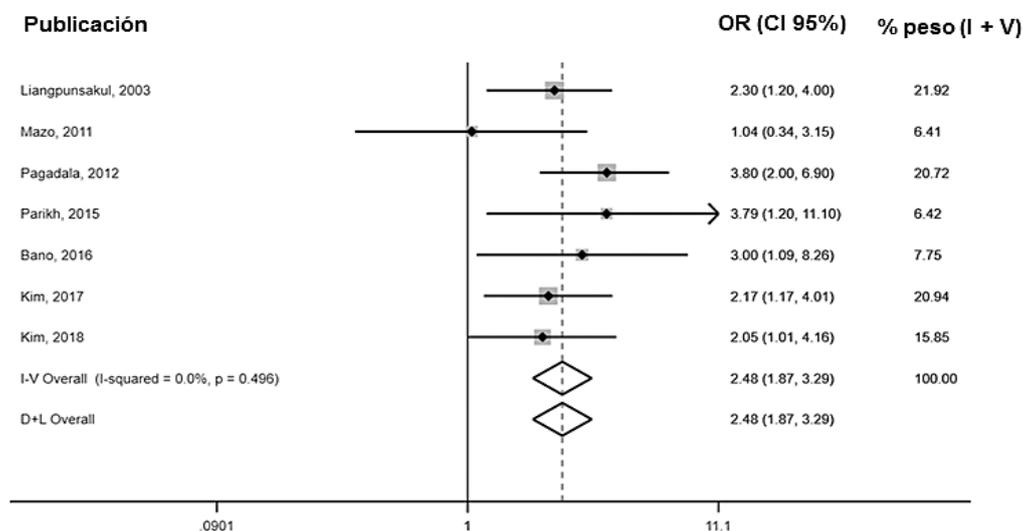


Figura 8. Riesgo de fibrosis hepática en hipotiroidismo clínico y subclínico

Imagen adaptada de Bano et al. Thyroid 2020 [178]

Tal y como se ha expuesto en la parte introductoria de esta tesis, los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el HGNA / EHNA se han vinculado con las HT. Entre ellos, el que podría justificar la relación entre las HT y la fibrosis hepática sería la inhibición de la expresión nuclear de THR, que en caso de daño hepático se ha sugerido que podría activar las células hepáticas estrelladas, favoreciendo la respuesta fibrogénica.

10.8 Aspectos relevantes y limitaciones

Los **estudios (I, II, III)** de esta tesis tienen algunos puntos fuertes a destacar. En primer lugar, se han utilizado bases de datos procedentes de las consultas de AP incluyendo un amplio número de sujetos de la población general. Por otro lado, hasta donde se sabe, son los primeros artículos publicados en nuestro país que estudian la relación entre las HT / función tiroidea, el HGNA y la fibrosis hepática. Uno de ellos, además, es el primer artículo europeo que analiza la relación entre la función tiroidea normal-baja y la fibrosis hepática.

En cuanto a las **limitaciones de los estudios**, la principal ha sido el diseño de los mismos que, al tratarse de estudios transversales, no han permitido establecer relaciones de causalidad. Por otro lado, a causa también del diseño,

no se dispone de información sobre los niveles de T3, los anticuerpos antitiroideos, los antecedentes de carcinoma de tiroides o las posibles variaciones temporales en los niveles de HT. Se desconoce, así mismo, el número de sujetos que estaba bajo tratamiento con levotiroxina, por lo que esto puede haber afectado en la detección de valores más bajos de TSH o T4L, incurriendo en un sesgo de clasificación de los sujetos. Aun así, esto no interfiere en los resultados encontrados con significación estadística, puesto que de haberlos clasificado correctamente, el efecto encontrado podría haber sido igual o mayor. Existe también un sesgo de selección en el **estudio I** de esta tesis, al encontrar una prevalencia de HGNA de más del doble de lo esperado en población general, lo que puede haber influenciado en los resultados sobre el riesgo de HGNA en sujetos con hipotiroidismo.

Por otro lado, el mejor método para el diagnóstico de esteatosis, esteatohepatitis o fibrosis hepática es la biopsia [231]. Al ser una técnica invasiva y no libre de riesgos, no se utiliza rutinariamente en la práctica clínica, motivo por el cual se han empleado otros métodos. En los presentes estudios se ha llevado a cabo el diagnóstico de HGNA mediante el uso de ecografía abdominal, por un lado, y mediante el marcador serológico FLI. La ecografía abdominal es método habitual de detección de esteatosis hepática en AP, pero presenta la limitación de que solo detecta esteatosis cuando la infiltración grasa supera el 20-30 % del parénquima hepático, pudiendo infraestimar la prevalencia real de HGNA. Además, puede existir variabilidad interobservador al realizar las ecografías. En cuanto al FLI, es un marcador serológico muy útil para el diagnóstico de esteatosis, que cada vez tiene mayor importancia en las consultas de AP [232]. Es un método sencillo de utilizar, que, además, también se ha correlacionado con la predicción de fibrosis hepática [6].

Para detectar la fibrosis hepática se ha empleado la ET, una técnica no invasiva de fácil manejo, que mide la rigidez hepática, y tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de fibrosis [233]. En los estudios de esta tesis, solo se ha podido medir la rigidez hepática con la sonda M, puesto que era la única sonda disponible, y, por lo tanto, existe una limitación en las mediciones de pacientes obesos, donde se aconseja utilizar la sonda XL. Por otro lado,

también se han aplicado marcadores serológicos validados para estimar la fibrosis hepática.

Todo ello comporta una necesidad de continuar investigando estas dos patologías en estudios longitudinales a largo plazo.

