



○ ARTÍCULO ORIGINAL

La prevalencia de pólipos colorrectales es mayor en los pacientes con enfermedad grasa del hígado

The prevalence of colorectal polyps is higher in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Sandra García-Osogobio,¹ Félix I. Téllez-Ávila,² Martha Helena Ramos-Ostos,¹ Eleonora Ríos,¹ Luis W. Camacho,¹ Misael Uribe-Esquivel.³

Resumen

Introducción: Existe evidencia en otras poblaciones, acerca de la relación del síndrome metabólico (SM) y presencia de adenomas colónicos. Se determinó la prevalencia de pólipos en el rectosigmoides, de pacientes sometidos a rectosigmoidoscopia flexible (RF) de screening y su asociación con trastornos metabólicos, asociados al SM.

Material y métodos: Es un estudio prospectivo, donde se analizaron datos obtenidos de pacientes sometidos a RF de screening, desde noviembre del 2008 hasta abril del 2009. Se determinó la prevalencia de pólipos a nivel del rectosigmoides, realizándose el análisis univariado de los siguientes factores: edad mayor de 50 años, glucosa anormal de ayuno, hipertensión arterial, sobrepeso, obesidad, hipertrigliceridemia, HDL baja, SM, esteatosis hepática. Las variables con una $p < 0.20$ fueron incluidas en un modelo de regresión logística, para el análisis multivariado.

Abstract

Introduction: There is evidence in other populations of the relationship between metabolic syndrome (MS) and colonic adenoma. The prevalence of rectosigmoid polyps of patients who underwent screening flexible rectosigmoidoscopy was determined and its association with metabolic diseases related to MS.

Material and methods: Data of patients who underwent screening flexible rectosigmoidoscopy were obtained prospectively from November 2008 to April 2009. The prevalence of rectosigmoid polyps was determined and univariate analysis of the following factors was done: age over 50 years, impaired fasting glucose, high blood pressure, overweight, obesity, elevated triglycerides, low HDL cholesterol, MS, non-alcoholic fatty liver disease. Variables with $p < 0.20$ were included in a logistic regression model for multivariate analysis.

Results: Four hundred ninety-seven patients were included. The prevalence of polyps was 30.4% ($n=151$). In univariate analysis, age over 50 years had an OR 1.5 (IC 95% 1.04-2.3, $p=0.029$), impaired fasting glucose OR 1.9 (IC 95%

¹ Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento. Fundación Clínica Médica Sur. México D.F., México.

Departamento de ²Endoscopia y ³Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México D.F., México.

Correspondencia: Dra. Sandra García Osogobio. Puente de Piedra 150 Torre 3-728. Fundación Clínica Médica Sur. México D.F., México. Correo electrónico: sandragaos@yahoo.com

Resultados: Se incluyeron 497 pacientes. La prevalencia de pólipos fue de 30.4% (n=151). En el análisis univariado, la edad mayor a 50 años tuvo una RM de 1.5 (IC 95% 1.04-2.3, $p=0.029$), glucosa anormal de ayuno con una RM de 1.9 (IC 95% 1.2-2.9, $p=0.004$), SM con una RM de 1.4 (IC 95% 0.91-2.2, $p=0.11$), esteatosis hepática con una RM de 2.8 (IC 95% 1.7-4.5, $p<0.001$). En el análisis multivariado, la edad mayor de 50 años y la presencia de esteatosis hepática presentaron un efecto independiente con una RM 1.8 (IC 95% 1.1-2.9, $p=0.01$) y RM 2.7 (IC 95% 1.7-4.5, $p<0.001$), respectivamente.

Conclusiones: Los pacientes mayores de 50 años o con esteatosis hepática, tienen mayor riesgo de presentar pólipos a nivel del rectosigmoides.

Palabras clave: Síndrome metabólico, adenomas colónicos, rectosigmoidoscopia flexible, México.

1.2-2.9, $p=0.004$), *metabolic syndrome* OR 1.4 (IC 95% 0.91-2.2, $p=0.11$), *non-alcoholic fatty liver disease* OR 2.8 (IC 95% 1.7-4.5, $p<0.001$). In multivariate analysis, age over 50 years and non-alcoholic fatty liver disease presented an independent effect with OR 1.8 (IC 95% 1.1-2.9, $p=0.01$) and OR 2.7 (IC 95% 1.7-4.5, $p<0.001$), respectively.

