ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/392242917

Riesgo de enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica en 44.939 trabajadores sanitarios españoles: variables asociadas

Article *in* Medicina de Familia SEMERGEN · May 2025

DOI: 10.1016/j.semerg.2025.102514

CITATIONS
0

READS
9

9 authors, including:

Cristina Martorell Sánchez
National University of Distance Education
16 PUBLICATIONS **4** CITATIONS
SEE PROFILE

Angel Arturo López-González
Escuela Universitaria ADEMA
437 PUBLICATIONS **2,678** CITATIONS
SEE PROFILE

All content following this page was uploaded by Angel Arturo López-González on 31 May 2025.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

Medicina de Familia
SEMERGEN
www.elsevier.es/semergen

ORIGINAL

Riesgo de enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica en 44.939 trabajadores sanitarios españoles: variables asociadas

P.J. Tárraga Marcos[a], **Á.A. López-González**[b,c,d,*], **E. Martínez-Almoyna Rifá**[b,c], **H. Paublini Oliveira**[b,c], **C. Martorell Sánchez**[b,c], **P.J. Tárraga López**[e] y **J.I. Ramírez-Manent**[b,d,f]

[a] *Hospital Universitario de San Joan, Alicante, España*
[b] *ADEMA-Grupo Salud del Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUNICS) de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, España*
[c] *Facultad de Odontología,Escuela Universitaria ADEMA-UIB, Palma de Mallorca, España*
[d] *Servicio de Salud de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, España*
[e] *Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, España*
[f] *Facultad de Medicina, Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, España*

Recibido el 1 de marzo de 2025; aceptado el 6 de abril de 2025

PALABRAS CLAVE
MASLD;
Trabajadores sanitarios;
Factores de riesgo;
Actividad física;
Dieta mediterránea

Resumen
Objetivo: Evaluar la asociación entre variables sociodemográficas y hábitos de vida con el riesgo de enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica (MASLD) en trabajadores sanitarios españoles.
Métodos: Estudio transversal con 44.939 trabajadores sanitarios. Se analizaron variables sociodemográficas (edad, sexo, ocupación) y hábitos de vida (tabaquismo, actividad física, adherencia a la dieta mediterránea) en relación con distintas escalas de riesgo de MASLD (FLI, HSI, LAP, ZJU y FLD). Se utilizaron modelos de regresión logística multinomial para identificar asociaciones significativas.
Resultados: La prevalencia de valores elevados en las escalas de riesgo fue mayor en hombres y aumentó con la edad. Los auxiliares de enfermería y celadores presentaron mayor riesgo en comparación con facultativos. La inactividad física (OR = 2,65; IC 95%: 2,47-2,84) y la baja adherencia a la dieta mediterránea (OR = 1,89; IC 95%: 1,69-2,10) se asociaron con un mayor riesgo de MASLD. El tabaquismo mostró una relación significativa con valores elevados en las escalas de riesgo (OR = 1,17; IC 95%: 1,13-1,21).

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: angarturo@gmail.com (Á.A. López-González).

https://doi.org/10.1016/j.semerg.2025.102514
1138-3593/© 2025 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Conclusiones: Edad, sexo, ocupación, tabaquismo, actividad física y dieta mediterránea influyen en el riesgo de MASLD. Se requieren estrategias de prevención dirigidas a la promoción de la actividad física, la mejora de la alimentación y la reducción del tabaquismo en trabajadores sanitarios.
© 2025 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS
MASLD;
Healthcare workers;
Risk factors;
Physical activity;
Mediterranean diet

Risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in 44,939 Spanish healthcare workers: associated variables

Abstract
Objective: To assess the association between sociodemographic variables and lifestyle habits with the risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MASLD) in Spanish healthcare workers.
Methods: A cross-sectional study including 44,939 healthcare workers. Sociodemographic variables (age, sex, occupation) and lifestyle habits (smoking, physical activity, adherence to the Mediterranean diet) were analyzed in relation to MASLD risk scores (FLI, HSI, LAP, ZJU, and FLD). Multinomial logistic regression models were used to identify significant associations.
Results: Higher risk score values were more prevalent in men and increased with age. Nursing assistants and orderlies had a higher risk compared to physicians. Physical inactivity (OR = 2.65; 95% CI: 2.47-2.84) and low adherence to the Mediterranean diet (OR = 1.89; 95% CI: 1.69-2.10) were associated with an increased risk of MASLD. Smoking was significantly related to higher risk scores (OR = 1.17; 95% CI: 1.13-1.21).
Conclusions: Age, sex, occupation, smoking, physical activity, and adherence to the Mediterranean diet influence MASLD risk. Preventive strategies should focus on promoting physical activity, improving dietary habits, and reducing smoking among healthcare workers.
© 2025 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) es la forma más común de enfermedad hepática crónica a nivel mundial[1] y está estrechamente relacionada con el síndrome metabólico[2], la obesidad[3] y la diabetes mellitus tipo 2[4]. Se define por la acumulación de grasa en más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de un consumo significativo de alcohol (< 30 g/día en hombres y < 20 g/día en mujeres) u otras causas secundarias de hepatopatía[5]. MASLD abarca un espectro de entidades clínicas que van desde la esteatosis simple[6], considerada una afección relativamente benigna, hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)[7], que puede progresar a fibrosis[8], cirrosis[9] y carcinoma hepatocelular[10].

Debido a su alta prevalencia y su potencial evolución a enfermedades hepáticas avanzadas, la MASLD es un problema de salud pública en constante crecimiento. Su estudio ha cobrado especial interés en los últimos años debido a su asociación con enfermedades cardiovasculares, que representan la principal causa de mortalidad en estos pacientes[11].

La prevalencia de la MASLD varía a nivel global, con estimaciones que oscilan entre el 25 y el 30% de la población general[12]. En países industrializados como Estados Unidos y Europa, la prevalencia puede superar el 35%[13], mientras que en Asia y América Latina la cifra continúa en aumento debido a cambios en los patrones dietéticos y al incremento del sedentarismo[14].

La MASLD afecta predominantemente a personas con obesidad[15], resistencia a la insulina[16] y diabetes mellitus tipo 2[17], siendo estos los principales factores de riesgo. Se estima que hasta el 70-90% de los pacientes con obesidad y cerca del 50% de los diabéticos tipo 2 presentan esta condición. La distribución por sexo y etnicidad muestra una mayor prevalencia en hombres y en individuos de origen hispano, en comparación con poblaciones de ascendencia africana[18].

El desarrollo de la MASLD es un proceso multifactorial[19] influenciado por factores genéticos, metabólicos y ambientales. La hipótesis del «doble golpe» es la teoría más aceptada[20]:

1. Primer golpe: Se produce por la acumulación de triglicéridos en el hígado debido a un desequilibrio entre la captación, síntesis y oxidación de ácidos grasos libres (AGL)[21]. La resistencia a la insulina facilita la lipólisis en el tejido adiposo, aumentando la disponibilidad de AGL y su captación por los hepatocitos[22].

2. Segundo golpe: Ocurre debido al estrés oxidativo[23], la inflamación[24] y la disfunción mitocondrial[25], que desencadenan daño hepatocelular, activación de células estrelladas hepáticas[26] y fibrosis progresiva.

Factores como la disbiosis intestinal[27], el aumento de la permeabilidad intestinal[28] y la translocación de endotoxinas[29] también juegan un papel en la inflamación hepática a través de la activación del receptor Toll-*like* 4 (TLR4)[30]. Asimismo, variantes genéticas como PNPLA3[31] y TM6SF2[32] han sido identificadas como predisponentes para la progresión de la enfermedad.

La MASLD suele ser asintomática en sus primeras etapas y se detecta incidentalmente en estudios de imagen o por alteraciones en pruebas hepáticas. En algunos casos, los pacientes pueden presentar fatiga, malestar en el hipocondrio derecho y hepatomegalia[33].

A medida que la enfermedad progresa, los pacientes con MASH y fibrosis avanzada pueden progresar a enfermedades como cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular[34]. Además, la MASLD se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares[35] y renales[36], lo que aumenta su impacto clínico y pronóstico.

El diagnóstico de MASLD se basa en la exclusión de otras causas de hepatopatía y en la combinación de pruebas bioquímicas, estudios de imagen y escalas de predicción de riesgo.

Las transaminasas GOT y GPT pueden estar elevadas en pacientes con MASH, aunque en muchos casos permanecen dentro de rangos normales. Otros marcadores como ferritina elevada y disminución de la adiponectina pueden sugerir inflamación hepática[37].

La biopsia hepática es considerada el método de referencia para el diagnóstico y la evaluación de la gravedad de la MASLD. Su utilidad radica en la capacidad de diferenciar entre la esteatosis simple y la esteatohepatitis no alcohólica, así como en la cuantificación precisa del grado de fibrosis hepática, lo que permite una mejor estratificación del riesgo de progresión a cirrosis o enfermedad hepática avanzada. No obstante, su aplicación clínica se ve limitada debido a su carácter invasivo, su alto costo y la posibilidad de complicaciones como el sangrado o el dolor tras el procedimiento. Además, la variabilidad del muestreo y la dificultad para aplicarla en estudios de cribado a gran escala han llevado a un creciente interés en el desarrollo de métodos no invasivos que permitan detectar y estadificar la enfermedad de manera más accesible, segura y reproducible[38].

