

Prevalencia y factores asociados a la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica

Manuel Ferrer Márquez^a, María del Mar Rico Morales^a, Carolina Carvia Pousaillè^b, Alejandra Gálvez Miras^c, Marta Casado Martín^c, Javier Velasco Albendea^d y Manuel Ferrer Ayza^a

^aServicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas. Almería. España.

^bServicio de Radiología. Hospital Torrecárdenas. Almería. España.

^cServicio de Digestivo. Hospital Torrecárdenas. Almería. España.

^dServicio de Anatomía Patológica. Hospital Torrecárdenas. Almería. España.

Resumen

Introducción. El hígado graso no alcohólico presenta una alta prevalencia entre los pacientes obesos. Es difícil identificar variables clinicoanalíticas predictivas de esteatohepatitis no alcohólica, lo cual podría ayudar a seleccionar a los pacientes que se beneficiarían de biopsia hepática y tratamiento. El objetivo de este estudio es describir las lesiones hepáticas en pacientes obesos e identificar variables que se asocien con parámetros histológicos de progresión.

Pacientes y método. Se intervino por cirugía bariátrica a 76 pacientes obesos en los que se realizó biopsia hepática. Se analizaron variables clínicas y analíticas.

Resultados. En total, 67 (88,1%) pacientes presentaban hígado graso no alcohólico; 41 (61,2%) tenían esteatosis simple y 26 (38,8%), esteatohepatitis no alcohólica. Los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tenían valores de GGT significativamente mayores. La esteatohepatitis no alcohólica se relacionó con diabetes mellitus ($p < 0,05$) en estos pacientes.

Conclusiones. El hígado graso no alcohólico presenta una alta prevalencia entre los pacientes obesos. La esteatohepatitis no alcohólica parece estar en relación con la diabetes mellitus y con valores altos de GGT en pacientes obesos.

Palabras clave: Obesidad. Esteatohepatitis no alcohólica. Cirugía bariátrica.

PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS TO NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN OBESE PATIENTS SUBJECTED TO BARIATRIC SURGERY

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease has a high prevalence among obese patients. It has been difficult to identify clear predictors of chronic liver damage, which could help in selecting patients for liver biopsy and therapeutic options. The aim of the study is to describe the liver damage in these obese patients and identify predictors of liver damage progression.

Patients and method. 76 obese patients submitted to bariatric surgery were included. Liver biopsies were taken at the time of the surgery. Clinical and biochemical variables were analyzed.

Results. 67 patients (88.1%) were found to have non-alcoholic fatty liver disease; 41 (61.2%) had simple steatosis, and 26 (38.8%) had non-alcoholic steatohepatitis. Patients with non-alcoholic steatohepatitis had significantly higher values of GGT. Non-alcoholic steatohepatitis was associated with diabetes ($p < 0.01$) in these patients.

Conclusions. Non-alcoholic fatty liver disease is highly prevalent in morbidly obese patients. Non-alcoholic steatohepatitis seems to be associated with diabetes and high values of GGT in obese patients.

Kew words: Obesity. Non-alcoholic steatohepatitis. Bariatric surgery.

Correspondencia: Dr. M. Ferrer-Márquez.
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.
Hospital Torrecárdenas.
Paraje Torrecárdenas, s/n. 04009 Almería. España.
Correo electrónico: manufern78@hotmail.com

Manuscrito recibido el 21-5-2008 y aceptado el 4-7-2008.

Introducción

Actualmente la obesidad es un importante problema de salud pública en la mayor parte de los países desarrollados, en los que afecta a proporciones amplias y crecientes de sus poblaciones. Hay evidencia firme^{1,2} de que la

TABLA 1. Variables antropométricas y analíticas de los pacientes obesos intervenidos

| Variables | n | 76 |
|------------------------------|--------|----------|
| Mujeres | 61 | (80,3) |
| Edad (años) | 38,75 | ± 9,1 |
| Peso (kg) | 136 | ± 26,66 |
| Talla (m) | 1,62 | ± 0,08 |
| IMC | 51,37 | ± 8,32 |
| Perímetro de la cintura (cm) | 131,64 | ± 15,28 |
| Perímetro de la cadera (cm) | 147,24 | ± 16,09 |
| Índice cintura/cadera | 0,88 | ± 0,07 |
| GOT | 27,77 | ± 19,48 |
| GPT | 36,78 | ± 27,24 |
| GOT/GPT | 0,84 | ± 0,37 |
| GGT | 35,79 | ± 29,03 |
| Fosfatasa alcalina | 75,55 | ± 17,93 |
| Colesterol | 201,27 | ± 50,19 |
| Triglicéridos | 166,13 | ± 142,84 |
| Bilirrubina total | 0,45 | ± 0,14 |