11. CONCLUSIONES

1. El hipotiroidismo global se relaciona con una mayor prevalencia de obesidad global y con valores de TG más elevados.
2. La función tiroidea normal-baja, en sujetos eutiroideos, se asocia más frecuentemente con la obesidad (global y abdominal), el SM y los TG.
3. Los niveles de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$, en población general, se vinculan con mayor prevalencia de obesidad (global, abdominal), SM, dislipemia aterogénica y con cifras superiores de colesterol total y TG.
4. El hipotiroidismo se relaciona con cifras más elevadas de AST y FA, mientras que la función tiroidea normal-baja, con cifras de ALT. Los niveles de AST aumentan de forma directamente proporcional con los valores de TSH y de forma inversa con los valores de T4L.
5. Los niveles de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$ comportan mayor prevalencia y riesgo de presentar hipertransaminasemia.
6. Los sujetos con HGNA tienen cifras más elevadas de TSH en comparación con los sujetos sin HGNA. Sin embargo, no existen diferencias en cuanto a los valores de T4L.
7. Aunque la prevalencia de hipotiroidismo es similar tanto en sujetos con HGNA o sin él, más de un tercio de los individuos con HGNA presentan cifras de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$.
8. La función tiroidea normal-baja o los niveles de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$ se asocian a una mayor prevalencia de HGNA.
9. El riesgo de HGNA en sujetos con niveles de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$ es independiente de la presencia / parámetros del SM, mientras que en el hipotiroidismo no se ha demostrado mayor riesgo de HGNA.
10. La prevalencia de fibrosis hepática es superior en sujetos con una función tiroidea normal-baja o con niveles de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$.
11. El riesgo de fibrosis, utilizando un valor de TE $\geq 8,0$ kPa, se incrementa con cada unidad de TSH, de forma independiente a la edad, el sexo, el consumo de alcohol, la obesidad y el SM.
12. Existe mayor riesgo de fibrosis en sujetos con cifras de TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{UI/mL}$, independientemente del SM, y en sujetos con función tiroidea normal-baja, de forma dependiente a factores metabólicos.

12. RECOMENDACIONES FINALES

El hipotiroidismo y la función tiroidea normal-baja se asocian con los componentes del SM, que son factores de riesgo para el desarrollo de HGNA. Por otro lado, los valores de TSH también se han relacionado con factores metabólicos, con el HGNA y con la fibrosis hepática.

En base a los hallazgos de esta tesis y a todas las evidencias reportadas en la revisión bibliográfica sobre la relación tanto epidemiológica como fisiopatológica entre la función tiroidea baja y el HGNA, a continuación, se enumeran unas recomendaciones a tener en cuenta en estos pacientes. Estas recomendaciones son de especial interés para las consultas de AP puesto que es donde realiza la mayor parte de la atención de los pacientes. Cabe destacar que ninguna guía de práctica clínica ni sociedad científica avala dichas recomendaciones, que solamente reflejan la opinión de la autora de esta tesis.

1. Se debería contemplar el cribaje analítico de TSH en aquellos pacientes con diagnóstico de HGNA y / o fibrosis hepática.
2. En pacientes hipotiroideos, donde coexistan otros factores de riesgo metabólicos, como los incluidos en el SM, se debería considerar el uso de marcadores serológicos / ecografía abdominal para el diagnóstico de HGNA. En caso de confirmar la presencia de HGNA, se recomienda el despistaje de fibrosis hepática, en consultas, mediante marcadores serológicos validados.
3. Sería conveniente, en sujetos ya diagnosticados con hipotiroidismo que están en tratamiento con levotiroxina y que además presentan HGNA y / o fibrosis hepática, optimizar el control de TSH hacia valores próximos o por debajo de 2,5 $\mu\text{UI/mL}$. Esto se recomienda siempre y cuando clínicamente los pacientes lo toleren, se individualice el riesgo / beneficio según sus comorbilidades asociadas y se evite la iatrogenia.

13. BIBLIOGRAFÍA

-
- [1] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002 Apr 18;346(16):1221-31. DOI: 10.1056/NEJMra011775.
- [2] Augustin S, Graupera I, Caballeria J; en nombre del grupo de trabajo sobre «Hígado graso no alcohólico» de la Societat Catalana de Digestologia. Non-alcoholic fatty liver disease: A poorly known pandemic. *Med Clin (Barc)*. 2017 Dec 20;149(12):542-548. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.06.026.
- [3] Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol*. 1998 Nov;15(4):246-58.
- [4] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Aug;34(3):274-85. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
- [5] Tsochatzis EA, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;3(7):509-517. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30077-3. PMID: 29893235.
- [6] Caballeria L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM et al. High prevalence of liver fibrosis among european adults with unknown liver disease: a population based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1138-1145.
- [7] 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 Aug;149(2):389-97.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
- [8] Younossi ZM, Harring M, Younossi Y, Ong JP, Alqahtani SA, Stepanova M. The Impact of NASH to Liver Transplantations With Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct 16:S1542-3565(21)01131-9. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.10.018.
- [9] Caballería Rovira L, Majeed I, Martínez Escudé A, Arteaga Pillasagua I, Torán Monserrat P. Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento. *FMC* 2017;24(7):378-89. DOI: 10.1016/j.fmc.2017.03.001.

-
- [10] 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 Jul;64(1):73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
- [11] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998 Apr;114(4):842-5. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2.
- [12] James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol*. 1998 Sep;29(3):495-501. DOI: 10.1016/s0168-8278(98)80073-1.
- [13] James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet*. 1999 May 15;353(9165):1634-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)00163-4.
- [14] Hardy T, Oakley F, Anstee QM, Day CP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum. *Annu Rev Pathol*. 2016 May 23;11:451-96. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012615-044224.
- [15] Brunt EM, Wong VW, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Dec 17;1:15080. DOI: 10.1038/nrdp.2015.80.
- [16] Wang X, Rao H, Liu F, Wei L, Li H, Wu C. Recent Advances in Adipose Tissue Dysfunction and Its Role in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cells*. 2021 Nov 25;10(12):3300. DOI: 10.3390/cells10123300.
- [17] Ramai D, Facciorusso A, Vigandt E, Schaf B, Saadedeen W, Chauhan A et al. Progressive Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cells*. 2021 Dec 2;10(12):3401. DOI: 10.3390/cells10123401.
- [18] Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2063-2072. DOI: 10.1056/NEJMra1503519.
- [19] Paternostro R, Staufer K, Traussnigg S, Stättermayer AF, Halilbasic E, Keritam O et al. Combined effects of PNPLA3, TM6SF2 and HSD17B13 variants on severity of biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2021 Jun 2. DOI: 10.1007/s12072-021-10200-y.
- [20] Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research

directions. *World J Gastroenterol.* 2016 Sep 28;22(36):8078-93. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8078.