Entre los estudios de imagen útiles para el diagnóstico encontramos:

- Ecografía hepática: Muy accesible actualmente en atención primaria, aunque con dificultad para su diagnóstico cuando la esteatosis es menor del 20% o en individuos con el índice de masa corporal (IMC) elevado (> 40 kg/m^2), además de baja sensibilidad para identificar fibrosis[39].
- Elastografía transitoria (FibroScan®)[40]: Permite medir la rigidez hepática y cuantificar la infiltración grasa a través del *controlled attenuation parameter* (CAP)[41].
- Resonancia magnética con espectroscopia de protones (^{1}H-MRS)[42] y fracción de grasa por densidad de protones (PDFF)[43]. Métodos más precisos para cuantificar la esteatosis, y considerada el *gold standard*.

Diversas escalas de riesgo han sido desarrolladas y validadas para predecir la presencia de esteatosis y fibrosis hepática, evitando la necesidad de una biopsia hepática.

1. Índice de hígado graso (FLI): Se basa en el IMC, la circunferencia abdominal, los triglicéridos y la gamma-glutamiltransferasa (GGT)[44].
2. Índice de esteatosis hepática (HSI): Calculado con GOT, GPT, IMC y presencia de diabetes, es útil para estimar la probabilidad de esteatosis hepática[45].
3. Índice de la Universidad de Zhejian (ZJU Index): Diseñado en población asiática, combina el IMC, la presión arterial, los triglicéridos, el colesterol HDL y la glucosa en ayunas[46].
4. Producto de acumulación de lípidos (LAP): Índice basado en la circunferencia abdominal y los triglicéridos en ayunas, útil para evaluar la acumulación de grasa hepática y su relación con el síndrome metabólico[47].
5. Índice de enfermedad del hígado graso (FLD)[47]: Emplea para su cálculo IMC, GOT, GPT, triglicéridos y glucemia.
6. NAFLD *Fibrosis Score* (NFS): Considera edad, IMC, diabetes, GOT/GPT, albúmina y plaquetas. Es útil para identificar fibrosis avanzada[48].
7. Fibrosis-4 (FIB-4): Calculado con edad, GOT, GPT y plaquetas, ayuda a estratificar el riesgo de fibrosis significativa[49].
8. APRI (Índice de la relación entre GOT y plaquetas): Se utiliza para evaluar fibrosis en múltiples enfermedades hepáticas, incluyendo la MASLD[50].

Las escalas validadas para la estratificación del riesgo de MASLD han demostrado ser herramientas valiosas, especialmente en estudios epidemiológicos y en el manejo de grandes poblaciones. Su uso permite identificar a individuos con mayor riesgo de progresión de la enfermedad de manera sencilla y accesible. Sin embargo, aunque se recomiendan ampliamente en la práctica clínica, estas escalas no reemplazan a la biopsia hepática, que sigue siendo el estándar de referencia para el diagnóstico definitivo y la estadificación de la fibrosis hepática. Su valor radica en que son predictores independientes, reproducibles y aplicables en diversas poblaciones, lo que facilita su integración en protocolos clínicos. No obstante, presentan ciertas limitaciones, especialmente en pacientes mayores, con obesidad mórbida, enfermedad renal crónica o aquellos en tratamiento con fármacos hepatotóxicos, donde su precisión puede verse reducida. A pesar de ello, siguen siendo herramientas fundamentales para orientar la toma de decisiones médicas y evitar procedimientos invasivos innecesarios. De acuerdo con la *European Association for the Study of the Liver* (EASL), se recomienda la combinación de al menos dos índices predictores para mejorar la exactitud en la identificación del riesgo de enfermedad hepática avanzada y optimizar el manejo clínico de los pacientes con MASLD[51].

El objetivo de este estudio es valorar la asociación de diferentes variables sociodemográficas (edad, sexo y estatus socioeconómico) y hábitos de salud (dieta mediterránea, actividad física y consumo de tabaco) con los valores de

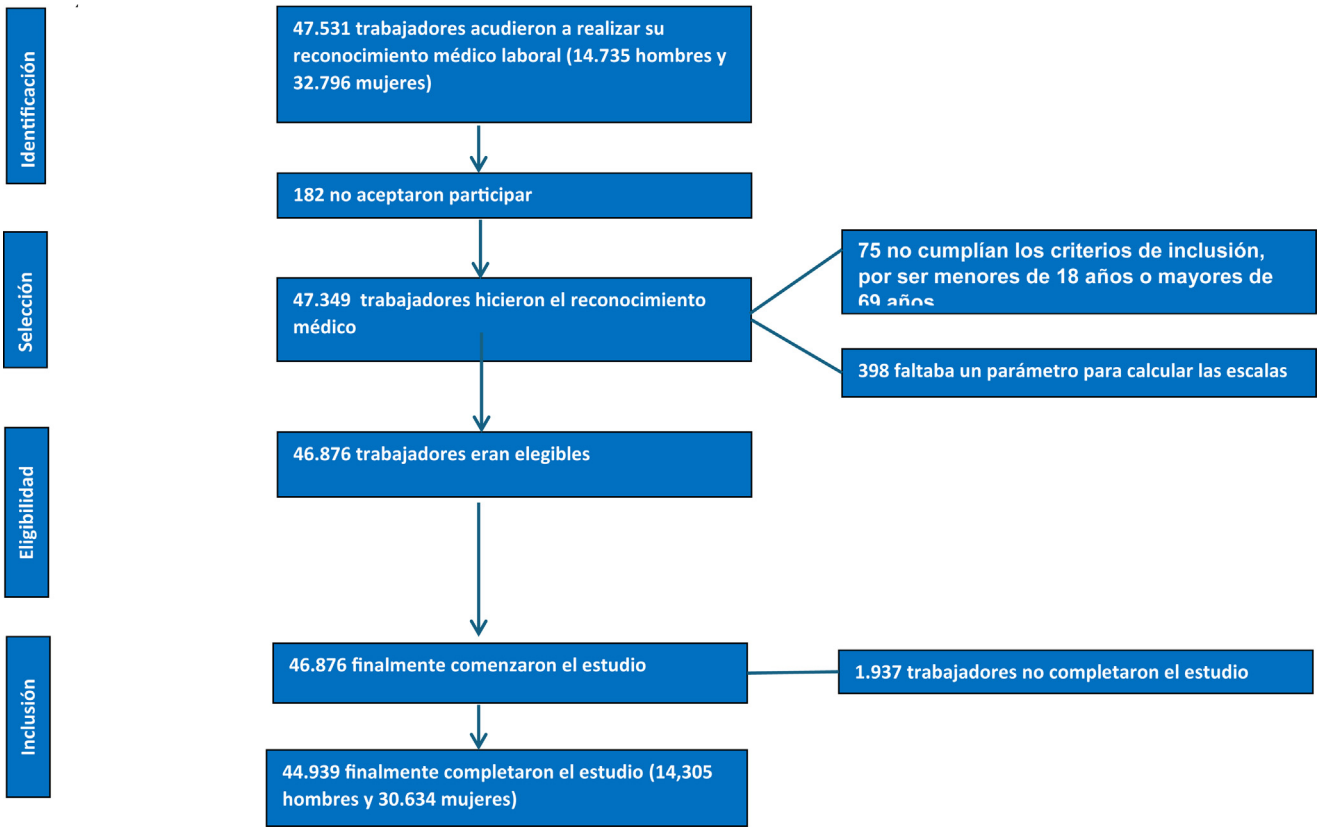

Figura 1 Diagrama de flujo en el que se detalla el proceso de selección e inclusión de los participantes en el estudio.

distintas escalas de riesgo de MASLD como FLI, HSI, ZJU, FLD y LAP en un amplio colectivo de trabajadores sanitarios españoles.

Material y métodos

Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión:
  - Personas con edades comprendidas entre los 18 y 69 años.
  - Empleados de alguna de las empresas participantes en el estudio.
  - Haber otorgado su consentimiento informado para participar.
  - Autorización del uso de sus datos con fines epidemiológicos.
- Criterios de exclusión:
  - Individuos menores de 18 años o mayores de 69.
  - Personas que no formen parte de las empresas incluidas en el estudio.
  - Falta de consentimiento informado para participar en la investigación.
  - No haber autorizado el uso de sus datos con propósitos epidemiológicos.
  - Pacientes con antecedentes de patología hepática.

El diagrama de flujo de los participantes en el estudio se presenta en la figura 1.

Procedimientos para la recolección de datos

La recopilación de datos fue llevada a cabo por equipos especializados en salud ocupacional pertenecientes a las instituciones participantes, siguiendo un protocolo metodológico estructurado que incluyó las siguientes etapas:

- Historia clínica: Se obtuvo información sociodemográfica de los participantes, incluyendo edad, género y puesto laboral. Además, se registraron hábitos relacionados con la salud, como el consumo de tabaco, la actividad física, el nivel de adherencia a la dieta mediterránea y la percepción del estrés.
- Evaluaciones antropométricas y clínicas: Se realizaron mediciones de estatura, peso, circunferencia de cintura y cadera, así como registros de presión arterial sistólica y diastólica.
- Análisis bioquímico: Se efectuaron estudios de laboratorio dirigidos a la evaluación del perfil lipídico, los marcadores hepáticos y la concentración de glucosa en ayunas.

