

# Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico

María Guadalupe Castro-Martínez,\* Diana Zaineff Banderas-Lares,\*  
Jesús Cenobio Ramírez-Martínez,\*\* Jorge Escobedo-de la Peña\*\*\*

## Resumen

**Introducción:** el hígado graso no alcohólico (HGNA) es la principal causa de enfermedad hepática crónica y el síndrome metabólico (SM) es un predictor importante del HGNA. Ante el incremento en la incidencia de SM en México se realizó un estudio transversal de base poblacional para conocer la prevalencia del HGNA.

**Material y métodos:** de entre 1 006 sujetos, seleccionados de forma aleatoria, se identificaron 198 con SM y se les invitó a participar en un análisis para estimar la prevalencia de HGNA. El diagnóstico de SM se estableció siguiendo los criterios del Programa Nacional de Educación en Colesterol (ATPIII-NCEP). A los pacientes se les realizó ultrasonido abdominal y se observaron los lóbulos hepáticos evaluando su tamaño, ecogenicidad y bordes. Los HGNA encontrados se clasificaron como: leves, moderados o severos según su grado de ecogenicidad y la visualización de los vasos hepáticos y del diafragma. La prevalencia del HGNA se estimó con intervalos de confianza de 95% (IC 95%).

**Resultados:** se incluyeron 122 hombres (63.2%) y 71 mujeres (36.8%). La prevalencia del HGNA fue de 82.9% (IC 95% 77.6–88.2%). La prevalencia fue mayor en hombres (86.9%; IC 95% 80.9–92.9%) que en mujeres (76.1%; IC 95% 66.1–86.0%). No hubo diferencias por edad. En la mayor proporción de los pacientes el HGNA fue leve (52.3%) o moderado (22.3%) y en sólo 16 casos fue grave (8.3%).

**Conclusiones:** la prevalencia obtenida es alarmante pues ocho de cada diez individuos con SM tienen hígado graso en alguno de sus estadios. Las medidas orientadas a abatir la incidencia del SM tendrán un efecto inhibitorio en la incidencia del HGNA.

**Palabras clave:** síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico, prevalencia, estudio transversal.

## Abstract

**Background:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the main cause of chronic liver disease. Metabolic syndrome (MetS) is an important predictor of NAFLD. Due to the increase of MetS in Mexico, a population-based cross-sectional study was conducted to estimate the prevalence of NAFLD.

**Methods:** One hundred ninety eight subjects with MetS were randomly selected from 1006 subjects and were invited to participate in the estimation of the prevalence of NAFLD. MetS was diagnosed following the criteria of the National Cholesterol Education Program (ATPIII-NCEP). Abdominal ultrasound was performed and left, right and caudate lobes were assessed according to size, echogenicity and hepatic borders. NAFLD was classified as mild, moderate and severe according to its echogenicity and visualization of the diaphragm and intrahepatic vessel borders. Prevalence of NAFLD was estimated with 95% confidence intervals (95% CI).

**Results:** Included in the study were 122 males (63.2%) and 71 females (36.8%). Prevalence of NAFLD was 82.9% (95% CI 77.6–88.2%). Prevalence was higher in males ( $p = 86.9\%$ ; 95% CI 80.9–92.9%) than in females ( $p = 76.1\%$ ; 95% CI 66.1–86.0%). There were no age differences. A higher proportion of patients had mild (52.3%) or moderate (22.3%) NAFLD and in only 16 patients was NAFLD severe (8.3%).

**Conclusions:** The observed prevalence is alarming because 8/10 subjects with MetS had NAFLD in any stage. Health-related measures oriented to decrease the incidence of the MetS will have a favorable impact on the occurrence of NAFLD.

**Key words:** Metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, prevalence, cross-sectional study.

\* Servicio de Medicina Interna. Hospital General Regional No. 1. Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\* Servicio de Radiología. Hospital General. Centro Médico La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\*\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Hospital General Regional No. 1. Instituto Mexicano del Seguro Social.