GGT: gammaglutamiltransferasa; GOT: asparto aminotransferasa; GPT: alanina aminotransferasa; IMC: índice de masa corporal.
Los datos expresan media ± desviación estándar o n (%).

obesidad se relaciona con una mayor prevalencia de procesos crónicos tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, problemas osteoarticulares, algunos tipos de cáncer, hígado graso no alcohólico, etc., por lo que se configura como un importante factor de riesgo en la edad adulta.

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una entidad clinicopatológica que comprende un conjunto de enfermedades que van desde la simple acumulación de triglicéridos en el hepatocito (esteatosis hepática) a una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), término empleado para definir una entidad caracterizada por inflamación, acumulación grasa y fibrosis en el hígado. Así el HGNA comprende un amplio espectro clínico con diferente pronóstico, ya que la esteatosis simple nunca progresa, mientras que la EHNA, fundamentalmente en caso de fibrosis avanzada, puede progresar a cirrosis descompensada e hipertensión portal. Por ello identificar la EHNA y su gravedad en los pacientes con HGNA es fundamental para el seguimiento y el manejo de los pacientes con esteatosis hepática.

En la actualidad la biopsia hepática es el único método eficaz para el diagnóstico y el pronóstico del HGNA³⁻⁵. Sin embargo, es un método invasivo no exento de complicaciones. Por ello recientemente se han llevado a cabo numerosos estudios para identificar variables clinicoanalíticas que se relacionen directamente con parámetros histológicos de progresión (fibrosis e inflamación hepática). Así, los objetivos de este estudio son: describir el grado histológico de lesión hepática en pacientes con obesidad mórbida subsidiarios de cirugía bariátrica e identificar variables clinicoanalíticas que se asocien con parámetros histológicos hepáticos de progresión en los mismos pacientes.

Pacientes y método

Se trata de un estudio longitudinal prospectivo en el que incluimos a 76 pacientes que fueron intervenidos en nuestro centro por la unidad de cirugía bariátrica desde el período 2001-2005, a los que se practicó

una derivación biliopancreática (técnica hipoabsortiva) y toma de biopsia hepática durante el acto quirúrgico.

Los criterios de inclusión en nuestro estudio fueron pacientes con índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 , edad entre 18 y 60 años y obesidad mantenida durante más de 5 años en los que fracasaron otros tratamientos y presentaban aceptable riesgo quirúrgico. Se excluyó de nuestro estudio a los pacientes con antecedentes de consumo de alcohol > 200 g/semana y serología positiva a VHB y VHC, que consumieran medicamentos hepatotóxicos o tuvieran antecedentes o enfermedad hepática en curso.

En el estudio se recogieron las siguientes variables clínicas: antecedentes de diabetes mellitus, peso, talla, IMC, índice cintura-cadera y presión arterial; y como variables analíticas: hemograma, estudio de coagulación, bioquímica y test de estudio hepático (GOT, GPT, coeficiente GOT/GPT, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina). El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se basó en los criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁶. Durante la cirugía se procedió a obtener la biopsia hepática índice siguiendo el protocolo habitual de cirugía bariátrica de nuestro servicio, que consiste en la realización sistemática de biopsia hepática mediante cuña de $1 \times 1,5$ cm de tamaño a todos los pacientes sometidos a derivación biliopancreática. Las biopsias hepáticas fueron evaluadas por anatomopatólogos de nuestro centro. Todas las biopsias fueron graduadas y estadificadas para EHNA de acuerdo con el sistema propuesto por la American Association for the Study of Liver Diseases (septiembre de 2002)⁷.