Con el propósito de reducir sesgos, todas las mediciones se realizaron conforme a protocolos estandarizados:

- Medición de estatura y peso: Se utilizaron una báscula SECA 700 y un estadímetro SECA 220, asegurando que los participantes vistieran solo ropa interior durante la evaluación.
- Determinación de circunferencias: La medición de la circunferencia de la cintura se realizó con una cinta SECA,

posicionada entre la cresta ilíaca y la costilla inferior, mientras que la circunferencia de la cadera se midió en la zona de mayor prominencia glútea. Todas las mediciones se llevaron a cabo con el participante en posición erguida y relajada.
- Registro de presión arterial: Se utilizó un esfigmomanómetro OMRON-M3, siguiendo un periodo de reposo de al menos 10 minutos en posición sedente. Se instruyó a los participantes a abstenerse de ingerir alimentos, bebidas o tabaco durante al menos una hora previa a la evaluación. Se realizaron 3 mediciones consecutivas con intervalos de un minuto, y se calculó el promedio de las mismas.

Las muestras de sangre venosa se recolectaron tras un ayuno de 12 h, siendo posteriormente refrigeradas y enviadas a laboratorios acreditados en un plazo máximo de 72 h para su análisis. Se determinaron los siguientes parámetros:

- Triglicéridos, colesterol total y glucosa: Se analizaron mediante métodos enzimáticos. Colesterol de alta densidad (HDL): Se cuantificó mediante un procedimiento basado en precipitación. Colesterol de baja densidad (LDL): Se calculó con la ecuación de Friedewald en casos donde los triglicéridos no superaban los 400 mg/dl; en niveles superiores, el LDL fue determinado directamente[52].

Definiciones operativas

- Clasificación del personal sanitario: Los participantes fueron agrupados en 4 categorías: médicos, enfermeros, técnicos de salud (incluyendo laboratorios, patología y radiología) y auxiliares de enfermería o personal de apoyo.
- Criterios para la clasificación de fumadores: Se consideró fumador a aquel individuo que hubiera consumido, al menos, un cigarrillo diario o su equivalente en otras formas de tabaco durante el mes previo, o que hubiera dejado de fumar en el último año.
- Evaluación de la adherencia dietética: Se utilizó el Cuestionario de Adherencia a la Dieta Mediterránea, derivado del test PREDIMED. Este instrumento consta de 14 ítems, cada uno valorado con 0 o 1 punto. Se consideró una baja adherencia para puntajes inferiores a 9, mientras que valores iguales o superiores indicaron una buena adherencia[53].
- Evaluación de la actividad física: Se empleó el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ), un instrumento autoadministrado compuesto por 7 ítems que indagan sobre el tipo, duración y frecuencia de las actividades físicas realizadas en la semana previa[54].

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron descritas mediante frecuencias y distribuciones porcentuales. La normalidad de las variables continuas se verificó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, tras lo cual se calcularon medias y desviaciones estándar. Para la comparación de medias entre grupos, se empleó la prueba t de Student, y la prueba de chi-cuadrado para evaluar diferencias en proporciones. Adicionalmente, se analizaron factores asociados con el riesgo de MASLD mediante modelos de regresión logística multinomial, evaluando su ajuste con la prueba de Hosmer-Lemeshow. Se llevaron a cabo análisis estratificados para identificar posibles variables de confusión, sin encontrar ninguna de relevancia estadística. Todos los análisis se realizaron con el software SPSS (versión 29.0), estableciendo un nivel de significación de 0,05.

Resultados

La tabla 1 presenta un resumen de las características antropométricas, clínicas, bioquímicas, sociodemográficas y de estilo de vida de los 44.939 profesionales de la salud incluidos en el estudio. La edad promedio de los participantes superó ligeramente los 41 años, con la mayoría de la muestra concentrada en el grupo etario de 30 a 49 años. En términos generales, las mujeres mostraron valores promedio más bajos en comparación con los hombres en todas las variables analizadas.

En cuanto a la adherencia a la dieta mediterránea, el 45,8% de los participantes masculinos informó seguir este patrón alimentario, mientras que, en el caso de las mujeres, el porcentaje fue del 37,9%. Respecto a la actividad física regular, el 47,5% de los hombres y el 38,9% de las mujeres declararon practicarla con frecuencia. Finalmente, la prevalencia de tabaquismo fue ligeramente superior en hombres (16,1%) en comparación con las mujeres (15,0%).

Las tablas 2 y 3 muestran los valores medios y la prevalencia de valores altos de las distintas escalas de riesgo de MASLD incluidas en el estudio.

En ambos casos los valores van aumentando a medida que lo hace la edad y cuando descendemos en el estatus socioeconómico. También se aprecia un incremento de estos valores cuando la persona presenta hábitos no saludables (tabaquismo, sedentarismo y bajo consumo de dieta mediterránea). Los valores siempre son inferiores en las mujeres. Todas las diferencias que se observan muestran significación estadística ($p < 0,001$).

La tabla 4 muestra los resultados de la regresión logística multinomial donde se aprecia que todas las variables incluidas en el modelo (variables independientes) se asocian con la presencia de valores elevados de las diferentes escalas de MASLD analizadas. De todas las variables independientes las que muestran mayor asociación (valores de OR más altos) son la edad, el sexo, el tipo de trabajo y el nivel de actividad física.

Valores medios de las escalas de riesgo de MAFLD según variables sociodemográficas y hábitos saludables en hombres (fig. 2).

Valores medios de las escalas de riesgo de MAFLD según variables sociodemográficas y hábitos saludables en mujeres (fig. 3).

Discusión

El presente estudio analiza la asociación de diversas variables sociodemográficas y de estilo de vida con el riesgo de MASLD en una amplia cohorte de trabajadores sanitarios españoles. Nuestros hallazgos confirman que factores como la edad, el sexo, el estatus socioeconómico, el consumo de

Tabla 1 Características de la muestra

	Hombres n = 14.305 Media (dt)	Mujeres n = 30.634 Media (dt)	p
Edad (años)	41,1 (10,6)	40,4 (10,5)	< 0,001
Altura (cm)	176,0 (7,5)	162,6 (6,0)	< 0,001
Peso (kg)	81,2 (14,5)	63,7 (13,3)	< 0,001
IMC (kg/m^2)	26,3 (11,8)	24,1 (10,2)	< 0,001
Perímetro cintura (cm)	89,7 (12,6)	76,7 (11,8)	< 0,001
Perímetro cadera (cm)	101,7 (8,8)	99,3 (10,7)	< 0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	128,2 (13,1)	116,1 (13,8)	< 0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	79,9 (10,6)	74,8 (10,1)	< 0,001
Colesterol (mg/dl)	191,8 (37,2)	187,8 (34,6)	< 0,001
cHDL (mg/dl)	48,9 (11,2)	59,3 (12,8)	< 0,001
cLDL (mg/dl)	165,2 (46,2)	144,8 (38,9)	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	111,0 (73,2)	81,7 (47,0)	< 0,001
Glucosa (mg/dl)	93,6 (18,2)	88,9 (12,4)	< 0,001
GOT (U/l)	24,1 (17,2)	18,2 (8,0)	< 0,001
GPT (U/l)	29,0 (36,7)	17,3 (13,7)	< 0,001
GGT (U/l)	30,2 (28,8)	18,1 (18,1)	< 0,001
	n (%)	n (%)	p
< 30 años	2.400 (16,8)	5.984 (19,5)	< 0,001
30-39 años	4.200 (29,4)	8.304 (27,1)	
40-49 años	4.512 (31,5)	10.128 (33,0)	
50-59 años	2.449 (17,1)	5.150 (16,8)	
60-69 años	744 (5,2)	1.120 (3,6)	
Facultativos	5.064 (35,4)	5.024 (16,4)	< 0,001
Enfermeras	4.008 (28,0)	12.752 (41,6)	
Técnicos de salud	1.728 (12,1)	4.128 (13,5)	
Auxiliares enfermería-celadores	3.505 (24,5)	8.782 (28,5)	
No fumadores	12.001 (83,9)	26.094 (85,0)	< 0,001
Fumadores	2.304 (16,1)	4.592 (15,0)	
No actividad física	7.512 (52,5)	18.744 (61,1)	< 0,001
Sí actividad física	6.793 (47,5)	11.942 (38,9)	
No dieta mediterránea	7.771 (54,2)	19.213 (62,1)	< 0,001
Sí dieta mediterránea	6.534 (45,8)	11.413 (37,9)	

dt: desviación típica; GGT: gamma-glutamiltransferasa; GOT: glutamato-oxalacetato-transaminasa; GPT: glutamato-piruvato-transaminasa; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad.

tabaco, la actividad física y la adherencia a la dieta mediterránea se asocian con la presencia de valores elevados en las escalas de riesgo de MASLD. Estos resultados coinciden con estudios previos y refuerzan la importancia de considerar estas variables en la evaluación del riesgo y en el diseño de estrategias preventivas (fig. 2).

Nuestros resultados muestran una asociación clara entre el aumento de la edad y la probabilidad de presentar valores elevados en las escalas de riesgo de MASLD. Este hallazgo es consistente con la literatura existente[55], donde se ha descrito que la prevalencia de la enfermedad hepática grasa aumenta con la edad debido a una mayor resistencia a la insulina[56], disfunción mitocondrial[57] y cambios en la composición corporal[58]. En particular, los trabajadores de más de 50 años presentan un riesgo significativamente mayor, lo que sugiere la necesidad de un seguimiento más estrecho en este grupo etario[59].

El incremento de los valores de riesgo de MASLD con la edad es un fenómeno multifactorial que involucra tanto cambios biológicos como determinantes sociales. En primer lugar, a medida que las personas envejecen, el metabolismo sufre modificaciones significativas, incluyendo una disminución de la tasa metabólica basal, alteraciones en la composición corporal con mayor acumulación de grasa visceral y una menor sensibilidad a la insulina, lo que contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina, un factor clave en la patogénesis de la MASLD.