Conclusions: Patients over 50 years old or with non-alcoholic fatty liver disease have higher risk of presenting rectosigmoid polyps.

Keywords: Metabolic syndrome, colonic adenomas, flexible rectosigmoidoscopy, Mexico.

Introducción

La prevalencia reportada en la literatura médica de adenomas, con riesgo promedio en individuos mayores de 50 años, varía del 24% al 47% en Estados Unidos.¹⁻³ Las guías actualizadas de detección temprana y vigilancia de cáncer colorrectal (CCR) y adenomas, publicadas por la *American Cancer Society* (ACS), *US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* (USMSTF) y el *American College of Radiology* (ACR), recomiendan realizar detección temprana de CCR, en personas con riesgo promedio ≥ 50 años de edad.^{4,5}

En México, no existe un programa formal de detección temprana de CCR y adenomas, a pesar de que esta neoplasia, se ubica dentro de las 10 primeras causas de morbilidad por neoplasias malignas.⁶ Además, representa el 4% de todas las muertes por cáncer en nuestro país, con una mortalidad específica del 2.48 por 100 000 habitantes.⁶ Se ha reportado un incremento en la frecuencia de cáncer de colon en los últimos 25 años, incluso sobrepasando al cáncer gástrico en algunas instituciones médicas de la Ciudad de México.⁷

En una serie quirúrgica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, los CCR con metástasis representaron el 25%. Aquellos con posibilidad de ser resecados con intento curativo, fueron inferiores a lo deseable (67%), lo cual explica menor posibilidad de supervivencia.⁸

La prevalencia del síndrome metabólico (SM) ha aumentado a nivel mundial, México no es la

excepción. Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de México (ENSANUT), la prevalencia nacional de SM en pacientes de 20 años de edad y más, y de acuerdo con el *Adult Treatment Panel III* (ATP III) fue del 36.8%.⁹

Existe evidencia epidemiológica en otras poblaciones, de la asociación positiva entre obesidad y la mortalidad por cáncer.^{10,11} Además, se ha mostrado una correlación positiva entre el SM o sus componentes individuales, tales como obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, HDL baja e hipertrigliceridemia y la presencia de adenomas colorrectales.¹²⁻¹⁴

El objetivo primario de este trabajo fue determinar la prevalencia de pólipos en el rectosigmoides, de pacientes sometidos a rectosigmoidoscopia flexible de screening, y evaluar la asociación de la presencia de estos pólipos, con trastornos metabólicos asociados al SM.

Material y métodos

Se analizaron datos obtenidos prospectivamente, desde noviembre del 2008 hasta abril del 2009, de pacientes sometidos a rectosigmoidoscopia flexible de screening, que acudieron al centro integral de diagnóstico y tratamiento en la Fundación Médica Sur. A cada paciente se le realizó una historia clínica completa, así como la determinación de medidas antropométricas y exámenes de laboratorio, ultrasonido abdominal y rectosigmoidoscopia flexible.

○ **Tabla 1.** Prevalencia de las alteraciones metabólicas.

Variable	Prevalencia % (n)
GAA	21 (104)
Hipertrigliceridemia	49 (244)
HDL baja	57 (283)
Esteatosis hepática	42 (209)
Síndrome metabólico	22 (109)
Sobrepeso	63 (313)
Obesidad	17 (84)

GAA, glucosa anormal en ayuno (glucosa mayor a 100 mg/dL);
HDL, lipoproteínas de baja densidad.

Un equipo de personas capacitadas midió la talla (m) y el peso (Kg). El índice de masa corporal (IMC) fue calculado como peso (Kg), dividido por la talla al cuadrado (m^2). El sobrepeso fue definido con un IMC entre $^{3} 25 \text{ Kg}/m^2$ y $< 30 \text{ Kg}/m^2$, y la obesidad con un IMC $^{3} 30 \text{ Kg}/m^2$. El mismo equipo capacitado midió la presión arterial en el brazo derecho, utilizando un esfigmomanómetro de mercurio estándar. Los exámenes de laboratorio se obtuvieron mediante el análisis de la sangre, obtenida de la vena antecubital de cada paciente, después de ocho horas de ayuno. Los marcadores bioquímicos como proteína C reactiva (PCR), colesterol, lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de alta densidad (HDL), triglicéridos y glucosa en ayuno, fueron evaluados en el laboratorio clínico de Médica Sur. Se realizó un interrogatorio detallado, por parte de médicos especialistas en medicina interna y gastroenterología, para determinar la ingesta de alcohol por los pacientes.