### Correspondencia:

Dr. Jorge Escobedo de la Peña  
Apartado Postal 40-028  
Delegación Cuauhtémoc  
06140 México, D.F.  
Tel.: (55) 56394688  
Correo electrónico: jorgeep@unam.mx

Recibido para publicación: 05-05-2011

Aceptado para publicación: 02-09-2011

## Introducción

El hígado graso no alcohólico es en la actualidad la principal causa de enfermedad hepática crónica y su prevalencia oscila a escala mundial entre 2.8% y 46%.<sup>1</sup> Puede presentarse desde una simple esteatosis o bien con inflamación y daño al hepatocito o esteatohepatitis. Sus manifestaciones más severas son la cirrosis hepática, el hepatocarcinoma o la insuficiencia hepática.<sup>2</sup>

El síndrome metabólico es un importante predictor del hígado graso no alcohólico. Se ha estimado que en hombres con síndrome metabólico el riesgo de hígado graso no alcohólico es cuatro veces mayor (y en las mujeres once veces mayor) que en aquellos sin síndrome metabólico.<sup>3</sup> De hecho, una vez presente el hígado graso, la probabilidad de regresión del daño hepatocelular es mayor en sujetos sin síndrome metabólico, al igual que en aquellos que disminuyen su peso corporal.<sup>3</sup>

El síndrome metabólico es muy frecuente en México. Se ha estimado una prevalencia de 26.6% en la población adulta.<sup>4</sup> Recientemente se publicaron los resultados de un estudio en siete ciudades latinoamericanas donde resaltó la Ciudad de México con una prevalencia de síndrome metabólico de 27%, mayor en comparación con las otras ciudades estudiadas que incluyeron Barquisimeto (26%), Santiago (21%), Bogotá (20%), Lima (18%), Buenos Aires (17%) y Quito (14%).<sup>5</sup>

No se conoce la prevalencia de hígado graso en pacientes con síndrome metabólico en la población mexicana. Algunos estudios han mostrado asociación entre ambas condiciones. En población de la Ciudad de México se observó que 22.8% de los pacientes con hígado graso no alcohólico diagnosticado por ultrasonido tenían síndrome metabólico.<sup>6</sup> En el estado de Oaxaca se estudiaron 110 pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad o dislipidemia. En cinco de los pacientes con elevación enzimática y alteración en el ultrasonido se realizó biopsia hepática identificando esteatohepatitis no alcohólica en todos ellos.<sup>7</sup> En Veracruz se identificó elevación de las aminotransferasas (ALT o AST) en 6.8% del grupo de sujetos estudiados asociada sobre todo con obesidad y diabetes mellitus. No fue posible establecer hígado graso no alcohólico en esta serie de casos.<sup>8</sup>

Ante la falta de información acerca de la prevalencia del hígado graso no alcohólico en sujetos con síndrome metabólico se realizó un estudio transversal con el fin de identificar su prevalencia en sujetos con síndrome metabólico, analizando la distribución por edad, sexo y severidad del hígado graso mediante estudio ultrasonográfico.

## Material y métodos

En el periodo del 1 de octubre de 2006 al 30 de septiembre de 2008 se realizó un estudio transversal entre la población adulta de la Unidad de Medicina Familiar No. 4 del Instituto Mexicano del Seguro Social con el fin de identificar alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Este estudio formó parte de la investigación sobre prevención de la diabetes que el instituto realiza actualmente en 11 ciudades del país. Se estudiaron 1 006 sujetos, seleccionados de forma aleatoria entre la población amparada por la unidad de medicina mencionada. Dentro de los sujetos con alteraciones del metabolismo de la glucosa se identificaron 198 con síndrome metabólico, a los que se invitó a participar en el presente estudio. Tres de ellos rechazaron participar y dos se excluyeron por tener infección del VIH; la muestra final incluyó 193 individuos.

El diagnóstico de síndrome metabólico se estableció siguiendo los criterios del tercer informe del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATPIII).<sup>9</sup> En resumen, los sujetos tenían que tener 3 o más de las siguientes características para considerarse con síndrome metabólico: triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl, tensión arterial  $> 130/85$  mm de Hg, circunferencia abdominal  $> 102$  cm en hombres o  $> 88$  cm en mujeres, glucosa en ayuno  $> 110$  mg/dl; HDL  $\leq 40$  mg/dl en hombres o  $\leq 50$  mg/dl en mujeres. Se excluyeron pacientes con diabetes mellitus diagnosticada según los criterios de la *American Diabetes Association* (ADA).<sup>10</sup> El protocolo fue aceptado por el Comité de Investigación Local del Hospital General Regional 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito.

A todos los pacientes con síndrome metabólico, identificados en el estudio transversal inicial que aceptaron participar previo consentimiento informado, se les citó con ayuno mínimo de 8 horas para la toma de una muestra de sangre venosa. Se les midió la concentración de glucosa, urea, creatinina, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL y HDL, alaninaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa, gamaglutamiltranspeptidasa, bilirrubinas totales, bilirrubina directa e indirecta, anticuerpos contra antígeno de superficie de hepatitis B, contra virus de la hepatitis C y contra VIH.