Además, las escalas de riesgo utilizadas para la detección de MASLD pueden perder precisión en personas de mayor edad. Estas escalas, que incluyen variables como el IMC, las transaminasas hepáticas o la resistencia a la insulina, pueden verse afectadas por cambios fisiológicos propios del envejecimiento. Por ejemplo, en personas mayores, el IMC puede subestimar la adiposidad debido a la pérdida de masa muscular, mientras que otros marcadores pueden no reflejar con precisión la acumulación de grasa hepática en este grupo etario.

Tabla 2 Valores medios de las escalas de riesgo de MASLD según variables sociodemográficas y hábitos saludables por sexo

		FLI		HSI		LAP		ZJU		FLD	
Hombres	n	Media (dt)	p	Media (dt)	p	Media (dt)	p	Media (dt)	p	Media (dt)	p
< 30 años	2.400	18,7 (21,5)	< 0,001	32,6 (6,0)	< 0,001	16,5 (17,2)	< 0,001	33,1 (4,8)	< 0,001	28,3 (4,8)	< 0,001
30-39 años	4.200	30,6 (27,2)		34,7 (6,0)		29,6 (30,0)		35,2 (5,4)		30,2 (5,2)	
40-49 años	4.512	39,7 (28,0)		36,4 (7,2)		38,0 (35,7)		36,7 (5,2)		31,6 (5,1)	
50-59 años	2.449	55,3 (30,6)		38,3 (6,8)		54,3 (46,9)		39,4 (6,3)		33,9 (5,9)	
60-69 años	744	59,3 (23,9)		38,7 (5,5)		54,9 (59,0)		40,2 (5,3)		34,1 (4,9)	
Facultativos	5.064	34,1 (27,5)	< 0,001	35,6 (7,4)	< 0,001	29,4 (29,4)	< 0,001	35,9 (5,3)	< 0,001	30,7 (5,0)	< 0,001
Enfermeras	4.008	31,9 (27,8)		34,6 (5,7)		33,6 (39,2)		35,3 (5,2)		30,3 (5,2)	
Técnicos de salud	1.728	41,4 (32,2)		36,0 (7,3)		38,2 (44,7)		36,7 (6,7)		31,5 (6,5)	
Auxiliares enfermería-celadores	3.505	46,7 (31,9)		37,6 (6,7)		45,9 (47,7)		38,0 (6,5)		32,8 (5,9)	
No fumadores	12.001	37,0 (29,9)	< 0,001	35,0 (6,3)	< 0,001	34,5 (38,8)	< 0,001	36,0 (6,2)	< 0,001	30,9 (5,5)	< 0,001
Fumadores	2.304	37,5 (29,5)		35,9 (6,9)		41,7 (43,7)		36,4 (5,8)		31,3 (5,5)	
No actividad física	7.512	46,7 (30,7)	< 0,001	37,4 (7,7)	< 0,001	44,9 (46,8)	< 0,001	37,8 (6,4)	< 0,001	32,6 (6,1)	< 0,001
Sí actividad física	6.793	27,2 (25,1)		34,0 (5,2)		25,4 (26,7)		34,7 (4,6)		29,7 (4,4)	
No dieta mediterránea	7.771	45,0 (28,9)	< 0,001	36,8 (7,9)	< 0,001	40,9 (26,0)	< 0,001	37,0 (6,3)	< 0,001	32,0 (6,0)	< 0,001
Sí dieta mediterránea	6.534	29,5 (26,0)		34,5 (5,5)		29,5 (27,6)		35,3 (4,9)		30,0 (4,5)	
Mujeres	n	Media (dt)	p	Media (dt)	p	Media (dt)	p	Media (dt)	p	Media (dt)	pe
< 30 años	5.984	7,9 (12,0)	< 0,001	31,4 (4,7)	< 0,001	10,9 (10,6)	< 0,001	32,5 (4,1)	< 0,001	25,8 (4,0)	< 0,001
30-39 años	8.304	11,4 (18,7)		32,4 (5,8)		15,5 (20,1)		33,5 (5,4)		26,7 (5,2)	
40-49 años	10.128	17,8 (22,1)		34,3 (5,8)		20,9 (23,4)		35,5 (5,4)		28,5 (5,3)	
50-59 años	5.150	29,3 (27,9)		36,0 (5,9)		31,0 (27,9)		37,4 (6,4)		30,2 (6,1)	
60-69 años	1.120	33,3 (27,8)		36,2 (6,8)		36,1 (34,9)		37,8 (6,1)		30,5 (5,7)	
Facultativos	5.024	7,9 (11,3)	< 0,001	31,1 (4,1)	< 0,001	11,4 (10,1)	< 0,001	32,3 (3,7)	< 0,001	25,5 (3,6)	< 0,001
Enfermeras	12.752	12,1 (18,0)		32,7 (5,4)		15,1 (15,7)		33,8 (5,0)		27,0 (4,8)	
Técnicos de salud	4.128	22,2 (25,6)		35,4 (6,7)		24,6 (27,2)		36,4 (6,2)		29,3 (6,0)	
Auxiliares enfermería-celadores	8.782	25,4 (26,9)		35,6 (6,6)		29,0 (30,8)		36,8 (6,2)		29,8 (6,0)	
No fumadores	26.094	15,9 (21,8)	< 0,001	33,5 (5,9)	< 0,001	18,9 (22,4)	< 0,001	34,6 (5,5)	< 0,001	27,7 (5,3)	< 0,001
Fumadores	4.592	20,3 (24,9)		34,1 (6,8)		24,9 (27,0)		35,1 (6,4)		28,3 (6,3)	
No actividad física	18.744	19,3 (24,5)	< 0,001	34,4 (6,5)	< 0,001	22,5 (25,8)	< 0,001	35,5 (6,1)	< 0,001	28,6 (5,9)	< 0,001
Sí actividad física	11.942	12,1 (17,4)		32,3 (4,9)		15,4 (17,5)		33,5 (4,5)		26,7 (4,3)	
No dieta mediterránea	19.213	18,2 (22,9)	< 0,001	34,0 (6,6)	< 0,001	21,3 (25,0)	< 0,001	35,0 (6,0)	< 0,001	28,1 (5,7)	< 0,001
Sí dieta mediterránea	11.413	13,0 (18,0)		32,6 (5,0)		16,2 (18,0)		33,7 (4,6)		26,9 (4,4)	

FLD: índice de enfermedad del hígado graso; FLI: índice de hígado graso; HSI: índice de esteatosis hepática; LAP: índice de acumulación de lípidos; MASLD: enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica; ZJU: índice de la Universidad de Zhejian.

Tabla 3 Prevalencia de valores elevados de las escalas de riesgo de MASLD según variables sociodemográficas y hábitos saludables por sexo

		FLI alto		HSI alto		LAP alto		ZJU alto		FLD alto	
Hombres	n	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p
< 30 años	2.400	8,0	< 0,001	21,6	< 0,001	5,2	< 0,001	12,5	< 0,001	4,5	< 0,001
30-39 años	4.200	15,8		31,7		16,6		22,3		10,8	
40-49 años	4.512	25,2		42,9		31,4		33,7		16,0	
50-59 años	2.449	48,0		61,1		32,1		52,2		23,3	
60-69 años	744	48,9		68,0		41,9		63,9		31,9	
Facultativos	5.064	20,4	< 0,001	39,8	< 0,001	19,0	< 0,001	28,7	< 0,001	11,0	< 0,001
Enfermeras	4.008	19,5		29,5		22,2		25,5		9,4	
Técnicos de salud	1.728	34,1		42,3		27,8		34,6		22,7	
Auxiliares enfermería-celadores	3.505	34,6		54,5		32,9		42,3		23,1	
No fumadores	12.001	24,9	< 0,001	38,0	< 0,001	23,4	< 0,001	25,3	< 0,001	11,4	< 0,001
Fumadores	2.304	25,3		41,2		29,2		32,9		15,3	
No actividad física	7.512	35,2	< 0,001	52,5	< 0,001	33,2	< 0,001	44,1	< 0,001	20,7	< 0,001
Sí actividad física	6.793	13,9		27,9		14,5		18,5		8,2	
No dieta mediterránea	7.771	32,8	< 0,001	50,1	< 0,001	27,6	< 0,001	41,3	< 0,001	18,8	< 0,001
Sí dieta mediterránea	6.534	15,7		29,9		15,9		21,2		9,5	
Mujeres	n	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p
< 30 años	5.984	1,5	< 0,001	13,5	< 0,001	3,2	< 0,001	10,5	< 0,001	1,8	< 0,001
30-39 años	8.304	4,9		20,7		6,2		15,8		4,2	
40-49 años	10.128	7,3		29,3		10,1		25,7		6,9	
50-59 años	5.150	15,9		44,7		22,4		40,8		13,0	
60-69 años	1.120	23,7		48,2		30,2		44,6		14,3	
Facultativos	5.024	10,7	< 0,001	10,2	< 0,001	1,9	< 0,001	9,9	< 0,001	1,1	< 0,001
Enfermeras	12.752	8,1		18,2		6,0		14,9		4,0	
Técnicos de salud	4.128	16,6		42,4		13,9		35,8		9,2	
Auxiliares enfermería-celadores	8.782	19,8		42,6		20,2		37,0		11,4	
No fumadores	26.094	6,8	< 0,001	26,4	< 0,001	9,1	< 0,001	22,5	< 0,001	6,0	< 0,001
Fumadores	4.592	10,8		30,9		18,1		27,0		8,9	
No actividad física	18.744	9,2	< 0,001	33,4	< 0,001	13,5	< 0,001	28,5	< 0,001	8,0	< 0,001
Sí actividad física	11.942	4,5		16,9		5,8		14,6		4,0	
No dieta mediterránea	19.213	8,7	< 0,001	31,4	< 0,001	12,1	< 0,001	25,9	< 0,001	7,5	< 0,001
Sí dieta mediterránea	11.413	5,3		18,7		6,9		16,8		4,4	

FLD: índice de enfermedad del hígado graso; FLI: índice de hígado graso; HSI: índice de esteatosis hepática; LAP: íproducto de acumulación de lípidos; MASLD: enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica; ZJU: índice de la Universidad de Zhejian.