[21] Tariq R, Axley P, Singal AK. Extra-Hepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review. *J Clin Exp Hepatol.* 2020 Jan-Feb;10(1):81-87. doi: 10.1016/j.jceh.2019.07.008.

[22] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):328-357. DOI: 10.1002/hep.29367.

[23] Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan;15(1):11-20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109.

[24] Roulot D, Costes JL, Buyck JF, 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 Jul;60(7):977-84. DOI: 10.1136/gut.2010.221382.

[25] Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol.* 2008 Apr;48(4):606-13. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.020.

[26] 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 Mar;43(3):231-6. DOI: 10.1016/j.dld.2010.07.008.

[27] Das K, Sarkar R, Ahmed SM, Mridha AR, Mukherjee PS, Das K 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 Feb;55(2):584-93. DOI: 10.1002/hep.24694.

[28] Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, 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 Jan;63(1):138-47. DOI: 10.1002/hep.27981.

-
- [29] 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 Jan 28;21(4):1158-66. DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1158.
- [30] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2013 [Internet]. 2013:1-234. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/Informe anual2013/Informe_2013_SNS_WEB.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/Informe%20anual2013/Informe_2013_SNS_WEB.pdf).
- [31] Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
- [32] Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):793-801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.
- [33] Wu W, Xiang J, Chen X. Association Between Diabetes Mellitus and All-Cause and Cardiovascular Mortality Among Individuals With Ultrasound-Defined Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 21;12:773342. DOI: 10.3389/fendo.2021.773342.
- [34] Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;31(5):936-44. DOI: 10.1111/jgh.13264.
- [35] Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent Association Between Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduced Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1673-9. DOI: 10.2337/dc15-0140.
- [36] Yang KC, Hung HF, Lu CW, Chang HH, Lee LT, Huang KC. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance. *Sci Rep*. 2016 Jun 1;6:27034. DOI: 10.1038/srep27034.

-
- [37] Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016 May 20;17(5):774. DOI: 10.3390/ijms17050774.
- [38] 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 Jan;140(1):124-31. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.038.
- [39] Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003 Apr;37(4):917-23. DOI: 10.1053/jhep.2003.50161.
- [40] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015 Apr;62(1 Suppl):S47-64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- [41] 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 Sep;65(3):589-600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
- [42] Wu KT, Kuo PL, Su SB, Chen YY, Yeh ML, Huang CI et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol.* 2016 Mar-Apr;10(2):420-5.e1. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.12.026.
- [43] Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Review NAFLD in Some Common Endocrine Diseases: Prevalence, Pathophysiology, and Principles of Diagnosis and Management. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 11;20(11):2841. DOI: 10.3390/ijms20112841.
- [44] Targher G, Rossini M, Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? *Endocrine.* 2016 Feb;51(2):211-21. DOI: 10.1007/s12020-015-0640-8.
- [45] Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1741-7. DOI: 10.1210/jc.2005-2774.

-
- [46] Wu J, Yao XY, Shi RX, Liu SF, Wang XY. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. *Reprod Health*. 2018 May 10;15(1):77. DOI: 10.1186/s12978-018-0519-2.
- [47] Kim JJ, Kim D, Yim JY, Kang JH, Han KH, Kim SM et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jun;45(11):1403-1412. DOI: 10.1111/apt.14058.
- [48] Xu L, Xu C, Yu C, Miao M, Zhang X, Zhu Z et al. Association between serum growth hormone levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7(8):e44136. DOI: 10.1371/journal.pone.0044136.
- [49] Arturi F, Succurro E, Procopio C, Pedace E, Mannino GC, Lugarà M et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;96(10):E1640-4. DOI: 10.1210/jc.2011-1227.
- [50] Nishizawa H, Iguchi G, Murawaki A, Fukuoka H, Hayashi Y, Kaji H et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adult hypopituitary patients with GH deficiency and the impact of GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jul;167(1):67-74. DOI: 10.1530/EJE-12-0252.
- [51] Barbonetti A, Caterina Vassallo MR, Cotugno M, Felzani G, Francavilla S, Francavilla F. Low testosterone and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence for their independent association in men with chronic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2016 Jul;39(4):443-9. DOI: 10.1179/2045772314Y.0000000288.
- [52] Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Aug;55(2):227-31. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01321.x.
- [53] Klair JS, Yang JD, Abdelmalek MF, Guy CD, Gill RM, Yates K et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):85-91. DOI: 10.1002/hep.28514.

-
- [54] Lee YI, Lim YS, Park HS. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jan;27(1):91-5. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06816.x.
- [55] Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Sep 14;16(18):3415. DOI: 10.3390/ijerph16183415.
- [56] European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel Chair; EASL Governing Board representative Panel members. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):659-689. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.
- [57] Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol.* 2009 Dec;51(6):1061-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.09.001.
- [58] Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, 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 Aug;47(2):239-44. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.007.
- [59] Caballeria L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S et al. Recommendations for the detection, diagnosis and follow-up of patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary and hospital care. *Med Clin (Barc).* 2019 Aug 16;153(4):169-177. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.01.030.
- [60] Boursier J, Calès P. Controlled attenuation parameter (CAP): a new device for fast evaluation of liver fat? *Liver Int.* 2012 Jul;32(6):875-7. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02824.x.
- [61] 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 Nov;36(11):1825-35. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.

[62] de Lédinghen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr;31(4):848-55. DOI: 10.1111/jgh.13219.

[63] Berzigotti A. Getting closer to a point-of-care diagnostic assessment in patients with chronic liver disease: controlled attenuation parameter for steatosis. *J Hepatol*. 2014 May;60(5):910-2. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.017. Epub 2014 Jan 31.

[64] Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017 May;66(5):1022-1030. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.022.

[65] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705-13. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001.

[66] Castera L. Intérêt de l'élastométrie (FibroScan) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 May;31(5):524-30; quiz 500, 531-2. DOI: 10.1016/s0399-8320(07)89422-x.