Para detectar hígado graso se realizó un ultrasonido abdominal. Un solo operador certificado realizó todos los ultrasonidos. Los estudios se realizaron con un ultrasonido marca Siemens®, modelo Sono line versa plus CC13E71CP700-UM con transductor sectorial, electrónico, multifrecuencia de 3 a 5 MHz. El estudio se realizó en

tiempo real en escala de grises. Con el paciente en posición de decúbito dorsal se aplicó gel para mejorar la transmisión del sonido, se observaron el lóbulo hepático derecho, el izquierdo y el caudado evaluando tamaño, ecogenicidad y bordes de hígado. El grado de severidad del hígado graso se clasificó de acuerdo con los siguientes criterios:<sup>11</sup>

- *Leve*. Mínimo aumento difuso de la ecogenicidad hepática, visualización normal del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.
- *Moderada*. Moderado aumento difuso de la ecogenicidad hepática, ligera disminución de la visualización de los vasos intrahepáticos y del diafragma.
- *Severa*. Marcado aumento de la ecogenicidad, pobre penetración del segmento posterior del lóbulo hepático derecho y pobre o nula visualización de los vasos hepáticos y del diafragma.

Se estimó la prevalencia de hígado graso no alcohólico, tanto en forma general como por edad y sexo, dividiendo el número de sujetos con hígado graso entre el total de sujetos del estudio. Se estimaron intervalos de confianza de 95% asumiendo una distribución normal.

## Resultados

De los 193 participantes que se incluyeron 122 fueron varones (63.2%) y 71 mujeres (36.8%). La edad osciló de los 18 hasta los 70 años, con un promedio de edad de 46.48 años ( $DE \pm 0.79$ ) y una mediana de 45 años.

La prevalencia de hígado graso fue de 82.9% (IC 95% 77.6–88.2%). Dicha prevalencia fue mayor en hombres (86.9%; IC95% 80.9–92.9%) que en mujeres (76.1%; IC 95% 66.1–86.0%). No hubo diferencias en las prevalencias de hígado graso por edad, como puede observarse en el cuadro I.

La mayor proporción de los pacientes tuvieron una severidad del hígado graso por ultrasonido leve (52.3%) o moderada (22.3%). Solo 16 pacientes tuvieron un grado grave (8.3%). El grado moderado o grave de hígado graso fue más frecuente en el hombre, como se observa en el cuadro II. Por edad no hubo diferencia significativa en cuanto a la presencia de un grado moderado o grave (cuadro III).

En cinco participantes (2.5%) hubo otros hallazgos ultrasonográficos como litiasis vesicular (3), hepatomegalia (1) y esplenomegalia (1); todos ellos sin síntomas. Los pacientes con litiasis vesicular fueron enviados a evaluación quirúrgica. En los pacientes con hepatomegalia o esplenomegalia el resto de los estudios fue normal, incluyendo la biometría hemática. Clínicamente no se corroboró crecimiento visceral en ellos.

## Discusión

La prevalencia encontrada en esta población es alarmante: ocho de cada diez individuos tienen hígado graso en alguno de sus estadios. El hígado graso se ha observado hasta en 46% de la población general, pero en personas obesas hasta 100% pueden presentarlo.<sup>1,12,13</sup> En las personas con hígado graso se observa habitualmente algún componente del síndrome metabólico<sup>1,14</sup> y en el 36% de ellos puede diagnosticarse este síndrome. A su vez, en los sujetos en quienes se establece el diagnóstico de síndrome metabólico el hígado graso se ha observado en proporciones variables, desde 30% hasta 74.3%.<sup>15-17</sup> En estudios de seguimiento se ha apreciado que el hígado graso se presenta entre cuatro y once veces más en individuos con síndrome metabólico.<sup>3</sup> Los resultados de nuestro estudio muestran una de las mayores prevalencias observadas de hígado graso. Resalta la mayor prevalencia entre los hombres, lo que concuerda con lo reportado para otras poblaciones.<sup>17</sup> También se ha notificado una mayor incidencia en hombres.<sup>3</sup>