Tabla 4 Regresión logística multinomial

	FLI alto	HSI alto	LAP alto	ZJU alto	FLD alto
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Mujeres	1	1	1	1	1
Hombres	5,88 (5,49-6,28)	2,31 (2,20-2,42)	3,89 (3,66-4,23)	1,91 (1,81-2,01)	3,15 (2,92-3,38)
< 30 años	1	1	1	1	1
30-39 años	1,46 (1,28-1,65)	1,53 (1,35-1,71)	1,72 (1,53-1,92)	1,68 (1,49-1,88)	1,64 (1,41-1,87)
40-49 años	3,82 (3,34-4,31)	2,85 (2,54-3,15)	3,23 (2,88-3,59)	3,30 (2,94-3,66)	2,83 (2,44-3,23)
50-59 años	6,19 (5,36-7,03)	4,16 (3,69-4,63)	6,23 (5,50-6,97)	5,55 (4,92-6,19)	4,20 (3,59-4,80)
60-69 años	12,28 (10,29-14,28)	5,73 (2,05-6,41)	12,69 (10,84-14,55)	7,87 (6,90-8,84)	8,11 (6,67-9,55)
Facultativos	1	1	1	1	1
Enfermeras	1,15 (1,11-1,20)	1,16 (1,12-1,20)	1,23 (1,13-1,33)	1,19 (1,14-1,24)	1,16 (1,12-1,21)
Técnicos de salud	1,60 (1,47-1,74)	2,28 (2,15-2,42)	1,66 (1,54-1,79)	1,96 (1,84-2,09)	2,02 (1,83-2,21)
Auxiliares enfermería-celadores	3,01 (2,74-3,29)	2,85 (2,66-3,05)	3,34 (3,06-3,62)	2,75 (2,55-2,95)	3,34 (2,98-2,70)
No fumadores	1	1	1	1	1
Fumadores	1,17 (1,13-1,21)	1,24 (1,19-1,29)	1,41 (1,31-1,52)	1,29 (1,22-1,36)	1,20 (1,15-1,26)
Sí actividad física	1	1	1	1	1
No actividad física	2,65 (2,47-2,84)	2,56 (2,44-2,69)	2,69 (2,53-2,85)	2,70 (2,56-2,85)	2,33 (2,15-2,52)
Sí dieta mediterránea	1	1	1	1	1
No dieta mediterránea	1,89 (1,69-2,10)	1,77 (1,60-1,95)	1,90 (1,69-2,12)	2,01 (1,88-2,14)	1,70 (1,56-1,84)

FLD: índice de enfermedad del hígado graso; FLI: índice de hígado graso; HSI: índice de esteatosis hepática; LAP: íproducto de acumulación de lípidos; OR: odds ratio; ZJU: índice de la Universidad de Zhejian.

Por otro lado, el estatus socioeconómico juega un papel determinante en la prevalencia de la MASLD con el envejecimiento. Individuos con menores ingresos suelen tener menor acceso a una alimentación saludable, mayor consumo de alimentos ultraprocesados y menor adherencia a patrones dietéticos equilibrados, como la dieta mediterránea[60]. Asimismo, la práctica de actividad física suele reducirse con la edad, especialmente en poblaciones con menor poder adquisitivo, debido a barreras económicas, falta de acceso a espacios recreativos o limitaciones de salud[61]. Este estilo de vida más sedentario favorece la obesidad, el síndrome metabólico y, en consecuencia, el riesgo de MASLD.

Además, el envejecimiento se asocia con un mayor uso de fármacos, algunos de los cuales pueden influir en la salud hepática, bien sea por efectos hepatotóxicos o por alterar el metabolismo lipídico. Esto puede contribuir a una mayor acumulación de grasa en el hígado y aumentar la probabilidad de desarrollar fibrosis hepática en etapas avanzadas.

En conclusión, el aumento del riesgo de MASLD con la edad refleja una interacción compleja entre cambios metabólicos, la menor precisión de los índices de riesgo en adultos mayores y factores socioeconómicos que afectan el estilo de vida. Esto subraya la importancia de adaptar las estrategias de prevención y cribado en poblaciones envejecidas, considerando tanto aspectos clínicos como determinantes sociales de la salud.

Según los datos obtenidos en esta investigación, el sexo también se reveló como un factor determinante en la presencia de valores elevados en las escalas de MASLD. Los hombres presentaron valores significativamente más altos en comparación con las mujeres, lo que coincide con estudios previos que indican una mayor susceptibilidad masculina a la acumulación de grasa hepática[62]. Este fenómeno podría explicarse por diferencias en la distribución de grasa corporal[63], niveles hormonales[64] y sensibilidad a la insulina[65]. La protección hormonal conferida por los estrógenos en mujeres premenopáusicas podría ser un factor clave en la menor prevalencia observada en este grupo[66].

Nuestros resultados muestran una relación inversa entre el estatus socioeconómico y el riesgo de MASLD. Los auxiliares de enfermería y celadores presentaron valores significativamente más altos en comparación con los facultativos. Este hallazgo es congruente con investigaciones previas que asocian un nivel socioeconómico inferior con un mayor riesgo de enfermedades metabólicas, posiblemente debido a diferencias en el acceso a recursos de salud, patrones alimentarios y niveles de actividad física[67].

El tipo de trabajo también se asoció con la presencia de valores elevados en las escalas de MASLD en algunas investigaciones. Los profesionales con ocupaciones que implican menor actividad física y mayores niveles de estrés podrían estar en mayor riesgo[68]. Es fundamental desarrollar programas de promoción de la salud dirigidos a estos subgrupos de la población trabajadora.

Nosotros hemos encontrado que el tabaquismo se asoció significativamente con valores elevados en las escalas de MASLD, lo que respalda estudios previos que sugieren que el tabaco puede contribuir al desarrollo de la enfermedad hepática grasa[69] a través de mecanismos inflamatorios, estrés oxidativo y alteraciones en la sensibilidad a la insulina[70]. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de implementar estrategias para reducir el consumo de tabaco en poblaciones con riesgo elevado de enfermedad metabólica.

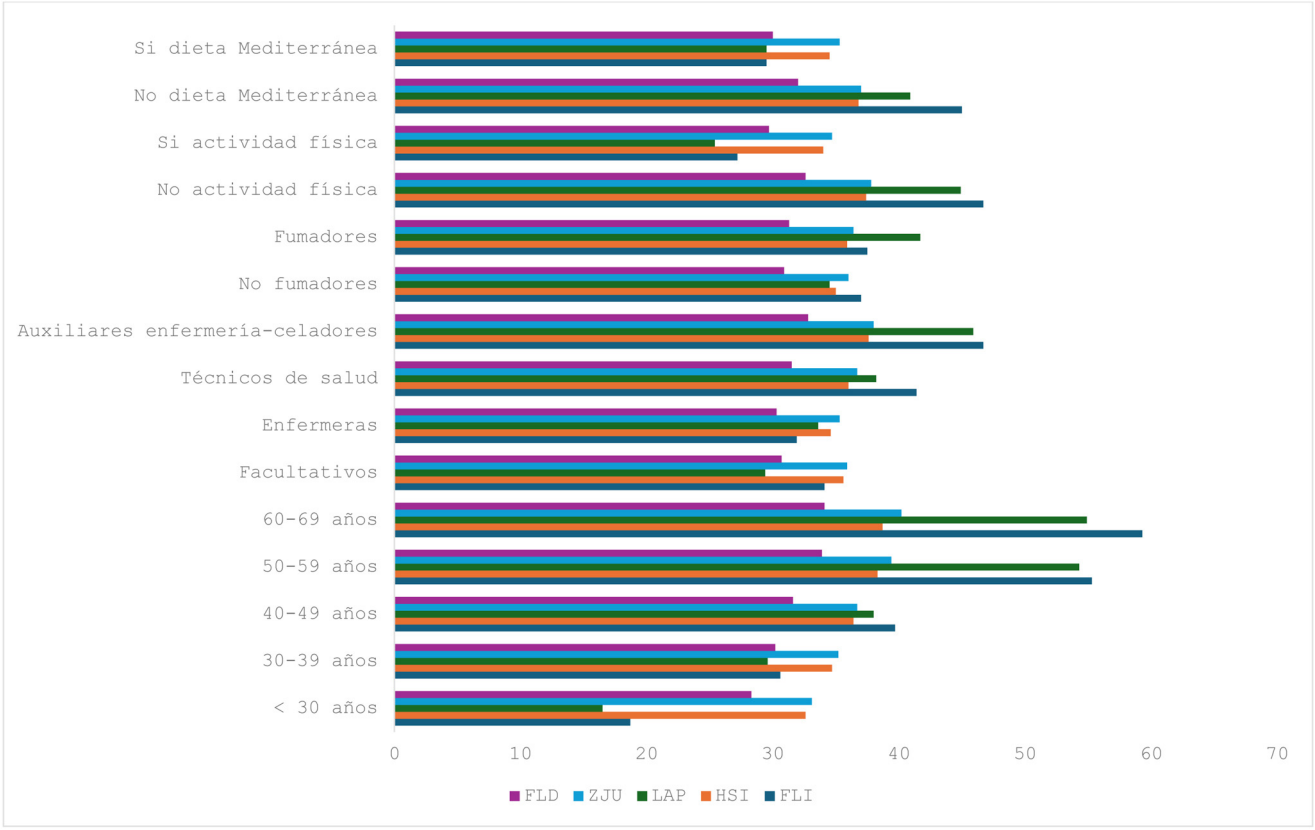

Figura 2 Cumplimiento Variables sociodemograficas (hombres).