Se utilizó un ultrasonido de tiempo real, marca Toshiba® modelo Sonolayer V-SAL-38D (Toshiba, Japan). El protocolo para evaluar el patrón de esteatosis hepática (EH) por ultrasonido, se graduó de la siguiente forma: 0 = normal, 1 = difuso homogéneo, 2 = patrón geográfico, 3 = focal, 4 = afección generalizada con una zona normal, y 5 = patrón en guante. La severidad de la infiltración hepática grasa, se midió de la siguiente forma: Normal, Grado 1 = atenuación hepática menor que la esplénica, Grado 2 = diferencia más pronunciada entre hígado y bazo, vasos intrahepáticos no visibles o con atenuación ligeramente menor que la hepática, Grado 3 = atenuación marcadamente reducida, con gran contraste entre el hígado y los vasos intrahepáticos.¹⁵ El diagnóstico de EH se

realizó de acuerdo con los resultados del ultrasonido hepático, y la exclusión de un consumo de alcohol $\geq 20 \text{ g}/\text{día}$, por medio del interrogatorio clínico.

La rectosigmoidoscopia flexible se realizó con un endoscopio 150 HD (Olympus®), operado por médicos entrenados. Previa colocación de un enema, en posición en decúbito lateral izquierdo, se realizó la exploración del recto y colon sigmoides. Se determinó la presencia de pólipos a este nivel.

El SM fue definido de acuerdo con la presencia de tres o más de los criterios propuestos por el ATP III.¹⁶

Análisis estadístico

Las características clínicas de los pacientes se resumieron con frecuencias absolutas y relativas, medias, medianas, intervalos mínimo-máximo y desviaciones estándar, de acuerdo a la distribución de las variables evaluadas. Para estudiar diferencias en las variables dicotómicas entre los dos grupos (pacientes con y sin presencia de pólipos), se utilizaron la prueba exacta de Fisher, en caso de que el número esperado por cada celdilla fuera inferior a cinco, en caso contrario se utilizó prueba *ji cuadrada*. Para variables continuas, se utilizó la prueba *t* de Student o *U* de Mann-Whitney, de acuerdo a la distribución.

Se realizó el análisis univariado de los siguientes factores: edad > 50 años, glucosa anormal de ayuno, hipertensión arterial, sobrepeso, obesidad, hipertrigliceridemia, HDL baja, SM, EH. Las variables con una $p < 0.20$ fueron incluidas en un modelo de regresión logística, para el análisis multivariado. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$. Todo el análisis se realizó con el programa SPSS versión 17.

Resultados

Se incluyeron un total de 497 pacientes. De los cuales, 333 (67%) fueron hombres y 164 (33%) fueron mujeres. La edad promedio fue de $46.6 \text{ años} \pm 9.9$ años. La media del IMC fue de $26.3 \pm 4.9 \text{ Kg}/m^2$. La prevalencia de pólipos fue de 30.4% ($n=151$). La prevalencia de glucosa anormal en ayuno, hipertrigliceridemia, HDL baja, EH, SM, sobrepeso y obesidad se indican en la **Tabla 1**.

En el análisis univariado, la edad > 50 años tuvo una RM de 1.5 (IC 95% 1.04-2.3, $p=0.029$), glucosa anormal de ayuno RM de 1.9 (IC 95% 1.2-2.9, $p=0.004$), SM con un RM de 1.4 (IC 95% 0.91-2.2, $p=0.11$), EH una RM de 2.8 (IC 95% 1.7-4.5, $p<0.001$) (**Tabla 2**).

○ **Tabla 2.** Análisis univariado de la asociación entre la presencia de pólipos y alteraciones metabólicas.

Variable	RM (IC 95%)	p
Edad > 50 años	1.5 (1.04-2.3)	0.029
GAA	1.9 (1.2-2.9)	0.004
Síndrome metabólico	1.4 (0.91-2.2)	0.11
Esteatosis hepática	2.8 (1.7-4.5)	<0.001
Hipertrigliceridemia	1.2 (.8-1.8)	0.22
HDL baja	1.27 (.86-1.8)	0.22
Sobrepeso	0.97 (.65-1.4)	0.9
Obesidad	1.3 (.8-2.1)	0.27

GAA, Glucosa anormal de ayuno (glucosa mayor a 100 mg/dL);
HDL, lipoproteínas de baja densidad.

