

Artículo Original – Segundo puesto

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HÍGADO GRASO DE LA CLÍNICA UNIVERSITARIA COLOMBIA, PERIODO 2010-2013

Santiago Sánchez Pardo¹, Leonardo Rojas Díaz², Sandra Huertas Pacheco³, Jhon E. Prieto Ortiz⁴

1. Médico Interno, Fundación Universitaria Sanitas

2. Médico Interno, Fundación Universitaria Sanitas

3. Patóloga, Epidemióloga, Clínica Universitaria Colombia

4. Gastroenterólogo Hepatólogo, Clínica Universitaria Colombia

RESUMEN

Introducción: La enfermedad hepática grasa no alcohólica o hígado graso, es una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial, con una prevalencia aproximada al 30% en adultos. Esta condición se ha asociado como factor de riesgo independiente para la presentación de eventos cardiovasculares y la aparición de diabetes. En nuestro medio no se conocen las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hígado graso. **Objetivo:** describir las características clínicas de 115 pacientes con diagnóstico de hígado graso que consultaron al servicio de hepatología de la Clínica Universitaria Colombia durante el periodo de estudio, en Bogotá. **Metodología:** revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de hígado graso de la consulta externa de hepatología de la Clínica Universitaria Colombia, desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de mayo de 2013, describiendo las características clínicas y la asociación con enfermedades metabólicas y cardiovasculares. **Resultados:** se revisó retrospectivamente la historia clínica de 115 Pacientes. 54,8% eran mujeres y 45,2% hombres, la edad promedio de diagnóstico fue de 54 años. El antecedente de importancia con más frecuencia fue la dislipidemia, la cual se presentó en 57 pacientes (49%). **Conclusiones:** el diagnóstico de hígado graso se establece en cerca de un 20% de los pacientes que acuden a una consulta especializada de hepatología. Llama la atención que el 24% de los pacientes debuta en forma de cirrosis y se encuentra una asociación clara con el síndrome metabólico e hígado graso en nuestra serie, lo que concuerda con la literatura internacional.

Palabras clave: gastroenterología, hígado graso, cirrosis hepática, fibrosis, síndrome X metabólico.

Correspondencia: sasanchez21@hotmail.com

Fecha de recepción: 2 de Octubre de 2013

Fecha de aceptación: 21 de Octubre de 2013

CLINICAL ASPECTS OF PATIENTS WITH FATTY LIVER DISEASE OF COLOMBIA UNIVERSITY CLINIC 2010-2013

ABSTRACT

Introduction: non-alcoholic fatty liver disease or fatty liver is a major cause of hepatic disease worldwide, with a prevalence of approximately 30% in adults. This condition has been associated as an independent risk factor for cardiovascular events presentation and the onset of diabetes. In our country there are no known clinical characteristics of patients diagnosed with fatty liver. **Objective:** make a description about clinical aspects of 115 patients with non alcoholic fatty liver disease diagnosis attending outpatient hepatology service of Colombia University Clinic during the study period in Bogotá. **Methods:** we performed a review of medical records of 115 patients diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease, attending outpatient hepatology service of Colombia University Clinic during the period from January 1st 2010 to May 31st 2013, in order to describe the clinical features of fatty liver and association with cardiovascular and metabolic diseases. **Results:** clinical records of 115 patients were retrospectively reviewed, 54,8% were female and 45,2% male, mean age was 54 years, the principal relationship between fatty liver and metabolic syndrome was dyslipidemia that presented in 57 patients (49%). **Conclusion:** the diagnosis of fatty liver is set to about 20% of patients attending a specialized outpatient hepatology consult, striking a percentage of 24% debuts as cirrhosis. And there is a clear association with the metabolic syndrome in our study. Data according to international results.

Keywords: gastroenterology, fatty liver, non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, fibrosis, metabolic syndrome X.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica NAFLD (*del inglés Non-alcoholic fatty liver disease*) o hígado graso como se le conoce en nuestro medio, descrita originalmente en los años 80 por Ludwig (1) es en la actualidad junto con la hepatitis C motivo frecuente de consulta por hipertransaminasemia asintomática (2) y una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial.

Es un término que abarca muchas condiciones clínico-patológicas que van desde la mera esteatosis grasa, que aparentemente es una condición benigna hasta la progresión a cirrosis, falla hepática sub aguda y hepatocarcinoma, recurriendo inclusive después del trasplante hepático (3).