En la fisiopatología del síndrome metabólico, sin lugar a dudas, la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina son los componentes centrales.<sup>18</sup> La insulina es una molécula pleiotrópica que permite la esterificación de los ácidos grasos libres y el depósito de triglicéridos en el tejido adiposo. Ante la resistencia a la insulina los ácidos grasos se envían de forma inadecuada a tejidos no grasos, incluyendo al hígado. A su vez, el tejido adiposo secreta diversas adipocitocinas entre las que se encuentra la adiponectina. Las concentraciones de adiponectina disminuyen con la obesidad y esto precede y predice la diabetes tipo 2, mientras que las concentraciones elevadas de esa citocina mejoran la sensibilidad a la insulina, disminuyen el flujo de ácidos grasos libres no esterificados al hígado, incrementan la oxidación de ácidos grasos libres y suprimen la gluconeogénesis.<sup>19,20</sup> Ante la resistencia a la insulina, que caracteriza al síndrome metabólico, las concentraciones de adiponectina bajan y se incrementan las de otras citocinas proinflamatorias producidas por el tejido graso. Todo ello facilita la lipólisis periférica, la lipogénesis *de novo* a través de factores de transcripción lipogénica y la acumulación de ácidos grasos en el hígado o esteatosis. Esta esteatosis hepática se ha considerado de curso benigno y, de hecho, el funcionamiento hepático es normal. Pero esta alteración del hepatocito también puede evolucionar a esteatohepatitis, la cual parece estar asociada con estrés oxidativo y con la peroxidación de los lípidos.<sup>20,21</sup> El síndrome metabólico puede ser, en consecuencia, un importante factor de riesgo para el hígado graso, como se observó en la población aquí estudiada.

El método usado para identificar el hígado graso en este estudio es tal vez el mejor procedimiento para estudios de tamizaje.<sup>11</sup> Su sensibilidad oscila entre 60 y 95% mientras

**Cuadro I.** Prevalencia de hígado graso no alcohólico con intervalos de confianza a 95%, en individuos con síndrome metabólico, según grupo de edad

Grupo de edad (años)	Total	Hígado graso no alcohólico (prevalencia)	IC 95%
< 35	26	20 (76.9%)	60.7–93.1
35 – 44	68	56 (82.4%)	73.3–91.4
45 – 59	69	58 (84.1%)	75.4–92.7
≥ 60	30	26 (86.7%)	69.3–96.2

**Cuadro II.** Prevalencia de los diferentes grados de hígado graso no alcohólico con intervalos de confianza a 95%, en individuos con síndrome metabólico, según sexo

Sexo	Grado de hígado graso no alcohólico					
	Total (Prev.)	Leve IC 95%	Total (Prev.)	Moderado IC 95%	Total (Prev.)	Severo IC 95%
Hombre	59 (48.4%)	39.5 – 57.2%	33 (27.0%)	19.2 – 34.9%	14 (11.5%)	5.8 – 17.1%
Mujer	42 (59.2%)	47.7 – 70.6%	10 (14.1%)	6.0 – 22.2%	2 (2.8%)	0.3 – 9.8%

Prev. = prevalencia; IC 95% = intervalo de confianza de 95%.

**Cuadro III.** Prevalencia de los diferentes grados de hígado graso no alcohólico con intervalos de confianza a 95%, en individuos con síndrome metabólico, según grupo de edad

Grupo de edad (años)	Grado de hígado graso no alcohólico					
	Total (Prev.)	Leve IC 95%	Total (Prev.)	Moderado IC 95%	Total (Prev.)	Severo IC 95%
< 35	12 (46.2%)	27.0 – 65.3%	5 (19.2%)	6.6 – 39.3%	3 (11.5%)	2.5 – 30.2%
35 – 44	35 (51.5%)	39.6 – 63.3	14 (20.6%)	11.0 – 30.2%	7 (10.3%)	3.1 – 17.5%
45 – 59	36 (52.2%)	40.4 – 64.0%	19 (27.5%)	17.0 – 38.1%	3 (4.3%)	0.9 – 12.2%
≥ 60	18 (60.0%)	42.5 – 77.5%	5 (16.7%)	5.7 – 34.7%	3 (10.0)	2.11 – 26.5%

Prev. = prevalencia; IC 95% = intervalo de confianza de 95%.

que su especificidad se ha notificado entre 82 y 100%.<sup>11</sup> No obstante, una de las limitaciones del ultrasonido es la imposibilidad para diferenciar entre esteatosis hepática y esteatohepatitis. Se han evaluado diversos procedimientos de imagen para el diagnóstico del hígado graso sin llegar a superar las ventajas que el ultrasonido representa en cuanto

a costo y disponibilidad y compartiendo sus mismas limitaciones; a saber: la imposibilidad de evaluar el grado de la lesión hepatocelular.<sup>11,22</sup>