[67] Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P, de Lédinghen V. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010 Mar;51(3):828-35. DOI: 10.1002/hep.23425.

[68] European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016 Jun;59(6):1121-40. DOI: 10.1007/s00125-016-3902-y.

[69] Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients With

Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2016 May;111(5):677-84. DOI: 10.1038/ajg.2016.49.

[70] 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 Feb;128(2):343-50. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.018.

[71] Lupsor Platon M, Stefanescu H, Feier D, Maniu A, Badea R. Performance of unidimensional transient elastography in staging chronic hepatitis C. Results from a cohort of 1,202 biopsied patients from one single center. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2013 Jun;22(2):157-66.

[72] Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Feb;39(3):254-69. DOI: 10.1111/apt.12569.

[73] Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Sep;65(3):570-8. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.023.

[74] Wong VW, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GL, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;15(8):461-478. DOI: 10.1038/s41575-018-0014-9.

[75] Serra-Burriel M, Graupera I, Torán P, Thiele M, Roulot D, Wai-Sun Wong V et al. Transient elastography for screening of liver fibrosis: Cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia. *J Hepatol*. 2019 Dec;71(6):1141-1151. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.019.

[76] 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 Nov 2;6:33. DOI: 10.1186/1471-230X-6-33.

[77] Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty

liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;11(9):1201-4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.031.

[78] 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 Apr;45(4):846-54. DOI: 10.1002/hep.21496.

[79] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317-25. DOI: 10.1002/hep.21178.

[80] Gallego-Durán R, Aller R, Pastor-Ramírez H, Bañales J, Arias-Loste MT, García-Monzón C et al. Validación de los índices FIB-4 y NFS para discriminar fibrosis hepática en pacientes con EGHNA en práctica clínica habitual. Resultados del registro Hepamet. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40 (Espec Congr 1):6-9.

[81] Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: State of Art. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 26;22(5):2350. DOI: 10.3390/ijms22052350.

[82] Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017 Oct;67(4):829-846. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016.

[83] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):367-78.e5; quiz e14-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.

[84] Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2297-307. DOI: 10.1056/NEJMoa060326.

[85] Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1176-84. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.047.

-
- [86] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):679-690. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
- [87] Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Targher G. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites*. 2021 Jan 27;11(2):73. DOI: 10.3390/metabo11020073.
- [88] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675-85. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929.
- [89] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):379-88; quiz e15-6. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.014.
- [90] Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;17(6):1040-1060.e11. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.017.
- [91] Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999-2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- [92] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):202-209. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- [93] Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int*. 2020 Sep;40(9):2082-2089. DOI: 10.1111/liv.14548.

-
- [94] Huang J, Ou W, Wang M, Singh M, Liu Y, Liu S et al. MAFLD Criteria Guide the Subtyping of Patients with Fatty Liver Disease. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021 Feb 9;14:491-501. DOI: 10.2147/RMHP.S285880.
- [95] Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology*. 2021 Mar;73(3):1194-1198. DOI: 10.1002/hep.31420.
- [96] Shiha G, Alswat K, Al Khatry M, Sharara AI, Örmeci N, Waked I et al. Nomenclature and definition of metabolic-associated fatty liver disease: a consensus from the Middle East and north Africa. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;6(1):57-64. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30213-2.
- [97] Mendez-Sanchez N, Arrese M, Gadano A, Oliveira CP, Fassio E, Arab JP et al. The Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;6(1):65-72. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30340-X.
- [98] Netter FH. *Atlas de Anatomía Humana*, 7ª edición, Elsevier, 2019.
- [99] Ross D, Cooper D, Mulder J. Thyroid hormone synthesis and physiology. *UpToDate* 2021, Mar 29.
- [100] Dev N, Sankar J, Vinay MV. "Functions of thyroid hormones". *Thyroid Disorders: Basic Science and Clinical Practice*. Imam SK, Ahmad SI. Springer, 2016, p 13. DOI: 10.1007/978-3-319-25871-3.
- [101] Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. "Trastornos de la glándula tiroides". *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 20ª edición. Jameson JL et al. McGrawHill, 2018.
- [102] Brent G, Ross D, Mulder J. Thyroid hormone action. *UpToDate* 2020, Mar 18.
- [103] López MA. *Hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiovascular*. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid 2014.
- [104] Ritter MJ, Amano I, Hollenberg AN. Thyroid Hormone Signaling and the Liver. *Hepatology*. 2020 Aug;72(2):742-752. DOI: 10.1002/hep.31296.
- [105] Torrejón S, Vila L, Soldevila B, Martín M, Puig-Domingo M. Estimation of the prevalence of thyroid dysfunction in Catalonia through two different registries: Pharmaceutical dispensing and diagnostic registration. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020 Jul 8;4(1):e00167. DOI: 10.1002/edm2.167.

-
- [106] Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid*. 2007 Dec;17(12):1211-23. DOI: 10.1089/thy.2006.0235.
- [107] Lucas A, Julián MT, Cantón A, Castell C, Casamitjana R, Martínez-Cáceres EM et al. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. *Endocrine*. 2010 Dec;38(3):391-6. DOI: 10.1007/s12020-010-9397-2.
- [108] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):489-99. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8182.
- [109] Mendes D, Alves C, Silverio N, Batel Marques F. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J*. 2019 Jun;8(3):130-143. DOI: 10.1159/000499751. Epub 2019 May 17.
- [110] Roos D, Cooper D, Mulder J. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. Uptodate 2019, Sep.
- [111] Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Mar;95(3):1095-104. DOI: 10.1210/jc.2009-1977.
- [112] Roos D, Cooper D, Mulder J. Laboratory assessment of thyroid function. UpToDate 2021, Oct 05.
- [113] Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013 Dec;2(4):215-28. DOI: 10.1159/000356507.
- [114] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid

Association. *Endocr Pract.* 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028. DOI: 10.4158/EP12280.GL.

[115] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003 Jan;13(1):3-126. DOI: 10.1089/105072503321086962.

[116] Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4575-82. DOI: 10.1210/jc.2007-1499.

[117] Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. "Hipotiroidismo". *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 20ª edición. JL. Jameson et al. McGraw Hill, 2018.

