

Artículo original

Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico

Prevalence of Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients with Metabolic Syndrome *Prevalência de esteatose hepática não alcoólica em pacientes com síndrome metabólico*

Erika L. Zamora-Alvizo,* Celina Gómez-Gómez,** Linda E. Muñoz-Espinosa,**
Félix Martínez-Lazcano,** José M. Ramírez-Aranda,** Claudia Y. Rodríguez-Garza**

ATEN FAM 2013;20(1)

Palabras clave: hígado graso, esteatohepatitis, enfermedad por hígado graso no alcohólico, cirrosis, FibroMax

Key Words: fatty liver, steatohepatitis, Non-alcoholic fatty liver disease, Fibromax

Palavras chave: fígado gorduroso, esteato-hepatite, doença esteatose hepática não alcoólica

Recibido: 14/2/12
Aceptado: 26/9/12

*Residente de tercer año de la especialidad de Medicina Familiar, Facultad de Medicina y Hospital Universitario (HU) "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). **Médico familiar, profesor del Departamento de Medicina Familiar de la Facultad de Medicina y HU "Dr. José Eleuterio González", UANL

Correspondencia:
Erika Leticia Zamora-Alvizo
draerikazamora@hotmail.com

Resumen

Objetivo: determinar la prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes adultos con síndrome metabólico de la consulta externa del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México. **Material y métodos:** se seleccionaron pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, quienes se clasificaron en dos grupos: el grupo 1 con síndrome metabólico, y el grupo 2 sin síndrome metabólico; se les realizaron estudios de laboratorio, ultrasonido de abdomen superior, y a aquellos que resultaron con esteatosis hepática se les solicitó FibroMax. **Resultados:** de los 71 pacientes, 55 se clasificaron en el grupo 1, y 16 en el grupo 2; 42 del grupo 1 y nueve del grupo 2 resultaron con esteatosis. A 18 pacientes del grupo 1 y a dos del grupo 2 se les diagnosticó esteatohepatitis no alcohólica. **Conclusión:** la prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en este estudio fue de 25.3%, mayor al 4.5% reportado por otros investigadores.

Este artículo debe citarse: Zamora-Alvizo EL, Gómez-Gómez C, Muñoz-Espinosa LE, Martínez-Lazcano F, Ramírez-Aranda JM, Rodríguez-Garza CY. Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico. Aten Fam. 2013;20(1):16-20.

Summary

Objective: determine the prevalence of non-alcoholic steatohepatitis in adult patients with metabolic syndrome from the outpatient consultation of the University Hospital "Dr. José Eleuterio González" of the Autonomous University of Nuevo Leon, Mexico. **Material and methods:** patients with chronic degenerative diseases were selected and they were classified into two groups: Group 1 with metabolic syndrome, and group 2 without metabolic syndrome; they underwent laboratory tests, an upper abdomen ultrasound, and a FibroMax only those who presented a hepatic steatosis. **Results:** from the 71 studied patients, 55 were classified in Group 1; and 16 in Group 2; 42 of Group 1 and nine from Group 2 were diagnosed with steatosis. 18 Patients of Group 1 and two of Group 2 were diagnosed with non-alcoholic steato-

hepatitis. **Conclusion:** the prevalence of non-alcoholic steatohepatitis from this study was 25.3%, greater than the 4.5% reported by other researchers.

Resumo

Objetivo: determinar a prevalência da esteatose hepática não alcoólica, em adultos com síndrome metabólica. **Material e métodos:** de entre os pacientes de consultório externo do Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” da Universidade Autónoma de Nuevo León, México foram selecionados os que tinham doenças crônicas degenerativas, e classificados em dois grupos. O grupo 1 com síndrome metabólica, e o grupo 2 sem essa síndrome. Realizaram-se estudos de laboratório, ultrassonografia de abdome superior e, para os que apresentaram esteatose hepática solicitou-se Fibro Max. **Resultados:** dos 71 pacientes, 55 foram classificados no grupo 1 e 16 no grupo 2, sendo que 42 do grupo 1 e 9 do grupo 2 resultaram com esteatose. A 18 do grupo 1 e a 2 do grupo 2 diagnosticou-se-lhe esteatose hepática não alcoólica. **Conclusão:** a prevalência de esteatose hepática não alcoólica neste estudo foi 25.3% maior ao 4.5% reportado por outros pesquisadores.

Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) comprende una serie de enfermedades hepáticas tales como esteatosis simple, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis.¹ La esteatosis simple es considerada la manifestación más benigna de EHGNA;² resulta de la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, en presencia de resistencia a la insulina, y frecuentemente ocurre como parte del síndrome metabólico, el cual está compuesto por obesidad, *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensión (HTA) y dislipidemia.³ La tercera parte de los adultos americanos puede padecer esteatosis simple.²

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una manifestación severa de EHGNA, debido a que no causa solamente esteatosis, sino que también ocasiona inflamación tisular, daño celular y fibrosis; ocurre en pacientes que no consumen o tienen ingesta mínima

de alcohol (<40 gramos/semana). En el nivel microscópico muestra esteatosis macrovesicular, inflamación lobular, degeneración balonide de los hepatocitos, y fibrosis pericelular en la zona 3.⁴ Los primeros reportes de esta enfermedad datan de 1979, y en 1980 Ludwig acuñó el término actual.⁵ La EHNA puede progresar a cirrosis y falla hepática, y actualmente es la causa más común de cirrosis criptogénica.^{6,7} La prevalencia de EHNA en la población general se estima en 2-3%. La prevalencia de EHNA relacionada con síndrome metabólico, reportada en un estudio realizado en Oaxaca, México, fue de 4.5%.⁸

El mayor estudio histológico, prospectivo, de la historia natural de la EHGNA, con un seguimiento de 13 años, ha sido recientemente publicado.⁹ El riesgo de carcinoma hepatocelular en la cirrosis relacionada con EHGNA es comparable con la cirrosis asociada a alcohol y hepatitis C.¹⁰ Esto puede explicar en parte las asociaciones de carcinoma hepatocelular con alto índice de masa corporal -IMC- (obesidad) y DM2 últimamente reportadas.¹¹ La biopsia hepática ha sido la mejor herramienta de diagnóstico para confirmar la EHGNA,¹² pero debido a los grandes inconvenientes para realizarla, se han implementado nuevas herramientas diagnósticas, como el FibroMax.

El FibroMax es una combinación de cinco pruebas algorítmicas: FibroTest, ActiTest, SteatoTest, NashTest y AshTest. Utiliza una combinación única de marcadores séricos más edad, sexo, peso y altura, que cuando se introducen en algoritmos patentados determinan con precisión (95%) el nivel de daño hepático y la causa que originó ese daño,¹³ contando con una mayor aceptación por parte de los pacientes debido a que se trata de un método no invasivo.

Acorde con los datos más actuales en nuestro país,¹⁴ la prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas (DM2: 7%, HTA: 30.8%), sobrepeso (39.5%) y obesidad (30.4%) va en aumento, por lo que es de suma importancia realizar este estudio, debido a la relación entre síndrome metabólico y EHNA, ya que la prevalencia de esta última podría estar subestimada.¹⁴

Material y métodos

Estudio descriptivo, comparativo, transversal y no probabilístico de pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, reclutados de agosto del 2009 a agosto del 2010, a quienes se les categorizó en dos grupos: con y sin síndrome metabólico. La investigación se efectuó en la consulta externa de un hospital de tercer nivel, donde se seleccionaron pacientes adultos, voluntarios, con antecedente de enfermedades crónico-degenerativas, que tuvieran cualquier motivo de consulta, a los que se les aplicó una encuesta en la que se recopilaron datos sociodemográficos, antecedentes personales patológicos y no patológicos, factores de riesgo para hepatopatías y somatometría.