La entidad presenta una prevalencia global aproximada del 20 al 30 % en adultos, siendo más frecuente en mujeres que en hombres (4,5), y más común en países industrializados, en donde la mayoría de pacientes se

diagnostican entre los 40 y 50 años, asociándose a otros factores como obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia y síndrome metabólico (SM) (6-11). Por otro lado, la presencia de hígado graso se asocia con un mayor riesgo de muerte por cualquier causa, siendo predictor para eventos cardiovasculares futuros, independientemente de la edad, sexo, niveles de LDL, tabaquismo y SM (12,13) y es así como esta entidad y el tabaquismo poseen efecto sinérgico dentro del SM con una fuerte asociación a bajos niveles de HDL y triglicéridos elevados (14).

La presentación varía dependiendo de la población estudiada y del método utilizado para su diagnóstico (ultrasonografía, biopsia hepática o elevación de las enzimas hepáticas) tiene una distribución étnica, siendo los hispanos los más afectados (58%) seguidos de los caucásicos (44%) y, por último, los afro-americanos (35%) (10,15). La incidencia de hígado graso se ha incrementado en los últimos años paralela con el aumento de

la obesidad y la diabetes a nivel mundial, como partes del SM (16,17). Aunque este no es la única condición asociada, sí es la más frecuente y se conoce que sólo la pérdida de peso se relaciona con mejora histológica (18). Se ha encontrado una relación de hígado graso con obesidad y alcoholismo que varía entre el 30 y 100%, con diabetes tipo 2 entre 10 y 75%, llega a ser de 90% en sujetos con obesidad mórbida, y por último la relación con SM es aproximadamente 25% (19-22).

La enfermedad hepática grasa se divide en dos entidades clínicas que son: el hígado graso no alcohólico NAFL (*del inglés nonalcoholic fatty liver*) y en lo que se denomina esteatohepatitis no alcohólica NASH (*del inglés nonalcoholic steatohepatitis*). Se define como la presencia de esteatosis hepática en el ultrasonido con inflamación y/o fibrosis (10) en la ausencia de causas secundarias, las cuales se mencionan a continuación (15-17):

- Consumo de alcohol < de 20 gr/día para hombres y 10gr/día para mujeres.
- Uso de medicamentos hepatotóxicos como (glucocorticoides, isoniazida, metotrexate, amiodarona y tamoxifeno), dentro de los últimos 6 meses previo al estudio.
- Serología positiva para hepatitis B y C.
- Concentración de ferritina > 1000mg/L.
- Títulos séricos de anticuerpos anti músculo liso > 1:160 o anticuerpos anti mitocondriales > 1:140.

También se han descrito la presencia de hígado graso en asociación con otras condiciones como el hipotiroidismo y el bypass yeyuno-ileal (2).

HISTORIA NATURAL

Se sabe que el hígado graso puede progresar a NASH, con probabilidad de la aparición de cirrosis en cerca de un 10% y adicionalmente se ha demostrado al hígado graso como factor de riesgo independiente de la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia para

la presentación de eventos cardiovasculares (13,23). Varios estudios (23-25) han demostrado la asociación entre la existencia de hígado graso y NASH con la aparición de diabetes, independientemente de la presencia de factores de riesgo convencionales como obesidad, resistencia a la insulina y SM, lo que sugiere que la presencia de hígado graso puede tener relación causal con la génesis de la diabetes, probablemente relacionado con la resistencia a la insulina a nivel hepático (26).

La evolución de la enfermedad no se conoce totalmente; sin embargo, el estudio de Rahman y cols. concluye que aproximadamente 20% de los casos de NAFLD progresan a NASH y que de ellos, aproximadamente el 20% progresan a cirrosis (27).

PATOGENIA

La patogénesis del hígado graso no ha sido completamente dilucidada; sin embargo, la teoría más apoyada implica la secuencia de dos eventos fundamentales: 1) la resistencia a la insulina con una progresiva acumulación de ácidos grasos en los hepatocitos, y 2) una alteración de la función mitocondrial generando activación y liberación de factor de necrosis tumoral (TNF), mediador inflamatorio implicado en la balonización, fibrosis y hialina de Mallory (5,26).

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y HALLAZGOS DE LABORATORIO

La mayoría de las veces los pacientes son asintomáticos, en casos aislados se pueden encontrar síntomas como astenia, adinamia y dolor en hipocondrio derecho; en fases avanzadas la clínica se asocia a complicaciones de la hipertensión portal (5).