[118] Ross D, Cooper D, Mulder J. Disorders that cause hypothyroidism. Uptodate 2021, Mar 12.

[119] Surks M, Ross D, Mulder J. Clinical manifestations of hypothyroidism. Uptodate 2020, oct 12.

[120] Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014 Dec;24(12):1670-751. DOI: 10.1089/thy.2014.0028. .

[121] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2543-65. DOI: 10.1210/jc.2011-2803.

[122] Roos D, Cooper D, Lockwood C, Mulder J. Hypothyroidism during pregnancy: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Uptodate 2021, Apr 15.

[123] Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Jun;84(6):799-808. DOI: 10.1111/cen.12824.

-
- [124] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
- [125] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Aug;7(4):167-186. DOI: 10.1159/000490384.
- [126] Ross D, Cooper D, Mulder J. Disorders that cause hyperthyroidism. Uptodate 2021, Jul 16.
- [127] Ross D, Cooper D, Mulder J. Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults. Uptodate 2020, Mar 23.
- [128] Ross D, Cooper D, Mulder J. Diagnosis of hyperthyroidism. Uptodate 2021, Apr 13.
- [129] Piccardo A, Ugolini M, Altrinetti V, Righi S, Fiz F, Foppiani L et al. Radioiodine therapy of Graves' disease. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jun;65(2):132-137. DOI: 10.23736/S1824-4785.21.03337-9.
- [130] Corrales-Hernández JJ, Sánchez-Marcos AI, Recio-Córdova JM, Iglesias-López RA, Mories Álvarez MT. Tratamiento médico del hipertiroidismo. *Rev. ORL*, 2020, 11, 3, 273-281 DOI: <https://doi.org/10.14201/orl.20957>.
- [131] Cohen O, Ronen O, Khafif A, Rodrigo JP, Simo R, Pace-Asciak P et al. Revisiting the role of surgery in the treatment of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Dec 26. DOI: 10.1111/cen.14653.
- [132] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- [133] Ferrandino G, Kaspari RR, Spadaro O, Reyna-Neyra A, Perry RJ, Cardone R et al. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD is driven by intra- and extrahepatic mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Oct 24;114(43):E9172-E9180. DOI: 10.1073/pnas.1707797114.

-
- [134] Yang L, Lv X, Yue F, Wei D, Liu W, Zhang T. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *Endocr Res.* 2016 May;41(2):158-65. DOI: 10.3109/07435800.2015.1108332.
- [135] Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J.* 2013 Jun;2(2):83-92. DOI: 10.1159/000351249.
- [136] Sinha RA, You SH, Zhou J, Siddique MM, Bay BH, Zhu X et al. Thyroid hormone stimulates hepatic lipid catabolism via activation of autophagy. *J Clin Invest.* 2012 Jul;122(7):2428-38. DOI: 10.1172/JCI60580.
- [137] Fuchs CD, Claudel T, Trauner M. Role of metabolic lipases and lipolytic metabolites in the pathogenesis of NAFLD. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Nov;25(11):576-85. DOI: 10.1016/j.tem.2014.08.001.
- [138] Zhou J, Sinha RA, Yen PM. The roles of autophagy and thyroid hormone in the pathogenesis and treatment of NAFLD. *Hepatoma Res.* 2021 Nov 5;7:72. DOI: 10.20517/2394-5079.2021.82.
- [139] Pereira S, Alvarez-Leite J. Adipokines: biological functions and metabolically healthy obese profile. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research* 2014 Mar;7: 15-25. DOI:10.2147/JRLCR.S36060.
- [140] Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2003 Oct;149(4):257-71. DOI: 10.1530/eje.0.1490257.
- [141] Seifi S, Tabandeh MR, Nazifi S, Saeb M, Shirian S, Sarkoobi P. Regulation of adiponectin gene expression in adipose tissue by thyroid hormones. *J Physiol Biochem.* 2012 Jun;68(2):193-203. DOI: 10.1007/s13105-011-0131-1.
- [142] Lee Y, Park YJ, Ahn HY, Lim JA, Park KU, Choi SH et al. Plasma FGF21 levels are increased in patients with hypothyroidism independently of lipid profile. *Endocr J.* 2013;60(8):977-83. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0427.
- [143] Tanase DM, Gosav EM, Neculae E, Costea CF, Ciocoiu M, Hurjui LL et al. Hypothyroidism-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease (HIN): Mechanisms and Emerging Therapeutic Options. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 18;21(16):5927. DOI: 10.3390/ijms21165927.
- [144] Gor R, Siddiqui NA, Wijeratne Fernando R, Sreekantan Nair A, Illango J, Malik M et al. Unraveling the Role of Hypothyroidism in Non-alcoholic Fatty

Liver Disease Pathogenesis: Correlations, Conflicts, and the Current Stand. *Cureus*. 2021 May 5;13(5):e14858. DOI: 10.7759/cureus.14858.

[145] Hu DS, Zhu SH, Liu WY, Pan XY, Zhu PW, Li YY et al. PNPLA3 polymorphism influences the association between high-normal TSH level and NASH in euthyroid adults with biopsy-proven NAFLD. *Diabetes Metab*. 2020 Nov;46(6):496-503. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.02.001.

[146] Gionfra F, De Vito P, Pallottini V, Lin HY, Davis PJ, Pedersen JZ et al. The Role of Thyroid Hormones in Hepatocyte Proliferation and Liver Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Aug 30;10:532. DOI: 10.3389/fendo.2019.00532.

[147] Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017 Nov 1;121:27-42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007.

[148] Araki O, Ying H, Zhu XG, Willingham MC, Cheng SY. Distinct dysregulation of lipid metabolism by unliganded thyroid hormone receptor isoforms. *Mol Endocrinol*. 2009 Mar;23(3):308-15. DOI: 10.1210/me.2008-0311.

[149] Manka P, Coombes J, Bechmann L, Dollé L, Swiderska-Syn M, Briones-Orta M et al. Thyroid Hormone receptor regulates hepatic stellate cell activation. *J. Hepatol*. 2017, 66 (1): S582. DOI:10.1016/S0168-8278(17)31587-8.