En el análisis multivariado, la edad > 50 años y la presencia de EH presentaron un efecto independiente con una RM 1.8 (IC 95% 1.1-2.9, $p=0.01$) y RM 2.7 (IC 95% 1.7-4.5, $p<0.001$), respectivamente.

Discusión

En este trabajo, se observa que los pacientes con edad > 50 años y con EH, tienen una mayor probabilidad de presentar pólipos en el rectosigmoides.

En México, se desconoce la prevalencia de adenomas colónicos. Sin embargo, existe una publicación en la cual se informa una prevalencia de adenomas del 3%, en pacientes asintomáticos sometidos a rectosigmoidoscopia flexible.¹⁷ En otro estudio, donde se presentaron 450 necropsias realizado en el Hospital General de México, se reportó una prevalencia de adenomas colónicos del 2.7%.¹⁸ Ambas prevalencias están muy por debajo, de lo reportado en la literatura médica. En esta publicación, la prevalencia de pólipos en pacientes sometidos a rectosigmoidoscopia de screening fue del 30.4%. Esta cifra no es despreciable, tomando en cuenta que no se realizó una colonoscopia completa.

La prevalencia reportada del SM en adultos de otras poblaciones, varía entre 20% a 40%.¹⁹ Se sabe que su prevalencia se ve afectada por diferentes factores, tales como la edad, raza, nivel socioeconómico, entre otros. En este estudio, la prevalencia del SM fue del 22%, lo cual se encuentra dentro del límite bajo, de lo reportado en la literatura médica. Esto se podría explicar, por el sesgo de referencia que presenta el grupo de pacientes estudiado, el cual incluyó individuos asintomáticos que acudieron voluntariamente

a realizarse una evaluación general preventiva, en busca de detección de problemas de salud silentes. Esto implica que los pacientes pertenecen a un grupo de pacientes sanos, preocupados por cuidar su salud y que podrían tener hábitos higiénico-dietéticos más saludables.

El hallazgo de que los pacientes con edad > 50 años presentan una mayor probabilidad de presentar pólipos en rectosigmoides, resulta consistente con los datos reportados en otras poblaciones, encontrándose dentro de lo esperado, de acuerdo a las recomendaciones actuales para tamizaje con colonoscopia. La asociación entre la prevalencia de pólipos adenomatosos colorrectales y la presencia de EH ha sido escasamente reportada, en poblaciones asiáticas.^{20,21} En ninguno de esos estudios, el diagnóstico de EH se confirmó de manera histológica y se realizó con base a los resultados del ultrasonido. En uno de ellos, sólo se estudiaron mujeres.²¹

Existen datos suficientes para aceptar que la inflamación crónica, juega un papel importante en el desarrollo del CCR.^{22,23} Se ha descrito que citocinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina IL-6, IL-8 y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), juegan un papel clave en la promoción de la proliferación celular, la inhibición de la apoptosis y la angiogénesis.^{24,25} Mientras que la aspirina, disminuye significativamente el riesgo para el desarrollo de adenoma colorrectal y su recurrencia.²⁶

La insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) tiene un rol importante en el metabolismo. El IGF-1 inhibe la apoptosis y permite la progresión del ciclo celular. La insulina estimula el crecimiento de las células de colon, y aumenta la bioactividad del IGF-1, a través de la regulación del número de receptores hepáticos de la hormona del crecimiento. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia están relacionados con el riesgo de cáncer colorrectal.²⁷⁻²⁹

Los marcadores inflamatorios séricos están aumentados en los individuos con hígado graso no alcohólico, lo que demuestra que la EH no alcohólica (EHNA) es una enfermedad crónica y sistémica inflamatoria.³⁰⁻³² Sustancias como las especies reactivas de oxígeno (ROS), TNF- α , IL-6, PAI-1 y otras citoquinas proinflamatorias, se han asociado positivamente con la prevalencia de cáncer colorrectal. El hígado graso no alcohólico asociado con el estado de resistencia a la insulina, pueden influir en la carcinogénesis a través de un aumento de la proliferación

celular y la reducción de apoptosis. Nuestros resultados apoyan esta teoría.

Existen varias limitantes del trabajo. Primeramente, el diagnóstico de EHNA no se realizó con base en el análisis histopatológico de muestras hepáticas. Segundo, no existe estudio patológico de los pólipos detectados y por último, para el diagnóstico de SM se utilizó el subrogado del IMC, en lugar de la circunferencia de cintura. Como se comentó anteriormente, ninguno de los estudios que han reportado la asociación de EHNA con adenomas colónicos, han incluido estudio histopatológico de tejido hepático principalmente derivado del riesgo, al cual se sometería a los pacientes estudiados. Además, existen datos que justifican la utilización del ultrasonido como medida indirecta.