Para el estudio estadístico se efectuó un análisis univariable de los datos obtenidos, consistente en el cálculo de media ± desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas y los porcentajes para las variables cualitativas. Para el análisis bivariado y para la comparación de medias de variables cuantitativas normales se aplicó el test de la t de Student. Con las variables que no seguían una distribución normal, se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Para comparar variables cualitativas se utilizó la prueba de la χ^2 .

Resultados

De los 76 pacientes que fueron incluidos (tabla 1), 61 (80%) eran mujeres, mientras que tan sólo 15 (20%) eran varones. La media de edad del grupo era 38 ± 9 años. El peso promedio, $136 \pm 26,6$ kg, y la talla, $1,62 \pm 0,08$ cm. El IMC medio fue $51,3 \pm 8,3$ (intervalo, 40-80,4).

Clasificando a los pacientes según el IMC, encontramos que 37 (48,7%) presentaban obesidad tipo III y 39 (51,3%), obesidad tipo IV. Las comorbilidades en estos pacientes se distribuyeron según se muestra en la figura 1; 37 (48%) pacientes tenían hipertensión; 26 (34%), diabetes mellitus; 42 (55%), síndrome de apnea obstructiva del sueño; 24 (31%), artrosis, y 22 (28,9%), síndrome metabólico (síndrome X).

Entre las variables analíticas se encontraron valores de GOT por encima de los niveles normales (> 38) en 10 pacientes, de GPT (> 40) en 21 y de GGT (> 61) en 9 pacientes. Los valores medios de colesterol eran $201,27 \pm 50,19$ mg/dl y los de triglicéridos, $166,13 \pm 142,84$ mg/dl.

Hallazgos histológicos

Entre los 76 pacientes del estudio (fig. 2), 67 (88,1%) presentaban HGNA y tan sólo 9 (11,9%) mostraban una histología hepática normal. Entre los pacientes con HGNA, 26 (38,8%) tenían EHNA, mientras que en los 41 (61,2%) restantes la esteatosis hepática fue el único hallazgo histológico.

Entre los 41 pacientes con esteatosis hepática, 5 presentaban esteatosis $< 5\%$; 15, entre el 5 y el 25%; 16, entre el 25 y el 75% y 5, $> 75\%$. De los pacientes con

EHNA, 22 (84,6%) presentaban inflamación de tipo 1 y 3 (11,5%), inflamación de tipo 2; 6 (23%) pacientes tenían fibrosis de grado 1; 3 (11,5%), fibrosis de grado 2, y 1 (3,8%), fibrosis de grado 3. Entre los pacientes con fibrosis, 4 presentaban una distribución portal; 4, sinusoidal y 2, periportal.

Comparación entre pacientes con y sin esteatohepatitis no alcohólica

Los pacientes con EHNA fueron comparados con aquellos con esteatosis simple (tabla 2). En lo referente a las variables clínicas, un 50% de los pacientes con EHNA eran diabéticos, en comparación con un 26% de los pacientes con esteatosis ($p < 0,05$). En las demás comorbilidades (hipertensión, síndrome de apnea obstructiva del sueño y artrosis), pese a ser más frecuentes en los pacientes con EHNA, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

En cuanto a las variables analíticas, las únicas que fueron diferentes entre ambos grupos fueron la GGT (32,5-41,9; $p < 0,05$), la fosfatasa alcalina (70,5-85,1; $p < 0,05$) y la bilirrubina total (0,42-0,51; $p < 0,05$).

Discusión

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública en el mundo occidental¹. En la actualidad la evidencia epidemiológica y experimental disponible permite identificar la obesidad como un importante factor de riesgo de enfermedades crónicas de gran prevalencia en los países desarrollados, entre las que se encuentra el HGNA¹. Entre la población estadounidense la obesidad alcanza el 30% del total; en España su prevalencia supera el 14% y se constata un incremento progresivo los últimos años. Debido a estos datos y la relación existente entre la obesidad y el HGNA, creemos importante identificar variables clinicoanalíticas de riesgo que puedan predecir la aparición de formas con potencial progresión de HGNA, es decir la EHNA.

La esteatosis simple generalmente presenta un curso benigno, pero la EHNA puede evolucionar en algunos casos hacia un insuficiencia hepática crónica⁸⁻¹⁰. Más aún, el carcinoma hepatocelular puede presentarse más en hígados con EHNA^{11,12}. Actualmente el único método de que disponemos para llegar a ese diagnóstico es la biopsia hepática. La utilidad de ésta no se limita únicamente a confirmar el diagnóstico, sino que permite distinguir entre esteatosis pura y esteatohepatitis, así como clasificar a los pacientes según la intensidad de las lesiones hepáticas.