[150] Bruinstroop E, Zhou J, Tripathi M, Yau WW, Boelen A, Singh BK et al. Early induction of hepatic deiodinase type 1 inhibits hepatosteatosis during NAFLD progression. *Mol Metab*. 2021 Nov;53:101266. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101266.

[151] Pagadala MR, Zein CO, Dasarathy S, Yerian LM, Lopez R, McCullough AJ. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2012 Feb;57(2):528-34. DOI: 10.1007/s10620-011-2006-2.

[152] Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, Enders FT, Lindor KD. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2009 Aug;29(7):1094-100. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02003.x.

[153] Mazo DF, Lima VM, Stefano JT, Rabelo F, Faintuch J, Oliveira CP. Glucolipidic indices in treated hypothyroidism associated with nonalcoholic fatty liver

disease. *Arq Gastroenterol.* 2011 Jul-Sep;48(3):186-9. DOI: 10.1590/s0004-28032011000300006.

[154] Liangpunsakul S, Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol.* 2003 Oct;37(4):340-3. DOI: 10.1097/00004836-200310000-00014.

[155] Xu L, Ma H, Miao M, Li Y. Impact of subclinical hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective case-control study. *J Hepatol.* 2012 Nov;57(5):1153-4. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.05.025.

[156] Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol.* 2012 Jul;57(1):150-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.027.

[157] Carulli L, Ballestri S, Lonardo A, Lami F, Violi E, Losi L et al. Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-though-normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels? *Intern Emerg Med.* 2013 Jun;8(4):297-305. DOI: 10.1007/s11739-011-0609-4.

[158] Tao Y, Gu H, Wu J, Sui J. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Endocr Res.* 2015;40(2):74-8. DOI: 10.3109/07435800.2014.952014.

[159] van den Berg EH, van Tienhoven-Wind LJ, Amini M, Schreuder TC, Faber KN, Blokzijl H et al. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: the Lifelines Cohort Study. *Metabolism.* 2017 Feb;67:62-71. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.11.002.

[160] Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Aug;75(2):240-6. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04016.x.

[161] Ittermann T, Haring R, Wallaschofski H, Baumeister SE, Nauck M, Dörr M et al. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid.* 2012 Jun;22(6):568-74. DOI: 10.1089/thy.2011.0279.

[162] Bril F, Kadiyala S, Portillo Sanchez P, Sunny NE, Biernacki D, Maximos M et al. Plasma thyroid hormone concentration is associated with hepatic triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *J Investig Med.* 2016 Jan;64(1):63-8. DOI: 10.1136/jim-2015-000019.

-
- [163] Gökmen FY, Ahbab S, Ataoğlu HE, Türker BÇ, Çetin F, Türker F et al. FT3/FT4 ratio predicts non-alcoholic fatty liver disease independent of metabolic parameters in patients with euthyroidism and hypothyroidism. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016 Apr;71(4):221-5. DOI: 10.6061/clinics/2016(04)08.
- [164] Wang C, Niu Q, Lv H, Li Q, Ma Y, Tan J et al. Elevated TPOAb is a Strong Predictor of Autoimmune Development in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Nov 16;13:4369-4378. DOI: 10.2147/DMSO.S280231.
- [165] Guo Z, Li M, Han B, Qi X. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2018 Nov;50(11):1153-1162. DOI: 10.1016/j.dld.2018.08.012.
- [166] He W, An X, Li L, Shao X, Li Q, Yao Q et al. Relationship between Hypothyroidism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Nov 29;8:335. DOI: 10.3389/fendo.2017.00335.
- [167] Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, Mantzoros CS et al. Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2018 Oct;28(10):1270-1284. DOI: 10.1089/thy.2018.0257.
- [168] Lee KW, Bang KB, Rhee EJ, Kwon HJ, Lee MY, Cho YK. Impact of hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: A 4-year retrospective cohort study. *Clin Mol Hepatol*. 2015 Dec;21(4):372-8. DOI: 10.3350/cmh.2015.21.4.372.
- [169] Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Not Associated with Thyroid Hormone Levels and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J*. 2017 Jul;6(4):208-215. DOI: 10.1159/000454920.
- [170] Eshraghian A, Dabbaghmanesh MH, Eshraghian H, Fattahi MR, Omrani GR. Nonalcoholic fatty liver disease in a cluster of Iranian population: thyroid status and metabolic risk factors. *Arch Iran Med*. 2013 Oct;16(10):584-9.
- [171] Borges-Canha M, Neves JS, Mendonça F, Silva MM, Costa C, Cabral PM et al. Thyroid Function and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in

Morbid Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 28;11:572128. DOI: 10.3389/fendo.2020.572128.

[172] Kim D, Yoo ER, Li AA, Fernandes CT, Tighe SP, Cholankeril G et al. Low-Normal Thyroid Function Is Associated With Advanced Fibrosis Among Adults in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;17(11):2379-2381. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.024.

[173] Bano A, Chaker L, Plompen EP, Hofman A, Dehghan A, Franco OH et al. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Aug;101(8):3204-11. DOI: 10.1210/jc.2016-1300.

[174] D'Ambrosio R, Campi I, Maggioni M, Perbellini R, Giammona E, Stucchi R et al. The relationship between liver histology and thyroid function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *PLoS One*. 2021 Apr 6;16(4):e0249614. DOI: 10.1371/journal.pone.0249614.

[175] Kim D, Kim W, Joo SK, Bae JM, Kim JH, Ahmed A. Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function Are Associated With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;16(1):123-131.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.014.

[176] Manka P, Bechmann L, Best J, Sydor S, Claridge LC, Coombes JD et al. Low Free Triiodothyronine Is Associated with Advanced Fibrosis in Patients at High Risk for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2019 Aug;64(8):2351-2358. DOI: 10.1007/s10620-019-05687-3.

[177] Zhang X, Zhang J, Dai Y, Qin J. Serum Thyroid Hormones Levels are Significantly Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Chinese Population. *Clin Lab*. 2020 Oct 1;66(10). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.200219.

[178] Bano A, Chaker L, Muka T, Mattace-Raso FUS, Bally L, Franco OH et al. Thyroid Function and the Risk of Fibrosis of the Liver, Heart, and Lung in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2020 Jun;30(6):806-820. DOI: 10.1089/thy.2019.0572.