Los hallazgos histológicos de la enfermedad grasa hepática comprenden: inflamación, injuria celular y fibrosis, y como mínimo debe existir infiltración grasa > 5% de los hepatocitos en un corte de muestra; de acuerdo con este hallazgo, ésta se puede clasificar en leve (5-33%), moderada (34-66%) y severa (> 66%) (28).

Dentro de los hallazgos de laboratorio más relevantes se puede encontrar elevación de las transaminasas leve a moderada, aunque los resultados normales no excluyen el diagnóstico (29). Este resultado tiene relevancia

clínica, ya que está bien demostrado que la elevación de las transaminasas especialmente la ALT es un predictor de la génesis de la resistencia a la insulina, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y SM en los pacientes con hígado graso (30,31).

Otros hallazgos de laboratorio incluyen la elevación de la fosfatasa alcalina (FA) > de 3 veces su rango normal; por lo general, la albumina y las bilirrubinas están dentro de rangos normales y otros resultados como la prolongación de los tiempos de coagulación y las citopenias son más evidentes cuando hay cirrosis (29,32).

Lo más importante dentro del tratamiento de esta entidad es la modificación de los estilos de vida y los factores de riesgo con un seguimiento permanente para la detección temprana de fibrosis y/o cirrosis, en donde la biopsia hepática juega un papel fundamental, ya que es la mejor herramienta para la confirmación del diagnóstico, la evaluación de necro inflamación y de fibrosis. Además, es la mejor ayuda diagnóstica en aportar información acerca del pronóstico (33-35). Algunos autores sugieren que se realice en grupos de mayor riesgo, tales como pacientes con obesidad, diabetes mellitus, edad mayor a 45 años, una relación ASAT/ALAT > 1, resistencia insulínica, hipertensión arterial y la hipertrigliceridemia tratando de establecer un marcador bioquímico específico (5,36).

Desconocemos la prevalencia de las enfermedades hepáticas en nuestro medio, en especial las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hígado graso; no tenemos estadísticas propias y, por lo tanto, los datos epidemiológicos que manejamos son basados en literatura internacional. Por lo anterior, el presente estudio pretende describir las características clínicas del hígado graso en una serie de 115 pacientes.

OBJETIVO

Describir las características clínicas de 115 pacientes con diagnóstico de hígado graso que consultaron al servicio de hepatología de la Clínica Universitaria Colombia durante el periodo de estudio, en Bogotá.

METODOLOGÍA

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de hígado graso que asistieron a consulta externa del servicio de hepatología de la Clínica Universitaria Colombia, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de mayo de 2013. Se realizó el análisis descriptivo de cada una de las variables a estudio. Para las variables continuas se estimaron promedios y desviaciones estándar, para las variables categóricas se estimaron proporciones. Se analizó la información mediante estadísticas descriptivas (medidas de frecuencia) y se presentaron en texto, tablas y/o gráficas, empleando EXCEL y SPSS.

Diseño, población y definición de variables: estudio descriptivo (clínico) retrospectivo con revisión de las historias clínicas de pacientes adultos con diagnóstico de hígado graso que asistieron a consulta de hepatología de la Clínica Universitaria Colombia. Se incluyeron únicamente aquellos pacientes en los que se conocía el diagnóstico de hígado graso. Se determinaron las características demográficas, el motivo de remisión del paciente, los antecedentes referidos en la historia clínica, los datos del examen físico y las pruebas de laboratorio.

Consideraciones éticas: este es un estudio retrospectivo que utilizó datos de las historias clínicas de pacientes. No se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos. Se condujo de acuerdo con los principios declarados en la XVIII Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964). Los datos de identificación de los pacientes incluidos, así como sus diagnósticos no fueron consignados dentro de las publicaciones. Y el grupo de investigadores manejó con total confidencialidad los datos de historia clínica.

RESULTADOS

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 115 pacientes con diagnóstico de hígado graso en el periodo comprendió entre enero 1 de 2010 a mayo 31 del 2013.