La identificación de posibles marcadores serológicos de formas graves de HGNA, en concreto de fibrosis hepática, ha sido evaluado en estudios previos. Así, se ha demostrado que el *fibro-test*, formado con la combinación de cinco marcadores séricos, puede identificar la ausencia o la presencia de fibrosis avanzada en un gran porcentaje de los pacientes con HGNA.

La prevalencia de HGNA en pacientes obesos subsidiarios de cirugía bariátrica es muy alta y variable según

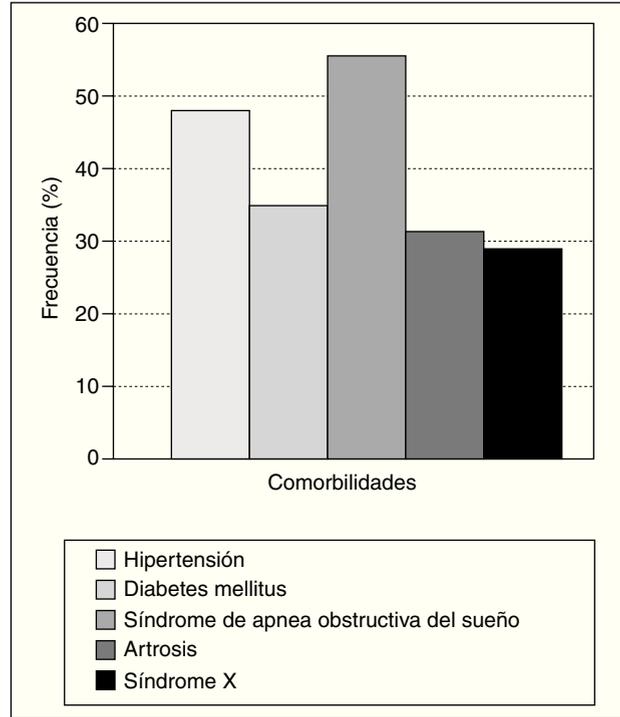


Fig. 1. Comorbilidades de los pacientes obesos intervenidos.

las series consultadas. Boza et al¹³ encuentran estas lesiones en 80 (63%) de 127 pacientes, de los que 33 (26%) presentaban EHNA. Otros estudios recientes encuentran aún más prevalencia de HGNA; Ong et al¹⁴ refieren hasta el 93% de HGNA y un 26% de EHNA en su serie, y Dixon et al¹⁵ encuentran una prevalencia del 95%

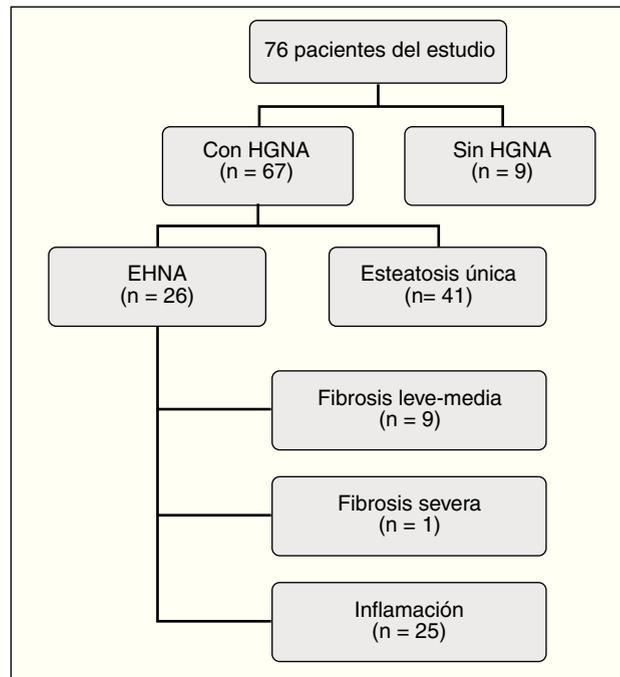


Fig. 2. Distribución de los pacientes obesos según los hallazgos histológicos.