Dado que este grupo de pacientes acudió a realizarse una valoración general, sólo se incluye una rectosigmoidoscopia flexible, sin tener la posibilidad de efectuar una colonoscopia a aquellos diagnosticados con un pólipo. Por otro lado, al no haberse realizado estudio histopatológico de los pólipos, podemos estar sobreestimando el número de adenomas. Sin embargo, el hecho de no haber realizado la colonoscopia completa podría subestimar su prevalencia. El uso del IMC en lugar de la circunferencia de la cintura, es un dato bien estudiado con una buena correlación entre ambos parámetros ($r=0.8$).^{33,34} Por lo cual, creemos que no tiene impacto en el número de casos diagnosticados con SM.

Conclusión

La prevalencia de pólipos en pacientes sometidos a rectosigmoidoscopia flexible fue de 30.4%. Los pacientes con edad > 50 años o con EH, presentan mayor riesgo de presentar pólipos a nivel del rectosigmoides.

Referencias

- Lieberman DS, Smith FW. Screening for colon malignancy with colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1991;86:946-951.
- Foutch PG, Mai H, Pardy K, et al. Flexible sigmoidoscopy may be ineffective for secondary prevention of colorectal cancer in asymptomatic average risk men. *Dig Dis Sci* 1991;36:924-928.
- Johnson DA, Gurney MS, Volpe RJ, et al. A prospective study of the prevalence of colonoscopic neoplasms in asymptomatic patients with an age related risk. *Am J Gastroenterol* 1990;85:969-974.
- Davila RE, Rajan E, Baron TH, et al Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006;63:546-557.
- Leddin D, Hunt R, Champion M, et al. Canadian Association of Gastroenterology and the Canadian Digestive Health Foundation: Guidelines on colon cancer screening. *Can J Gastroenterol* 2004;18:93-99.
- Consultado el 28 de febrero de 2012. www.dgepi.salud.gob.mx
- Villalobos-Pérez JJ, Olivera-Martínez MA, Loeza-Del Castillo AL, et al. Gastrointestinal cancer in four medical centers in Mexico city. A 25-year study. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:460-472.
- Arch J, Barreto J, Takahashi T, et al. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal. Experiencia de 10 años en el INCMNSZ. *Rev Gastroenterol Mex* 2001;66:187-192.
- Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, et al. Metabolic syndrome in Mexican adults. Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública de México* 2010;52:S11-S18.
- Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579-591.
- Wang YY, Lin SY, Lai WA, et al. Association between adenomas of rectosigmoid colon and metabolic syndrome features in a Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1410-1415.
- Morita T, Tabata S, Mineshita M, et al. The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: the Self-Defense Forces health study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:485-489.
- Kim JH, Lim YJ, Kim YH, et al. Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1543-1546.
- Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-750.
- Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- González-González JA, Maldonado GH, García-Cantú DA, et al. Pólipos colónicos en adultos asintomáticos a quienes se les realizó una sigmoidoscopia flexible. Estudio en una población del noreste de México. *Medicina Universitaria* 2003;5:209-212.
- Chávez-Macias LG, Jessurun J, Méndez-Sánchez N. Prevalence of adenomatous and hyperplastic polyps of the colon in population of the General Hospital of Mexico. An autopsy study. *Rev Invest Clin* 1990;42:193-197.
- Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28:2745-2749.
- Hwang ST, Cho YK, Park JH, et al. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:562-567.
- 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;27:91-95.
- Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183-1188.
- Einspahr JG, Krouse RS, Yochim JM, et al. Association between cyclooxygenase expression and colorectal adenoma characteristics. *Cancer Res* 2003;63:3891-3893.
- Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005;7:211-217.
- De Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006;6:24-37.
- Baron JA, Cole B, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-899.
- Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001;131:3109S-320S.
- Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 2007;86:836S-842S.
- Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86:556-565.
- Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med* 2005;22:1354-1358.
- Angulo P. NAFLD, obesity, and bariatric surgery. *Gastroenterology* 2006;130:1848-1852.
- Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:412-421.
- Seidell JC, Perusse L, Despres JP, et al. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:315-321.
- Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev* 2000;80:649-680.