Las características demográficas de los pacientes se presentan en la Tabla 1. La edad promedio es de 54 años (13-82 años). Con una distribución por género con 52 pacientes hombres (45,2%) y 63 mujeres (54,8%), datos similares a estudios internacionales (5). Los principales motivos de remisión para consulta por hepatología, relacionados con características de la enfermedad hepática

fueron: remisión con diagnóstico de hígado graso 56 pacientes (48%), cirrosis 14 (12%), ictericia 6 (5%), sangrado varicial en 4 (3%) y otros en 35 (30%).

Los parámetros de laboratorio de los pacientes se presentan en la Tabla 2. De estos parámetros cabe destacar la media de las transaminasas, la cual se encuentra en 49 y 71 U/L para la ALT y AST, respectivamente con valores

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HÍGADO GRASO Y EL MOTIVO DE REMISIÓN PARA CONSULTA POR HEPATOLOGÍA

VARIABLE		N	%
GÉNERO	Masculino	52	45,2
	Femenino	63	54,8
MOTIVO DE REMISIÓN PARA CONSULTA DE HEPATOLOGÍA	Remitido con diagnóstico de hígado graso	56	48
	Cirrosis	14	12
	Ictericia	6	5
	Sangrado varicial	4	3
	Otros	35	30

TABLA 2. PARÁMETROS DE LABORATORIO PARA LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HÍGADO GRASO CON VALORES DE REFERENCIA NORMALES

VARIABLE	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	MEDIANA	PERC 25	PERC 75
ALT (U/L)*	13	551	71	52	34	86
AST (U/L) †	16	272	49	40	30	55
Bilirrubina Total mg/dl ‡	0.2	4	0,86	0,7	0.5	1.04
Fosfatasa Alcalina (U/L)	11	319	109	94	74	132
GGT	9	653	117	65	35	142
% SAT Transferrina§	11	68	31	30	21	39
Colesterol Total mg/dl	115	331	203	199	165	230
Triglicéridos mg/dl ¶	67	616	184	160	118	212
TSH	0,01	32,7	4.04	2.8	1.7	4.6
Glicemia mg/dl **	79	369	116	102	92	119
Leucocitos /uL ††	2820	18640	6446	6165	4945	7300
Plaquetas /uL ‡‡	50000	427000	237369	230500	182000	225000

* Valores Normales ALT hasta 41; †Valores Normales AST hasta 38; ‡ Valor normal de bilirrubina total hasta 1; § Valor normal de % saturación de transferrina < 50%; || Valores Colesterol Total: Optimo menor de 200; Intermedio Alto entre 200 – 239 y Alto mayor o igual a 240; ¶Valores de Triglicéridos: Normal menor de 150, Intermedio Alto entre 150 - 199, Alto entre 200 – 499 y Muy Alto mayor o igual a 500; ** Valores normales de glicemia entre 70-100; †† Valores normales de Leucocitos entre 4500-11300; ‡‡ Valores normales de plaquetas entre 150000-450000

tan altos como 272 y 551U/L, lo que coincide con la presentación de la enfermedad generalmente con elevación moderada de dichas enzimas. También es importante la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia con valores promedio de 203 y 284 mg/dl, respectivamente. Para esta serie la glicemia tuvo un promedio de 116 mg/dl, catalogado como hiperglicemia según valores normales, lo que demuestra la relación directa del SM e hígado graso, y la concordancia con la literatura internacional (3,12).

Antecedentes personales relacionados con enfermedades metabólicas y cardiovasculares e hígado graso

Dentro de los antecedentes de importancia relacionados con hígado graso y SM se encontró: dislipidemia en 57 pacientes (49%), hipertensión arterial en 35 (30%), diabetes mellitus en 30 (26%), obesidad 8 (6%) y enfermedad coronaria en 1 (1%). Gráfica 1. Algunos de los pacientes

presentan más de un antecedente. La variable de importancia dentro del examen físico inicial es el Índice de Masa Corporal (IMC), para el cual la media es de 28kg/m^2 , valor que denota sobrepeso y que está directamente relacionado con los antecedentes y los hallazgos de laboratorio presentados. Las demás estimaciones del IMC se presentan en la Tabla 3.

Biopsia hepática

Para esta serie se encontró esta ayuda diagnóstica en 24 pacientes (20%), de los cuales 3 (12,5%) tenían diagnóstico de cambio graso no significativo ($< 5\%$), 10 (43%) esteatosis, 3 (12,5%) esteatohepatitis (NASH), de ellos 1 leve y 2 moderada, 4 pacientes (16%) con cirrosis completa y 2 (8%) incompleta, 1 (4%) normal y 1 (4%) no conclusivo. En 2 de las biopsias concomitantes a la esteatosis se identificó actividad necro inflamatoria. Los datos se presentan en la Gráfica 2.