TABLA 2. Comparación entre pacientes con y sin EHNA. Variables clínicas y analíticas

| | Sin EHNA | Con EHNA | p |
|---|-------------|--------------|--------|
| Edad | 38,5 ± 9,4 | 39,2 ± 8,5 | 0,74 |
| Varones | 11 (22) | 4 (15) | 0,492 |
| Peso | 140 ± 27,8 | 128,4 ± 22,9 | 0,072 |
| Talla | 1,6 ± 0,1 | 1,6 ± 0,1 | 0,502 |
| Índice de masa corporal | 52,5 ± 8,6 | 49,1 ± 7,2 | 0,082 |
| Cintura | 134 ± 14,5 | 127,3 ± 15,9 | 0,083 |
| Cadera | 149 ± 15,6 | 143,9 ± 16,7 | 0,226 |
| Índice cintura/cadera | 0,89 ± 0,07 | 0,87 ± 0,05 | 0,307 |
| Diabetes mellitus | 13 (26) | 13 (50) | 0,036* |
| Hipertensión | 24 (48) | 13 (50) | 0,869 |
| Síndrome de apnea obstructiva del sueño | 24 (48) | 18 (69) | 0,007 |
| Artrosis | 13 (26) | 11 (42) | 0,147 |
| Síndrome metabólico | 12 (24) | 10 (38) | 0,187 |
| GOT | 27,9 ± 22,7 | 27,5 ± 11,2 | 0,290 |
| GPT | 36,3 ± 31,2 | 37,6 ± 17,6 | 0,248 |
| GOT/GPT | 0,88 ± 0,41 | 0,76 ± 0,25 | 0,341 |
| GGT | 32,5 ± 30,7 | 41,9 ± 24,8 | 0,033* |
| Fosfatasa alcalina | 70,5 ± 15,6 | 85,1 ± 18,4 | 0,001* |
| Colesterol | 199 ± 54,2 | 205,5 ± 42 | 0,56 |
| Triglicéridos | 166 ± 170 | 165 ± 65,5 | 0,973 |
| Bilirrubina total | 0,42 ± 0,13 | 0,51 ± 0,14 | 0,003* |

*Diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05).
Los datos expresan media ± desviación estándar o n (%).

de HGNA y del 25% de EHNA. La prevalencia de HGNA en nuestro estudio (88,1%) es similar a la de otros autores, pero la prevalencia de EHNA es ligeramente superior (38,8%). Esto podría estar en relación con el tamaño de la biopsia hepática, ya que según algunos autores la interpretación del grado de inflamación y el estadio de la fibrosis hepática podrían ser más benignos según se valore un fragmento más corto o más delgado¹⁶. En nuestro trabajo la biopsia hepática se realiza mediante una cuña de 1 × 1,5 cm, mientras que en otros estudios referidos la biopsia se obtiene mediante *trucut*^{13,15}.

Si analizamos los hallazgos histológicos de las distintas series, encontramos tasas del 10% (13%-14%)¹⁵ de fibrosis avanzada. Los datos de nuestra serie son inferiores a los hallados en la literatura, pues solamente el 3,8% de los pacientes presentaron fibrosis avanzada. Esta diferencia no parece estar en relación con menor tiempo de evolución de la enfermedad, ya que la edad de nuestra serie es equiparable a la de otros estudios, ni con el grado de IMC, ya que en nuestro caso el IMC medio es superior al que presentan otros autores. Resultados similares hemos encontrado en el caso de la cirrosis hepática, ya que ésta aparece sólo en 1¹⁵ o 2^{13,14} casos en los estudios comentados anteriormente, y en el nuestro no hay ninguno. Esta proporción puede estar sesgada y puede no reflejar la verdadera prevalencia de cirrosis en este grupo de pacientes, pues la cirrosis hepática es un criterio de exclusión en nuestro centro para la realización de la cirugía bariátrica.

Por lo tanto, y a la luz de lo publicado en los últimos años por diversos autores y de los hallazgos de nuestro propio estudio, se evidencia que el número de pacientes con HGNA es importante, aunque sólo un pequeño porcentaje de ellos presentan lesiones capaces de progresar hacia el daño hepático avanzado como ocurre con la EHNA.