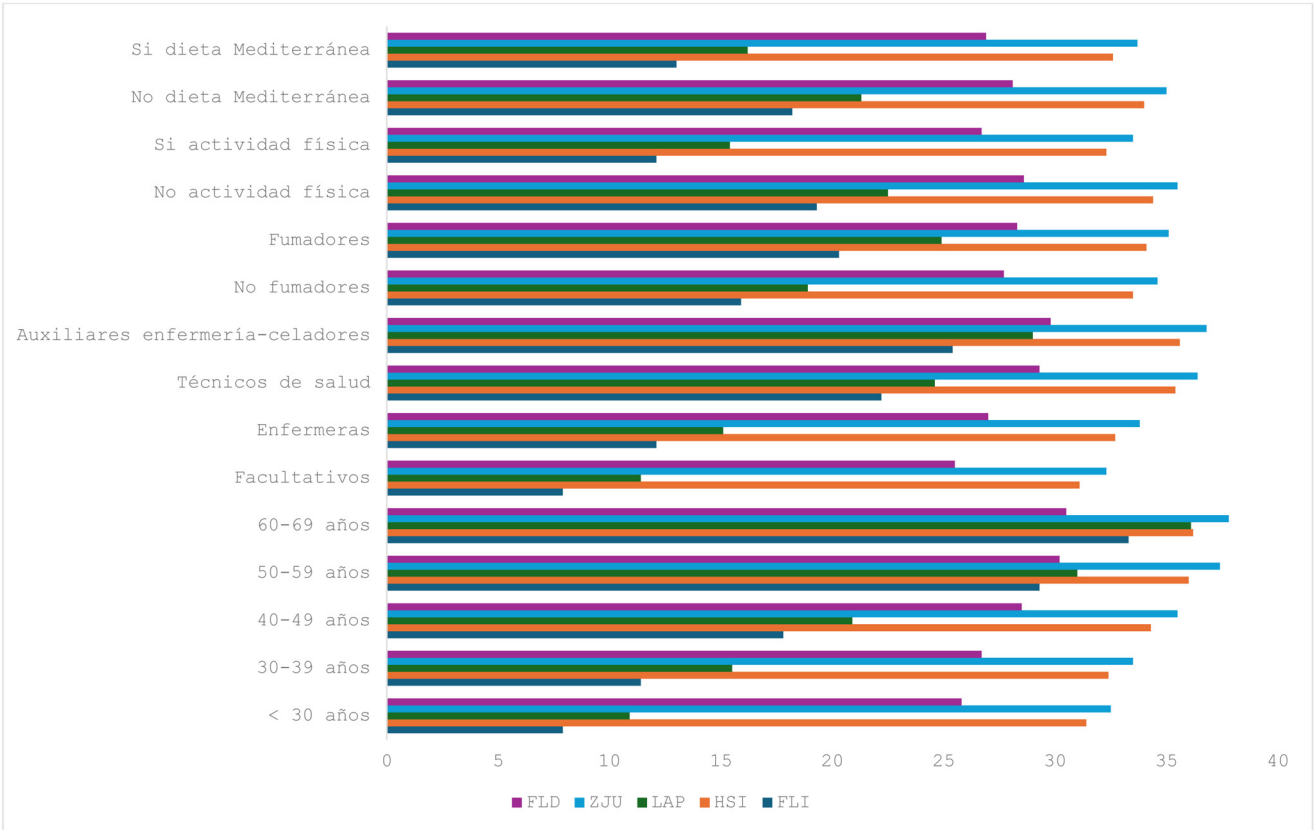

Figura 3 Cumplimiento Variables sociodemograficas (mujeres).

Por otro lado, la actividad física regular se asoció con menores valores en las escalas de riesgo, confirmando su papel protector en la prevención de la MASLD. Este efecto beneficioso podría atribuirse a la mejora en la sensibilidad a la insulina, la reducción de la inflamación y la modulación del metabolismo hepático de los lípidos[71]. Las intervenciones dirigidas a aumentar los niveles de actividad física en la población trabajadora podrían ser una estrategia clave para la prevención de la enfermedad.

La adherencia a la dieta mediterránea se asoció con un menor riesgo de MASLD, lo que coincide con numerosos estudios que destacan su efecto protector en enfermedades metabólicas[72]. Este patrón alimentario, caracterizado por un alto consumo de frutas, verduras, legumbres, frutos secos y aceite de oliva, ha demostrado mejorar la resistencia a la insulina[73], reducir la inflamación[74] y modular favorablemente el perfil lipídico[75]. No obstante, la proporción de participantes con una alta adherencia a la dieta mediterránea fue relativamente baja, lo que subraya la necesidad de iniciativas para fomentar hábitos alimentarios saludables en el entorno laboral.

Fortalezas y limitaciones del estudio

Entre las fortalezas del estudio se encuentra el tamaño de la muestra, con una cohorte de 44.939 trabajadores sanitarios, lo que permite realizar un análisis robusto de las asociaciones entre diversas variables y el riesgo de MASLD. Además, el uso de múltiples escalas de riesgo validadas permite una evaluación integral del fenómeno.

Sin embargo, el estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la naturaleza transversal del diseño impide establecer relaciones causales entre las variables analizadas y el desarrollo de MASLD. Además, la información sobre el estilo de vida se basó en cuestionarios autoinformados, lo que podría estar sujeto a sesgos de información y deseabilidad social. Futuras investigaciones con diseños longitudinales y métodos objetivos de evaluación de la dieta y la actividad física podrían proporcionar evidencia más concluyente.

Conclusiones

Los hallazgos de este estudio refuerzan la importancia de la edad, el sexo, el estatus socioeconómico y los hábitos de vida en la predicción del riesgo de MASLD. En particular, el consumo de tabaco, la inactividad física y la baja adherencia a la dieta mediterránea se asocian con valores elevados en las escalas de riesgo. Estos resultados destacan la necesidad de intervenciones dirigidas a modificar estos factores, especialmente en los grupos de mayor riesgo, como los trabajadores sanitarios con menor estatus socioeconómico y aquellos con hábitos de vida no saludables.

Desde una perspectiva de salud pública, se requieren estrategias multidisciplinarias que incluyan programas de promoción de la actividad física, educación nutricional y políticas para la reducción del consumo de tabaco en el entorno laboral. La identificación temprana y la modificación de factores de riesgo podrían contribuir significativamente a la prevención de la progresión de la MASLD y sus complicaciones metabólicas asociadas.

Financiación

Los autores confirman que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

Consideraciones éticas

Este estudio se llevó a cabo siguiendo los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y contó con la aprobación del Comité de Ética e Investigación de las Islas Baleares (CEI-IB), bajo el protocolo número IB 4383/20. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes, y los datos fueron anonimizados conforme a lo estipulado en la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos en España.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. He Y, Yao N, Tian F, Liu L, Lin X, Chen X, et al. Prevalence and risk factors of MAFLD and its metabolic comorbidities in community-based adults in China: A cross-sectional study. Diabetes Metab Syndr. 2024;18:102973, http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2024.102973. Epub 2024 Mar 7. PMID: 38493648.
2. Wu X, Cheung CKY, Ye D, Chakrabarti S, Mahajan H, Yan S, et al. Serum Thrombospondin-2 Levels Are Closely Associated With the Severity of Metabolic Syndrome and Metabolic Associated Fatty Liver Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107:e3230–40, http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac292. PMID: 35532410.
3. Machado MV, Cortez-Pinto H. NAFLD, MAFLD and obesity: brothers in arms? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023;20:67–8, http://dx.doi.org/10.1038/s41575-022-00717-4. PMID: 36470966.
4. Cao L, An Y, Liu H, Jiang J, Liu W, Zhou Y, et al. Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2024;22:101, http://dx.doi.org/10.1186/s12916-024-03315-0. PMID: 38448943; PMCID: PMC10919055.
5. 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;73:202–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278004.
6. Romero-Gómez M. Non-alcoholic steatohepatitis. Med Clin (Barc). 2022;159:388–95, http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2022.06.017. Epub 2022 Sep 6. English, Spanish. PMID: 36075749.
7. Eslam M, Sanyal AJ, George J. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020;158:1999–2014, http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312, e1. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32044314.
8. Dong Q, Bao H, Wang J, Shi W, Zou X, Sheng J, et al. Liver fibrosis and MAFLD: the exploration of multi-drug combination therapy strategies. Front Med (Lausanne). 2023;10:1120621, http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1120621. PMID: 37153080; PMCID: PMC10157161.