[179] Saklayen MG. The Global Epidemic of Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Feb 26;20(2):12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.

-
- [180] 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 Sep;24(9):1007-11. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328355b87f.
- [181] Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Mar;43(1):1-23. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.009.
- [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 Sep 28;56(14):1113-32. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.
- [183] 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 Dec 17;106(25):3143-421.
- [184] Lizarzaburu Robles, JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac med.* 2013;74(4):315-20.
- [185] Sheth S, Chopra S, Lindor K, Robson K. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Uptodate* 2019, Dec.
- [186] Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I et al. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jun;76(6):911-8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04328.x.
- [187] Deng L, Wang L, Zheng X, Shuai P, Liu Y. Women with Subclinical Hypothyroidism are at Higher Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components Compared to Men in an Older Chinese Population. *Endocr Res.* 2021 Nov;46(4):186-195. DOI: 10.1080/07435800.2021.1928177.
- [188] Liu L, Yu Y, Zhao M, Zheng D, Zhang X, Guan Q et al. Benefits of Levothyroxine Replacement Therapy on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Subclinical Hypothyroidism Patients. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:5753039. DOI: 10.1155/2017/5753039.

-
- [189] Bruinstroop E, Dalan R, Cao Y, Bee YM, Chandran K, Cho LW et al. Low-Dose Levothyroxine Reduces Intrahepatic Lipid Content in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jul 1;103(7):2698-2706. DOI: 10.1210/jc.2018-00475.
- [190] Saponaro F, Sestito S, Runfola M, Rapposelli S, Chiellini G. Selective Thyroid Hormone Receptor-Beta (TR β) Agonists: New Perspectives for the Treatment of Metabolic and Neurodegenerative Disorders. *Front Med (Lausanne).* 2020 Jul 9;7:331. DOI: 10.3389/fmed.2020.00331.
- [191] Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2010 Mar 11;362(10):906-16. DOI: 10.1056/NEJMoa0905633.
- [192] Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2019 Nov 30;394(10213):2012-2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32517-6.
- [193] Younossi ZM, Stepanova M, Taub RA, Barbone JM, Harrison SA. Hepatic Fat Reduction Due to Resmetirom in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Improvement of Quality of Life. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jul 27:S1542-3565(21)00821-1. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.039.
- [194] Caddeo A, Kowalik MA, Serra M, Runfola M, Bacci A, Rapposelli S et al. TG68, a Novel Thyroid Hormone Receptor- β Agonist for the Treatment of NAFLD. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 3;22(23):13105. DOI: 10.3390/ijms222313105.
- [195] Parikh P, Phadke A, Sawant P. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease in patients attending a tertiary hospital in western India. *Indian J Gastroenterol.* 2015 Mar;34(2):169-73. DOI: 10.1007/s12664-015-0541-z.
- [196] Ludwig U, Holzner D, Denzer C, Greinert A, Haenle MM, Oeztuerk S et al. EMIL-Study. Subclinical and clinical hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study of a random population sample aged 18 to 65 years. *BMC Endocr Disord.* 2015 Aug 15;15:41. DOI: 10.1186/s12902-015-0030-5.

-
- [197] Loosen SH, Demir M, Kostev K, Luedde T, Roderburg C. Incidences of hypothyroidism and autoimmune thyroiditis are increased in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002136.
- [198] Patira NK, Salgiya N, Agrawal D. Correlation of Thyroid Function Test with Severity of Liver Dysfunction in Cirrhosis of Liver. *J Assoc Physicians India*. 2019 Mar;67(3):51-54.
- [199] Liu Y, Wang W, Yu X, Qi X. Thyroid Function and Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Subjects. *Ann Hepatol*. 2018 Aug 24;17(5):779-788. DOI: 10.5604/01.3001.0012.3136.
- [200] Liu L, Li P, Mi Y, Liu Y, Liu Y, Zhang P. Thyroid-stimulating hormone is associated with nonalcoholic steatohepatitis in patients with chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(46):e17945. DOI: 10.1097/MD.00000000000017945.
- [201] Moustafa AH, Ali EM, Mohamed TM, Abdou HI. Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases. *Eur J Intern Med*. 2009 Nov;20(7):703-8. DOI: 10.1016/j.ejim.2009.08.003.
- [202] Zhang J, Sun H, Chen L, Zheng J, Hu X, Wang S et al. Relationship between serum TSH level with obesity and NAFLD in euthyroid subjects. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2012 Feb;32(1):47-52. DOI: 10.1007/s11596-012-0008-8.
- [203] Liu G, Zheng X, Guan L, Jiang Z, Lin H, Jiang Q et al. Free triiodothyronine levels are positively associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid middle-aged subjects. *Endocr Res*. 2015;40(4):188-93. DOI: 10.3109/07435800.2014.987399.
- [204] Tahara K, Akahane T, Namisaki T, Moriya K, Kawaratani H, Kaji K et al. Thyroid-stimulating hormone is an independent risk factor of non-alcoholic fatty liver disease. *JGH Open*. 2019 Oct 1;4(3):400-404. DOI: 10.1002/jgh3.12264.
- [205] Labenz C, Kostev K, Armandi A, Galle PR, Schattenberg JM. Impact of thyroid disorders on the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *United European Gastroenterol J*. 2021 Jul 20;9(7):829–36. DOI: 10.1002/ueg2.12124.