Para el grupo 1 se incluyeron pacientes adultos, de ambos sexos, que cumplieran criterios para síndrome metabólico (según el ATP III), mientras que los del grupo 2 presentaban enfermedad(es) crónico-degenerativa(s) sin cumplir los criterios de síndrome metabólico. Además ambos grupos no consumían o tenían una ingesta mínima de alcohol (menos de 40 gramos por semana). Se excluyeron pacientes menores de edad, con consumo de alcohol mayor de 40 gramos por semana, con hepatopatía diferente de la EHNA previamente diagnosticada, y aquellos que no aceptaron participar en el estudio. Se les solicitó a ambos grupos exámenes de laboratorio, ultrasonido (US) de abdomen superior, así como pruebas serológicas para descartar hepatitis B y C. A los que resultaron con esteatosis mediante el US se les solicitó la prueba FibroMax, para el diagnóstico de EHNA.

Aspectos éticos. El protocolo fue sometido a revisión y autorización del Comité de Investigación y Ética del hospital, cuyo número de registro es MF12-001. **Análisis de datos.** Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 19 para Windows. Se analizaron las variables categóricas por porcentajes y las numéricas con promedio y desviación estándar. Se hizo el cruce de las variables con los datos sociodemográficos, los aspectos médicos, así

como con los resultados de laboratorio, el resultado de ultrasonido positivo para esteatosis y los resultados de FibroMax. Se utilizó como estadística inferencial la prueba de la χ^2 con una $p < 0.05$.

Resultados

Se estudiaron 71 pacientes, los cuales fueron distribuidos en dos grupos; en el grupo 1, con síndrome metabólico, se clasificaron 55 pacientes (13 del sexo masculino y 42 del sexo femenino), y en el grupo 2, sin síndrome metabólico, 16 pacientes (cuatro del sexo masculino y 12 del sexo femenino).

Se realizó el cruce de variables sociodemográficas relacionadas con el diagnóstico de síndrome metabólico (tabla 1). El estado civil que predominó en ambos grupos fue casado/unión libre; la escolaridad resultó similar en ambos grupos; la ocupación más frecuente fue hogar.

En el cruce de variables de enfermedades crónico-degenerativas (tabla 2) relacionadas con síndrome metabólico se encontró significancia estadística en DM2 ($\chi^2=6.27$, $p=0.01$), dislipidemia ($\chi^2=15.21$, $p=0.001$) y obesidad ($\chi^2=4.86$, $p=0.03$).

A todos los pacientes se les realizó us de abdomen superior (tabla 3); en el

Tabla 1. Datos sociodemográficos en el grupo con y sin síndrome metabólico

	Grupo 1 Con síndrome metabólico		Grupo 2 Sin síndrome metabólico	
	Núm.	%	Núm.	%
Género:				
Masculino	13	23.6	4	25.0
Femenino	42	76.4	12	75.0
Estado civil:				
Soltero	5	9.1	3	18.8
Casado/unión libre	40	72.7	11	68.6
Divorciado/separado	5	9.1	1	6.3
Viudo	5	9.1	1	6.3
Escolaridad:				
Secundaria y menos	28	50.9	10	62.5
Carrera técnica y más	27	49.1	6	37.5
Ocupación:				
Estudiante	0	0.0	1	6.3
Empleado	13	23.6	8	50.0
Jubilado	4	7.3	0	0.0
Hogar	38	69.1	7	43.8
Edad	Media	DE	Media	DE
	52.9	11.0	43.7	14.3

n=71 * $\chi^2=7.02$, $p=0.03$

grupo 1, 42 resultaron con algún grado de esteatosis, contrario al grupo 2, en el cual sólo nueve presentaron algún grado de esteatosis. Se valoró la esteatosis por niveles: leve, moderada y severa, resultando en los pacientes leve (24 del grupo 1 y dos del grupo 2) y moderada (18 del grupo 1 y siete del grupo 2).