GRÁFICA 1. Antecedentes relacionados con enfermedades metabólicas y cardiovasculares e hígado graso

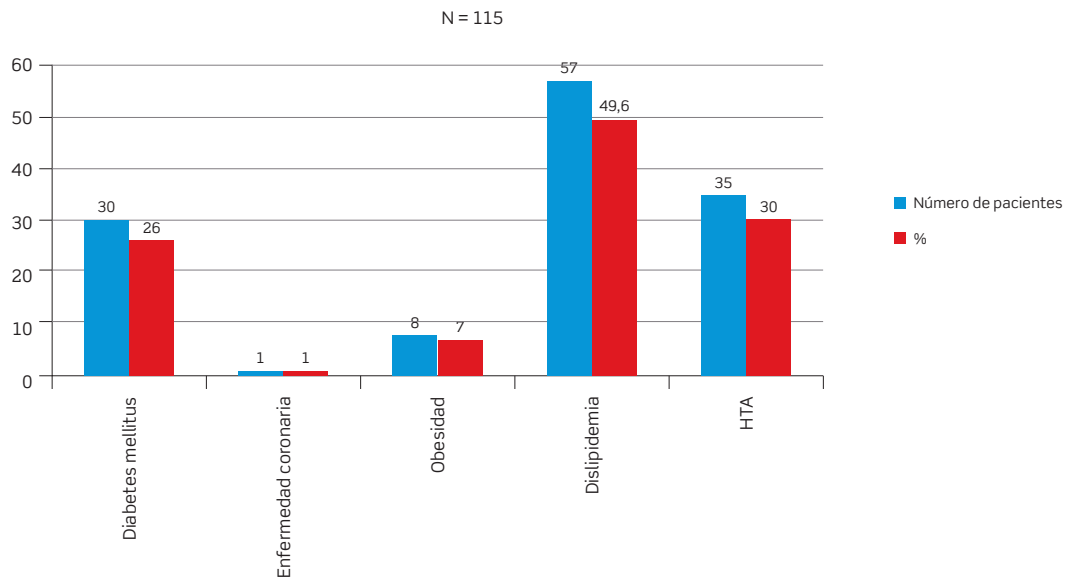
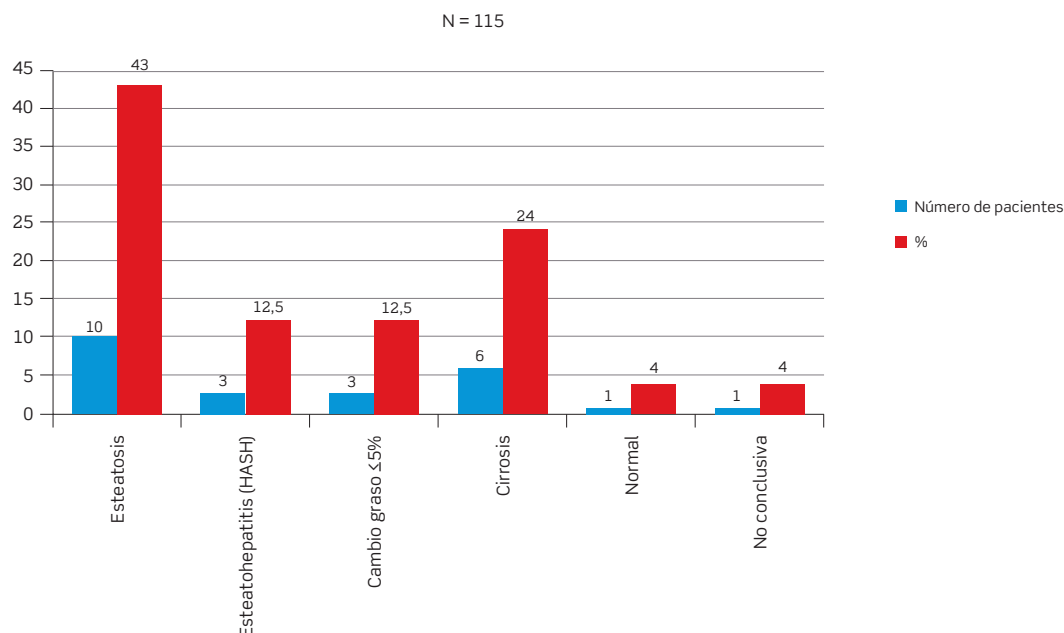