-
- [206] Janovsky CCPS, Cesena FH, Valente VAT, Conceição RDO, Santos RD, Bittencourt MS. Association between Thyroid-Stimulating Hormone Levels and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Not Independent from Metabolic Syndrome Criteria. *Eur Thyroid J.* 2018 Nov;7(6):302-307. DOI: 10.1159/000492324.
- [207] Tan Y, Tang X, Mu P, Yang Y, Li M, Nie Y et al. High-Normal Serum Thyrotropin Levels Increased the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 Jun 22;14:2841-2849. DOI: 10.2147/DMSO.S313224.
- [208] Huang B, Yang S, Ye S. Association between Thyroid Function and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res.* 2020 Sep 5;2020:6538208. DOI: 10.1155/2020/6538208.
- [209] Zeng X, Li B, Zou Y. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Apr 30;100(17):e25738. DOI: 10.1097/MD.00000000000025738.
- [210] Qiu S, Cao P, Guo Y, Lu H, Hu Y. Exploring the Causality Between Hypothyroidism and Non-alcoholic Fatty Liver: A Mendelian Randomization Study. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Mar 15;9:643582. DOI: 10.3389/fcell.2021.643582.
- [211] Kim D, Vazquez-Montesino LM, Escobar JA, Fernandes CT, Cholankeril G, Loomba R et al. Low Thyroid Function in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Am J Gastroenterol.* 2020 Sep;115(9):1496-1504. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000654. PMID: 32496342.
- [212] Grewal H, Joshi S, Sharma R, Mittal P, Goel A. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with hypothyroidism presenting at a rural tertiary care centre in north India. *Trop Doct.* 2021 Apr;51(2):181-184. DOI: 10.1177/0049475520945058. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32772844.
- [213] Teixeira PFDS, Dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 May 13;11:2042018820917869. DOI: 10.1177/2042018820917869.
- [214] He J, Lai Y, Yang J, Yao Y, Li Y, Teng W, Shan Z. The Relationship Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome and Its Components: A

Cross-Sectional Study in a Chinese Population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 31;12:661160. DOI: 10.3389/fendo.2021.661160.

[215] van Tienhoven-Wind LJ, Dullaart RP. Low-normal thyroid function and novel cardiometabolic biomarkers. *Nutrients*. 2015 Feb 16;7(2):1352-77. DOI: 10.3390/nu7021352.

[216] Chang YC, Hua SC, Chang CH, Kao WY, Lee HL, Chuang LM et al. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. *J Clin Med*. 2019 Jun 7;8(6):817. DOI: 10.3390/jcm8060817.

[217] Jiang L, Du J, Wu W, Fang J, Wang J, Ding J. Sex differences in subclinical hypothyroidism and associations with metabolic risk factors: a health examination-based study in mainland China. *BMC Endocr Disord*. 2020 Jul 6;20(1):100. DOI: 10.1186/s12902-020-00586-5.

[218] Khatiwada S, Sah SK, Kc R, Baral N, Lamsal M. Thyroid dysfunction in metabolic syndrome patients and its relationship with components of metabolic syndrome. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016 Feb 1;2:3. DOI: 10.1186/s40842-016-0021-0.

[219] Deshmukh V, Farishta F, Bhole M. Thyroid Dysfunction in Patients with Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional, Epidemiological, Pan-India Study. *Int J Endocrinol*. 2018 Dec 25;2018:2930251. DOI: 10.1155/2018/2930251.

[220] Mehran L, Amouzegar A, Rahimabad PK, Tohidi M, Tahmasebinejad Z, Azizi F. Thyroid Function and Metabolic Syndrome: A Population-Based Thyroid Study. *Horm Metab Res*. 2017 Mar;49(3):192-200. DOI: 10.1055/s-0042-117279.

[221] Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;92(2):491-6. DOI: 10.1210/jc.2006-1718.

[222] Kim BJ, Kim TY, Koh JM, Kim HK, Park JY, Lee KU et al. Relationship between serum free T4 (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jan;70(1):152-60. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03304.x.

-
- [223] Tang K, Zhang Q, Peng NC, Zhang M, Xu SJ, Li H et al. Epidemiology of metabolic syndrome and its components in Chinese patients with a range of thyroid-stimulating hormone concentrations. *J Int Med Res.* 2020 Nov;48(11):300060520966878. DOI: 10.1177/0300060520966878.
- [224] Mehran L, Amouzegar A, Bakhtiyari M, Mansournia MA, Rahimabad PK, Tohidi M et al. Variations in Serum Free Thyroxine Concentration Within the Reference Range Predicts the Incidence of Metabolic Syndrome in Non-Obese Adults: A Cohort Study. *Thyroid.* 2017 Jul;27(7):886-893. DOI: 10.1089/thy.2016.0557.
- [225] Ding X, Zhao Y, Zhu CY, Wu LP, Wang Y, Peng ZY et al. The association between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: an update meta-analysis of observational studies. *Endocr J.* 2021 Sep 28;68(9):1043-1056. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0796.
- [226] Eftekharzadeh A, Khamseh ME, Farshchi A, Malek M. The Association Between Subclinical Hypothyroidism and Metabolic Syndrome as Defined by the ATP III Criteria. *Metab Syndr Relat Disord.* 2016 Apr;14(3):137-44. DOI: 10.1089/met.2015.0065.
- [227] Mehran L, Amouzegar A, Abdi H, Delbari N, Madreseh E, Tohidi M, Mansournia MA, Azizi F. Incidence of Thyroid Dysfunction Facing Metabolic Syndrome: A Prospective Comparative Study with 9 Years of Follow-Up. *Eur Thyroid J.* 2021 Jul;10(5):390-398. DOI: 10.1159/000512665.
- [228] Stoica RA, Ancuceanu R, Costache A, Ștefan SD, Stoian AP, Guja C et al. Subclinical hypothyroidism has no association with insulin resistance indices in adult females: A case-control study. *Exp Ther Med.* 2021 Sep;22(3):1033. DOI: 10.3892/etm.2021.10465.
- [229] Guo W, Qin P, Li XN, Wu J, Lu J, Zhu WF et al. Free Triiodothyronine Is Associated With Hepatic Steatosis and Liver Stiffness in Euthyroid Chinese Adults With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Aug 12;12:711956. DOI: 10.3389/fendo.2021.711956.
- [230] Du J, Chai S, Zhao X, Sun J, Zhang X, Huo L. Association Between Thyroid Hormone Levels and Advanced Liver Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 May 26;14:2399-2406. DOI: 10.2147/DMSO.S313503.

-
- [231] 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 Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):2005-23. DOI: 10.1002/hep.25762.
- [232] Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics. *Liver Int*. 2020 Feb;40 Suppl 1:77-81. doi: 10.1111/liv.14347.
- [233] Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1264-1281.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.