El síndrome metabólico es una entidad cuya frecuencia va en aumento. En México la prevalencia de síndrome metabólico fue de 26.6% según la Encuesta Nacional de

Enfermedades Crónicas de 1993.<sup>23</sup> El síndrome metabólico incrementa el riesgo de diabetes, de enfermedad cardiovascular y de muerte;<sup>24,25</sup> es por ello que diagnosticarlo es importante para identificar individuos con mayor riesgo. De hecho, en la población latinoamericana el síndrome metabólico se asocia con el incremento en el espesor de la íntima media y de la placa de ateroma en la arteria carótida, evidencia de aterosclerosis subclínica.<sup>5</sup> De acuerdo con los resultados de este estudio el síndrome metabólico se asocia también con el hígado graso, entidad que va adquiriendo mayor importancia al conocerse su evolución potencial. El hígado graso puede evolucionar a esteatohepatitis y a fibrosis. Se ha estimado que entre 15 y 25% de los pacientes con esteatohepatitis podrían desarrollar cirrosis, la cual puede tener un desenlace letal, a diez años, en entre 30 y 40% de los sujetos afectados.<sup>20</sup> Si bien entre 32 y 53% de los pacientes con esteatohepatitis pueden desarrollar fibrosis, ésta también puede revertir. Hasta 3% de los individuos con esteatosis hepática (la forma más grave de hígado graso) puede desarrollar cirrosis.<sup>20</sup> Los pacientes con hígado graso pueden tener hasta cuatro veces más riesgo de padecer un hepatocarcinoma, entidad que recientemente ha sido asociada con mayor frecuencia al hígado graso.<sup>26</sup>

El síndrome metabólico y la obesidad están directamente relacionados con los cambios en los estilos de vida. La asociación tan estrecha observada con el hígado graso pone el acento lo que parece ser un importante problema de salud pública aún no adecuadamente ponderado. El hígado graso de curso aparentemente benigno cobra importancia por su potencial evolución hacia un mayor daño hepatocelular, cirrosis y cáncer hepatocelular. Sin duda alguna las intervenciones en salud que puedan diseñarse y dirigirse para disminuir la obesidad y el síndrome metabólico tendrán también un efecto directo en la disminución de este problema.

## Conclusiones

La prevalencia de hígado graso no alcohólico en los sujetos con síndrome metabólico es elevada; la observada en este estudio es una de las más altas informadas en la literatura. Dado el incremento del síndrome metabólico entre la población mexicana es de esperarse también un incremento en la frecuencia de hígado graso no alcohólico. Ante la evidencia de que el hígado graso puede disminuir al mejorar o desaparecer los componentes del síndrome metabólico en un individuo deben establecerse estrategias poblacionales de salud para disminuir la prevalencia del síndrome metabólico y con ello inhibir también la incidencia del hígado graso no alcohólico.

## Referencias

1. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009;13:511-531.
2. Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Clev Clin J Med* 2008;75:721-728.
3. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722-728.
4. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004;35:76-81.
5. Escobedo J, Schargrodsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet CP, Vinuesa R, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:52.
6. Lizardi-Cervera J, Becerra Laparra I, Chávez-Tapia NC, Ramos Ostos ME, Uribe Ezquivel M. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:454-459.
7. Álvarez-Martínez HE, Pérez-Campos E, Leyva-Bohórquez P. Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en adultos con síndrome metabólico en Oaxaca. *Gac Med Mex* 2005;141:7-12.
8. Roesch-Dietlen F, Dorantes-Cuéllar A, Carrillo-Toledo MG, Martínez-Sibajar C, Rojas-Carrera S, Bonilla-Rojas S, et al. Frecuencia del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiado en la ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:446-452.
9. 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.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010;33:S11-S-61.
11. Charatcharoenwitthaya P. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007;11:1137-1154.
12. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:293-303.
13. Delgado JS. Evolving trends in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Int Med* 2008;19:75-82.
14. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008;14:185-192.
15. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
16. Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G, et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008;31:562-568.
17. Tsai CH, Li TC, Lin CC. Metabolic syndrome as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. *South Med J* 2008;101:900-905.
18. Corner MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008;29:777-822.
19. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004;27:2057-2066.