TABLA 3. ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y SUS VARIABLES

VARIABLE	MIN	MAX	MEDIA	MEDIANA	PERC 25	PERC 75
IMC (kg/m ²)	20	45	28	27	25	31

GRÁFICA 2. Distribución de los diagnósticos por biopsia hepática

DISCUSIÓN

Edad y distribución por género

Para esta serie la edad promedio fue de 54 años, dato que coincide con estudios internacionales, en donde la edad promedio de diagnóstico es entre los 40 y 50 años; la distribución por género se comportó de manera similar, siendo más frecuente el diagnóstico en mujeres que en hombres con 54,8% y 45,2%, respectivamente (8).

Relación síndrome metabólico-hígado graso

En esta serie se aprecia la relación de hígado con los componentes del SM, dentro de los cuales el más frecuente fue la dislipidemia en el 49% de los pacientes; porcentajes de 30%, 26% y 6% para hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad, respectivamente, datos que se correlacionan directamente con la literatura internacional (12-16). En esta serie no fue posible determinar para diabetes mellitus si el diagnóstico ya existía o es el hígado graso el factor determinante para su aparición; sin embargo, no era el objetivo principal y la muestra fue muy pequeña.

No encontramos relación importante con enfermedad coronaria; solo en 1% de los pacientes se encontró esta asociación.

En cuanto al laboratorio, se encontró elevación moderada de las transaminasas, lo cual concuerda con la historia natural de la enfermedad y, además, es el elemento inicial para el estudio de cualquier hepatopatía. Datos adicionales que muestran la directa asociación de hígado graso con SM son los valores máximos de parámetros como colesterol, el cual tuvo un valor de 331mg/dl, triglicéridos con 616mg/dl y glicemia para la cual su valor máximo fue de 369mg/dl, lo que deja ver que sí existe una estrecha relación del SM y el hígado graso, el cual debería ser tomado en cuenta y diagnosticado a la hora de evaluar pacientes con enfermedades metabólicas y cardiovasculares, sin dejar atrás diagnósticos diferenciales, como la hepatitis C crónica, según datos publicados en estudios anteriores por nuestro grupo de investigación (37).

Biopsia hepática

Continúa siendo una herramienta ampliamente utilizada, ya que para nuestra serie se encontró en 20% de los

pacientes. Llama la atención el diagnóstico de esteatosis simple en el 43 % de todos los pacientes biopsiados, NASH en el 12,5% y cirrosis en el 24%, siendo este último un porcentaje mayor al referido en la literatura internacional y el cual nos alerta sobre posible diagnóstico tardío de la enfermedad grasa hepática. Como dato final, cabe resaltar que ningún paciente tuvo diagnóstico de hepatocarcinoma, hallazgo que permite el tratamiento y la modificación de la enfermedad a todos los pacientes con hígado graso para evitar complicaciones severas como esta entidad.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de hígado graso se establece en cerca de un 20% de los pacientes que acuden a una consulta especializada de hepatología. Llama la atención que el 24% de los pacientes debutan en forma de cirrosis diagnosticada por biopsia hepática. Se encuentra una asociación clara con el síndrome metabólico e hígado graso en nuestra serie, lo que concuerda con la literatura

internacional y enfatiza la importancia de tener en cuenta el diagnóstico de hígado graso al momento de la evaluación de pacientes con enfermedades metabólicas y cardiovasculares. A pesar de la concordancia con otros estudios, se requiere ampliar el número de pacientes en otra investigación que genere directrices en nuestro medio encaminadas a la detección e intervención precoz de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros pacientes por habernos permitido ser nuestro objeto de estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Los autores declaran no tener ninguna fuente de financiación para la realización del estudio.