Los resultados de los estudios publicados hasta la fecha muestran que la variable analítica que se asocia más con la presencia de EHNA es la GPT, y en menor medida la GOT y la GGT.

En nuestro estudio la única variable analítica que permite diferenciar el grupo de EHNA de los demás pacientes con formas más leves de la enfermedad es la GGT, ya que otras variables como la fosfatasa alcalina y la bilirrubina, si bien son diferentes en ambos grupos, están dentro de los valores normales en ambos grupos. En nuestra serie tan sólo 3 pacientes mostraban cifras de GPT por encima de lo normal.

En cuanto a las variables clínicas, cabe decir que en estudios recientes se han encontrado resultados que relacionan diferentes tipos de variables clínicas con la presencia de EHNA. Así, Dixon et al¹⁵ investigaron una cohorte de 105 pacientes e identificaron dos factores predictivos independientes: la insulinorresistencia y la hipertensión arterial. Boza et al¹³ encontraron diferentes factores asociados a EHNA, aunque tan sólo la insulinorresistencia fue factor predictivo independiente. Otro estudio reciente con un grupo de 48 pacientes encontró solamente la diabetes mellitus tipo 2 como factor independiente de EHNA¹⁷. En nuestra serie la diabetes mellitus fue la única variable clínica que se asoció con la presencia de EHNA.

Aunque algunos autores plantean la duda de si la resistencia a la insulina es causa o consecuencia de la EHNA¹⁸, estudios llevados a cabo en modelos animales muestran que aquélla da lugar a esteatosis, inflamación y fibrosis, características de la EHNA¹⁹.

Algunos estudios²⁰ han encontrado relación entre el IMC y la presencia de fibrosis hepática, pero otros no^{14,15}. En nuestro caso los pacientes con mayor IMC no presentaban las formas más graves de HGNA. Esto podría suponer que la gravedad de las lesiones histológicas hepáticas no depende tanto del grado de obesidad, sino de comorbilidades como la diabetes mellitus.

En conclusión, hay una alta prevalencia de lesiones hepáticas asintomáticas en los pacientes obesos subsidiarios de cirugía bariátrica. La gravedad de estas lesiones en nuestro estudio no se asocia con el grado de obesidad de los pacientes, sino con comorbilidades como la diabetes mellitus; los pacientes con lesiones hepáticas potencialmente graves (EHNA) muestran cifras de GGT más altas que los que no las tienen, por lo que la presencia de diabetes mellitus y valores elevados de GGT podrían ayudar a discriminar qué pacientes con obesidad mórbida pueden presentar EHNA y, por lo tanto, ser subsidiarios de biopsia hepática y/o tratamiento agresivo de su obesidad.

Bibliografía

1. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120:608-12.
2. Martorell R. Obesity in the developing World. En: Caballero B, Popkin BM, editores. *The nutrition transition. Diet and disease in the developing world*. San Diego: Academy Press; 2002. p. 147-64.
3. Ludwig J, Viggiano TR, Mc Guill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc*. 1980;55:434-8.

4. Neuschwander-Tetri BA, Candwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*. 2003;37:1202-19.
5. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:1705-25.
6. Colman P, Thomas D, Zimmet P, Welborne T, Garcia Webb P, Moore M. New classification and criteria for diagnosis of diabetes mellitus. *Med J Australia*. 1999;170:375-8.
7. Neuschwander-Tetri BA, Candwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*. 2003;37:1202-19.
8. Matteoni CA, Younissi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCollough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116:1413-9.
9. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*. 2004;53:750-5.
10. Caballería J, Rodés J. Esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:670-5.
11. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini J, Brunillo F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123:134-40.
12. Shimada M, Hashimoto E, Tani M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2002;37:154-60.
13. Boza C, Riquelme A, Ibáñez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg*. 2005;15:1148-53.
14. Ong J, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2005;15:310-5.
15. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001;121:91-100.
16. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*. 2003;39:239-44.
17. Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg*. 2003;138:1240-4.
18. Ahima RS. Insulin resistance: cause or consequence of nonalcoholic steatohepatitis? *Gastroenterology*. 2007;132:444-6.
19. Ota T, Takamura T, Kurita S, Matsuzawa N, Kita Y, Uno M, et al. Insuline resistente accelerates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2007;132:282-93.
20. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30:1356-62.