9. Feng G, Valenti L, Wong VW, Fouad YM, Yilmaz Y, Kim W, et al. Recompensation in cirrhosis: unravelling the evolving natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2024;21:46–56, http://dx.doi.org/10.1038/s41575-023-00846-4. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37798441.
10. Bae SDW, George J, Qiao L. From MAFLD to hepatocellular carcinoma and everything in between. Chin Med J (Engl). 2022;135:547–56, http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000002089. PMID: 35191421; PMCID: PMC8920461.
11. Boccatonda A, Andreetto L, D'Ardes D, Cocco G, Rossi I, Vicari S, et al. From NAFLD to MAFLD: Definition, Pathophysiological Basis and Cardiovascular Implications. Biomedicines. 2023;11:883, http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11030883. PMID: 36979861; PMCID: PMC10046146.
12. Miao L, Targher G, Byrne CD, Cao YY, Zheng MH. Current status and future trends of the global burden of MASLD. Trends Endocrinol Metab. 2024;35:697–707, http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2024.02.007. Epub 2024 Feb 29. PMID: 38429161.
13. Tian T, Zhang J, Xie W, Ni Y, Fang X, Liu M, et al. Dietary Quality and Relationships with Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) among United States Adults, Results from NHANES 2017-2018. Nutrients. 2022;14:4505, http://dx.doi.org/10.3390/nu14214505. PMID: 36364767; PMCID: PMC9659246.
14. Sun DQ, Jin Y, Wang TY, Zheng KI, Rios RS, Zhang HY, et al. MAFLD and risk of CKD. Metabolism. 2021;115:154433, http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154433. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33212070.
15. Li M, Cui M, Li G, Liu Y, Xu Y, Eftekhar SP, et al. The Pathophysiological Associations Between Obesity, NAFLD, and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. Horm Metab Res. 2024;56:683–96, http://dx.doi.org/10.1055/a-2266-1503. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38471571.
16. Pal SC, Eslam M, Mendez-Sanchez N. Detangling the interrelations between MAFLD, insulin resistance, and key hormones. Hormones (Athens). 2022;21:573–89, http://dx.doi.org/10.1007/s42000-022-00391-w. Epub 2022 Aug 3. Erratum in: Hormones (Athens). 2022 Dec;21(4):759. doi: 10.1007/s42000-022-00395-6. PMID: 35921046.
17. Prattichizzo F, Ceriello A, Shah VN. Obesity, NAFLD/NASH, and Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2024;26(S1):S231–40, http://dx.doi.org/10.1089/dia.2024.2516. PMID: 38441445.
18. Pan J, Wu F, Chen M, He J, Gu Y, Pei L, et al. Prevalence of NAFLD, MAFLD, and MASLD: NHANES 1999-2018. Diabetes Metab. 2024;50:101562, http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2024.101562. Epub 2024 Jul 7. PMID: 38981569.
19. Pipitone RM, Ciccioli C, Infantino G, La Mantia C, Parisi S, Tulone A, et al. MAFLD: a multisystem disease. Ther Adv Endocrinol Metab. 2023;14, http://dx.doi.org/10.1177/20420188221145549, 20420188221145549. PMID: 36726391; PMCID: PMC9885036.
20. Viswanath A, Fouda S, Fernandez CJ, Pappachan JM. Metabolic-associated fatty liver disease and sarcopenia: A double whammy. World J Hepatol. 2024;16:152–63, http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v16.i2.152. PMID: 38495287; PMCID: PMC10941748.
21. Badmus OO, Hillhouse SA, Anderson CD, Hinds TD, Stec DE. Molecular mechanisms of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD): functional analysis of lipid metabolism pathways. Clin Sci (Lond). 2022;136:1347–66, http://dx.doi.org/10.1042/CS20220572. PMID: 36148775; PMCID: PMC9508552.
22. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. Int J Mol Sci. 2021;22:4156, http://dx.doi.org/10.3390/ijms22084156. PMID: 33923817; PMCID: PMC8072900.
23. Angelico F, Alcantara-Payawal D, Rani RA, Mustafa N, Thongtang N, Chaiteerakij R, et al. Review and expert opinion on MAFLD, oxidative stress and multifunctional management. Drugs Context. 2024;13:2023–9, http://dx.doi.org/10.7573/dic.2023-9-3. PMID: 38264403; PMCID: PMC10803127.
24. Torre P, Motta BM, Sciorio R, Masarone M, Persico M. Inflammation and Fibrogenesis in MAFLD: Role of the Hepatic Immune System. Front Med (Lausanne). 2021;8:781567, http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.781567. PMID: 34957156; PMCID: PMC8695879.
25. Zhao Y, Zhou Y, Wang D, Huang Z, Xiao X, Zheng Q, et al. Mitochondrial Dysfunction in Metabolic Dysfunction Fatty Liver Disease (MAFLD). Int J Mol Sci. 2023;24:17514, http://dx.doi.org/10.3390/ijms242417514. PMID: 38139341; PMCID: PMC10743953.
26. Panera N, Meroni M, Longo M, Crudele A, Valenti L, Bellacchio E, et al. The KLB rs17618244 gene variant is associated with fibrosing MAFLD by promoting hepatic stellate cell activation. EBioMedicine. 2021;65:103249, http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103249. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640795; PMCID: PMC7921469.
27. Alisi A, McCaughan G, Grønbæk H. Role of gut microbiota and immune cells in metabolic-associated fatty liver disease: clinical impact. Hepatol Int. 2024;18 Suppl 2:861–72, http://dx.doi.org/10.1007/s12072-024-10674-6. Epub 2024 Jul 12. PMID: 38995341.
28. Didyk OK, Chernyavskyi VV, Shypulin VP, Tishchenko VV. Effectiveness of rifaximin and probiotics for the correction of intestinal permeability in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus. Wiad Lek. 2024;77:732–8, http://dx.doi.org/10.36740/WLek202404118. PMID: 38865630.
29. Tong L, Zhang S, Liu Q, Huang C, Hao H, Tan MS, et al. Milk-derived extracellular vesicles protect intestinal barrier integrity in the gut-liver axis. Sci Adv. 2023;9:eade5041, http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.ade5041. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37043568; PMCID: PMC10096581.
30. Shen S, Wang K, Zhi Y, Dong Y. Gypenosides counteract hepatic steatosis and intestinal barrier injury in rats with metabolic associated fatty liver disease by modulating the adenosine monophosphate activated protein kinase and Toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B pathways. Pharm Biol. 2022;60:1949–59, http://dx.doi.org/10.1080/13880209.2022.2126503. PMID: 36205541; PMCID: PMC9553138.
31. Lindén D, Romeo S. Therapeutic opportunities for the treatment of NASH with genetically validated targets. J Hepatol. 2023;79:1056–64, http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.007. Epub 2023 May 17. PMID: 37207913.
32. Fan H, Liu Z, Zhang P, Wu S, Han X, Huang Y, et al. Characteristics and long-term mortality of patients with non-MAFLD hepatic steatosis. Hepatol Int. 2023;17:615–25, http://dx.doi.org/10.1007/s12072-023-10512-1. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37000387.
33. Eslam M, Sarin SK, Wong VW, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. Hepatol Int. 2020;14:889–919, http://dx.doi.org/10.1007/s12072-020-10094-2. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33006093.
34. Huang DQ, Noureddin N, Ajmera V, Amangurbanova M, Bettencourt R, Truong E, et al. Type 2 diabetes, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma in

patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8:829–36, http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00157-7. Epub 2023 Jul 4. Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023 Sep;8(9):e7. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00234-0. PMID: 37419133; PMCID: PMC10812844.
35. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. Clin Res Cardiol. 2021;110:921–37, http://dx.doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32696080; PMCID: PMC8238775.
36. Ala M. SGLT2 Inhibition for Cardiovascular Diseases, Chronic Kidney Disease, and NAFLD. Endocrinology. 2021;162:bqab157, http://dx.doi.org/10.1210/endocr/bqab157. PMID: 34343274.
37. Tamber SS, Bansal P, Sharma S, Singh RB, Sharma R. Biomarkers of liver diseases. Mol Biol Rep. 2023;50:7815–23, http://dx.doi.org/10.1007/s11033-023-08666-0. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37482588.
38. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al., LIDO Study Group. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2005;128:1898–906, http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.084. PMID: 15940625.
39. 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;40:2082–9, http://dx.doi.org/10.1111/liv.14548. Epub 2020 Jul 26. PMID: 32478487.
40. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2021;75:770–85, http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.044. Epub 2021 May 13. PMID: 33991635.
41. Xi WF, Yang AM. Association between cardiometabolic index and controlled attenuation parameter in U.S. adults with NAFLD: findings from NHANES (2017-2020). Lipids Health Dis. 2024;23:40, http://dx.doi.org/10.1186/s12944-024-02027-x. PMID: 38326824; PMCID: PMC10851511.
42. George ES, Reddy A, Nicoll AJ, Ryan MC, Itsiopoulos C, Abbott G, et al. Impact of a Mediterranean diet on hepatic and metabolic outcomes in non-alcoholic fatty liver disease: The MEDINA randomised controlled trial. Liver Int. 2022;42:1308–22, http://dx.doi.org/10.1111/liv.15264. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35357066; PMCID: PMC9544144.
43. Ajmera V, Loomba R. Imaging biomarkers of NAFLD, NASH, and fibrosis. Mol Metab. 2021;50:101167, http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101167. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33460786; PMCID: PMC8324681.
44. Martínez-Almoyna Rifá E, Tomás-Gil P, Coll Villalonga JL, Ramírez-Manent JI, Riera Routon K, López-González AA. Variables that influence the values of 7 scales that determine the risk of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis in 219,477 spanish workers. Acad J Health Sci. 2023;38:9–16, http://dx.doi.org/10.3306/AJHS.2023.38.04.9.
45. Martínez-Almoyna Rifá E, Tomás-Gil P, Coll Villalonga JL, Ramírez-Manent JI, Martí-Lliteras P, López-González AA. Relationship between values of 7 NAFLD scales and different RCV scales in 219,477 Spanish workers. Acad J Health Sci. 2023;38:52–9, http://dx.doi.org/10.3306/AJHS.2023.38.04.52.
46. Martínez-Almoyna Rifá E, Tomás-Gil P, Coll Villalonga JL, Ramírez-Manent JI, Martí-Lliteras P, López-González AA. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis risk scales with overweight and obesity scales in 219,477 spanish workers. Acad J Health Sci. 2023;38:92–100, http://dx.doi.org/10.3306/AJHS.2023.38.04.92.
47. Ebrahimi M, Seyedi SA, Nabipoorashrafi SA, Rabizadeh S, Sarzaeim M, Yadegar A, et al. Lipid accumulation product (LAP) index for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis. Lipids Health Dis. 2023;22:41, http://dx.doi.org/10.1186/s12944-023-01802-6. PMID: 36922815; PMCID: PMC10015691.
48. Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhauge KH, Andersen P, Hansen JK, Kastrup N, et al. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. J Hepatol. 2023;79:277–86, http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.002. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37088311.
49. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. Liver Int. 2021;41:261–70, http://dx.doi.org/10.1111/liv.14669. PMID: 32946642; PMCID: PMC7898346.
50. De Matteis C, Cariello M, Graziano G, Battaglia S, Suppressa P, Piazzolla G, et al. AST to Platelet Ratio Index (APRI) is an easy-to-use predictor score for cardiovascular risk in metabolic subjects. Sci Rep. 2021;11:14834, http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-94277-3. PMID: 34290320; PMCID: PMC8295377.
51. Sberna AL, Bouillet B, Rouland A, Brindisi MC, Nguyen A, Mouillot T, et al., European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2018;35:368–75, http://dx.doi.org/10.1111/dme.13565. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29247558.
52. Obrador de Hevia J, López-González ÁA, Ramírez-Manent JI, Paublini Oliveira H, Tárraga López PJ, Riutord-Sbert P. Relationship between alcohol consumption and other variables with the values of different cardiovascular risk factors in 139634 Spanish workers. Acad J Health Sci. 2024;39:132–41, http://dx.doi.org/10.3306/AJHS.2024.39.06.132.
53. Mestre Font M, Busquets-Cortés C, Ramírez-Manent JI, Vallejos D, Sastre Alzamora T, López-González AA. Influence of sociodemographic variables and healthy habits on the values of cardiometabolic risk scales in 386924 spanish workers. Acad J Health Sci. 2024;39:112–21, http://dx.doi.org/10.3306/AJHS.2024.39.04.112.
54. Mestre-Font M, Busquets-Cortés C, Ramírez-Manent JI, Tomás-Gil P, Paublini H, López-González AA. Influence of sociodemographic variables and healthy habits on the values of type 2 diabetes risk scales. Acad J Health Sci. 2024;39:99–106, http://dx.doi.org/10.3306/AJHS.2024.39.02.99.
55. Alqahtani SA, Schattenberg JM. NAFLD in the Elderly. Clin Interv Aging. 2021;16:1633–49, http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S295524. PMID: 34548787; PMCID: PMC8448161.
56. Fujii H, Kawada N, Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2020;21:3863, http://dx.doi.org/10.3390/ijms21113863. PMID: 32485838; PMCID: PMC7312931.
57. Zheng Y, Wang S, Wu J, Wang Y. Mitochondrial metabolic dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease: new insights from pathogenic mechanisms to clinically targeted therapy. J Transl Med. 2023;21:510, http://dx.doi.org/10.1186/s12967-023-04367-1. PMID: 37507803; PMCID: PMC10375703.
58. Leeson-Payne A, Iyinikkel J, Malcolm C, Lam BYH, Sommer N, Dowsett GKC, et al. Loss of GPR75 protects against non-alcoholic fatty liver disease and body fat accumulation. Cell Metab. 2024;36:1076–87, http://dx.doi.org/10.

1016/j.cmet.2024.03.016, e4. Epub 2024 Apr 22. PMID: 38653246.
59. Pan H, Liu B, Luo X, Shen X, Sun J, Zhang A. Non-alcoholic fatty liver disease risk prediction model and health management strategies for older Chinese adults: a cross-sectional study. Lipids Health Dis. 2023;22:205, http://dx.doi.org/10.1186/s12944-023-01966-1. PMID: 38007441; PMCID: PMC10675849.
60. Mestre Font M, Busquets-Cortés C, Ramírez-Manent JI, Tomás-Gil P, Paublini H, López-González AA. Influence of sociodemographic variables and healthy habits on the values of overweight and obesity scales in 386,924 Spanish workers. Acad J Health Sci. 2024;39:27–35, http://dx.doi.org/10.3306/AJHS.2024.39.01.27.
61. Torres García JC, Tárraga López PJ, Ramírez Gallegos I, Tárraga Marcos A, López González AA, Ramírez-Manent JI. Relación entre actividad Física y Riesgo Cardiovascular: Una revisión sistemática. Acad J Health Sci. 2024;39:26–40, http://dx.doi.org/10.3306/AJHS.2024.39.04.26.
62. Jesuthasan A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Hollingsworth KG, Sattar N, et al. Sex differences in intraorgan fat levels and hepatic lipid metabolism: implications for cardiovascular health and remission of type 2 diabetes after dietary weight loss. Diabetologia. 2022;65:226–33, http://dx.doi.org/10.1007/s00125-021-05583-4. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34657182; PMCID: PMC8660759.
63. Ciardullo S, Oltolini A, Cannistraci R, Muraca E, Perseghin G. Sex-related association of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis with body fat distribution in the general US population. Am J Clin Nutr. 2022;115:1528–34, http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqac059. PMID: 35244676.
64. Kasarinaite A, Sinton M, Saunders PTK, Hay DC. The Influence of Sex Hormones in Liver Function and Disease. Cells. 2023;12:1604, http://dx.doi.org/10.3390/cells12121604. PMID: 37371074; PMCID: PMC10296738.
65. Gado M, Tsaousidou E, Bornstein SR, Perakakis N. Sex-based differences in insulin resistance. J Endocrinol. 2024;261:e230245, http://dx.doi.org/10.1530/JOE-23-0245. PMID: 38265844.
66. Kim EY, Lee YJ, Kwon YJ, Lee JW. Age at menopause and risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A 14-year cohort study. Dig Liver Dis. 2024;56:1880–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2024.05.003. Epub 2024 May 18. PMID: 38763798.
67. Vilar-Gomez E, Nephew LD, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Mladenovic A, Pike F, et al. High-quality diet, physical activity, and college education are associated with low risk of NAFLD among the US population. Hepatology. 2022;75:1491–506, http://dx.doi.org/10.1002/hep.32207. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34668597.
68. Barisio DÁngelo MG, Actis AM, Outomuro D. Hígado Graso no Alcohólico: una entidad cada vez más frecuente y de pronóstico incierto. Rev Gastroenterol Perú. 2009;29:44–50.
69. Chen B, Sun L, Zeng G, Shen Z, Wang K, Yin L, et al. Gut bacteria alleviate smoking-related NASH by degrading gut nicotine. Nature. 2022;610:562–8, http://dx.doi.org/10.1038/s41586-022-05299-4. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36261549; PMCID: PMC9589931.
70. Znyk M, Jurewicz J, Kaleta D. Exposure to Heated Tobacco Products and Adverse Health Effects, a Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:6651, http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18126651. PMID: 34205612; PMCID: PMC8296358.
71. Huang J, Wu Y, Zheng J, Wang M, Goh GB, Lin S. The prognostic role of diet quality in patients with MAFLD and physical activity: data from NHANES. Nutr Diabetes. 2024;14:4, http://dx.doi.org/10.1038/s41387-024-00261-x. PMID: 38395952; PMCID: PMC10891170.
72. Xiao Y, Zhang X, Yi D, Qiu F, Wu L, Tang Y, et al. Mediterranean diet affects the metabolic outcome of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Front Nutr. 2023;10:1225946, http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2023.1225946. PMID: 37899839; PMCID: PMC10602910.
73. Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Maggisano V, et al. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. Nutrients. 2020;12:1066, http://dx.doi.org/10.3390/nu12041066. PMID: 32290535; PMCID: PMC7230471.
74. Al-Aubaidy HA, Dayan A, Deseo MA, Itsiopoulos C, Jamil D, Hadi NR, et al. Twelve-Week Mediterranean Diet Intervention Increases Citrus Bioflavonoid Levels and Reduces Inflammation in People with Type 2 Diabetes Mellitus. Nutrients. 2021;13:1133, http://dx.doi.org/10.3390/nu13041133. PMID: 33808180; PMCID: PMC8065815.
75. Del Bo' C, Perna S, Allehdan S, Rafique A, Saad S, AlGhareeb F, et al. Does the Mediterranean Diet Have Any Effect on Lipid Profile, Central Obesity and Liver Enzymes in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Subjects? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. Nutrients. 2023;15:2250, http://dx.doi.org/10.3390/nu15102250. PMID: 37242133; PMCID: PMC10222807.