REFERENCIAS

- Ludwig J et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-8.
- McCallough A. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2004;8(3):521-33.
- N. Mavrogiannaki and I. N. Migdalís, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Newer Data, *International Journal of Endocrinology*, Volume 2013.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-1395.
- Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 40:578.
- Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:524.
- Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21:17.
- Arun J, Clements RH, Lazenby AJ, et al. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. *Obes Surg* 2006; 16:1351.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37:917.
- Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140:124.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:274.
- M.H. Ahmed and C. D. Byrne, "Metabolic syndrome, diabetes & CHD risk," in *The Year in Lipid Disorders*, C. J. Packard, Ed., pp. 3–26, Clinical Publishing, Oxford, UK, 2007.
- Gaggini Melania, Morelli Mariangela, Buzzigoli Emma, DeFronzo A Ralph, Bugianesi Elisabetta, Gastaldelli Amalia, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease, *Nutrients* 2013, 5, 1544-1560.
- P. H. Chiang, T. Y. Chang, and J. D. Chen, "Synergistic effect of fatty liver and smoking on metabolic syndrome," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 15, no. 42, pp. 5334–5339, 2009.
- Bashar M Attar, David H Van Thiel, Current Concepts and Management Approaches in Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *The Scientific World Journal*, 2013.
- A. N. Mavrogiannaki and I. N. Migdalís, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Newer Data, *International Journal of Endocrinology*, Volume 2013.
- Wen-Shan Lv, Rui-Xia Sun, Yan-Yan Gao, Jun-Ping Wen, Rong-Fang Pan, Li Li, Jing Wang, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and microvascular complications in type 2 diabetes, *World J Gastroenterol* 2013 May 28; 19(20): 3134-3142.
- Jun DW The Role of Diet in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Korean J Gastroenterol*. 2013 May 25; 61(5):243-51.
- Marchesini G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003; 37(4):917-23.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010; 303:235– 241.
- Ahmed MH, Barakat S, Almobarak AO. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists? *J Obes*. 2012; 2012:483135.
- S. Bellentani, G. Saccoccio, F. Masutti et al., "Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy," *Annals of Internal Medicine*, vol. 132, no. 2, pp. 112–117, 2000.
- A. L. Fracanzani, L. Valenti, E. Bugianesi et al., "Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes," *Hepatology*, 2008, (3); 792-798.
- Gastaldelli, A.; Cusi, K.; Pettiti, M.; Hardies, J.; Miyazaki, Y.; Berria, R.; Buzzigoli, E.; Sironi, A.M.; Cersosimo, E.; Ferrannini, E.; et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 2007, 133, 496–506.
- Bhatia, L.S.; Curzen, N.P.; Calder, P.C.; Byrne, C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur. Heart J*. 2012, 33, 1190–1200.
- K.Cusi, "the role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes", *Current Diabetes Reports*. 2010 (10); 306-315.
- R. N. Rahman and J. A. Ibdah, "Nonalcoholic fatty liver disease without cirrhosis is an emergent and independent risk factor of hepatocellular carcinoma: a population based study", *Hepatology*, 2012.
- Brunt EM, Tiniakos DG. Alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. In *Surgical pathology*

of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas, 2nd ed., Odze RD, Goldblum JR. (Eds), Elsevier, Philadelphia 2009. p.1007.

29. Charatcharoen withthaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1925.
30. Adams LA, Waters OR, Knuiman MW, Elliott RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: An eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(4): 861-7.
31. Mohammad Ebrahim Ghamar-Chehreh, Mohsen Amini, Hossein Khedmat, Seyed Moayed Alavian, Fatemeh Daraei, Reza Mohtashami, et al. Elevated alanine aminotransferase activity is not associated with dyslipidemias, but related to insulin resistance and higher disease grades in non-diabetic non-alcoholic fatty liver disease, *Asian Pac J Trop Biomed* 2012; 2(9): 702-706.
32. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55:77.
33. Tae Hoon Lee, Han H Seung, Yang D Ju, Kim Donghee, Monjur Ahmed, Prediction Of Advanced Fibrosis in non alcoholic Fatty Liver Disease: An Enhanced Model of BARD Score, *Gut and Liver*, 2013, (7); 323-328.
34. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010;55:560-578.
35. N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine et al., "The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association", & American Journal of Gastroenterology, 2012; 811-826.
36. M. H. Ahmed, "Biochemical markers: the road map for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease", *American Journal of Clinical Pathology*, vol. 127, no. 1, pp. 20-22, 2007.
37. Sánchez Santiago, Huertas Sandra, Prieto Jhon, Características clínicas y de respuesta al tratamiento en pacientes con hepatitis c crónica de la Clínica Universitaria Colombia y un servicio de consulta externa de hepatología Bogotá D.C. 2009 – 2012, *Rev. Medica.Sanitas* 16 (1): 18-25, 2013.