Se efectuó el cruce de tres variables (tabla 4): cada una de las enfermeda-

des crónico-degenerativas, el diagnóstico de síndrome metabólico y el resultado de us de abdomen superior. En el subgrupo de síndrome metabólico con obesidad se observó que, de 43 pacientes, 37 (86%) presentaban esteatosis y seis no, en cambio ocho (100%) de los pacientes con obesidad sin síndrome metabólico lo presentaban. Significancia estadística ($\chi^2=10.23$, $p=0.004$). Diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión arterial resultaron no significativas.

A los pacientes a quienes mediante la encuesta se les detectó factores de riesgo para hepatitis B y C, así como a aquellos que mediante el us de abdomen se les detectó algún grado de esteatosis, se les realizaron pruebas serológicas (AgsvHB, Anti-vHC) para descartar infección por virus de hepatitis B (vHB) y virus de hepatitis C (vHC), las cuales en su totalidad fueron negativas. El diagnóstico de EHNA se hizo a través de la prueba FibroMax, al encontrarse un valor ≥ 0.50 en el NashTest, correspondiente a una fase $\geq N1$ de posible inflamación.

Se les solicitó FibroMax a los 51 pacientes que resultaron positivos para esteatosis, pero sólo 24 pudieron realizárselo, debido a que ellos mismos cubrían el monto del estudio, el cual es costoso. De los 24

Tabla 2. Enfermedades crónico-degenerativas y síndrome metabólico

Enfermedad	Grupo 1 Con síndrome metabólico		Grupo 2 Sin síndrome metabólico		Total		χ^2	Valor de p
	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%		
Diabetes mellitus tipo 2*	26	47.3	2	12.5	28	39.4	6.27	0.01
Hipertensión arterial	28	50.9	4	25.0	32	45.0	3.36	0.05
Dislipidemia**	45	81.8	5	31.3	50	70.4	15.21	0.001
Obesidad **	43	78.2	8	50.0	51	71.8	4.86	0.03
Total	55	100.0	16	100.0	71	100.0		

* ($\chi^2=6.27$, $p=0.01$)

Tabla 3. Resultados de ultrasonido de abdomen superior y síndrome metabólico

Esteatosis	Grupo 1 Con síndrome metabólico		Grupo 2 Sin síndrome metabólico	
	Núm.	%	Núm.	%
Sí*	42	76.4	9	56.3
No	13	23.6	7	43.7
Total	55	100.0	16	100.0

n=71

* NS

Tabla 4. Enfermedades crónico-degenerativas, síndrome metabólico y resultado de ultrasonido de abdomen superior

Síndrome metabólico con/sin enfermedad	us con esteatosis		us sin esteatosis		Total	
	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%
Síndrome metabólico con <i>Diabetes mellitus</i> 2	22	84.6	4	15.4	26	100.0
<i>Diabetes mellitus</i> 2 sin síndrome metabólico	0	0.0	2	100.0	2	100.0
Síndrome metabólico con hipertensión arterial	22	78.6	6	21.4	28	100.0
Hipertensión arterial sin síndrome metabólico	1	25.0	3	75.0	4	100.0
Síndrome metabólico con dislipidemia	33	73.3	12	26.7	45	100.0
Dislipidemia sin síndrome metabólico	1	20.0	4	80.0	5	100.0
Síndrome metabólico con obesidad *	37	86.0	6	4.0	43	100.0
Obesidad sin síndrome metabólico	8	100.0	0	0.0	8	100.0

n=71 * $\chi^2=10.23$, p=0.004

pacientes, 20 resultaron con diagnóstico de EHNA, de los cuales 18 pertenecen al grupo 1 con síndrome metabólico y dos al grupo 2 sin síndrome metabólico. Cabe mencionar que estos dos últimos pacientes presentaban obesidad. Las pruebas de función hepática (PFH's) de los 20 pacientes con diagnóstico de EHNA fueron en su mayoría normales; cuando resultaron anormales, la que mayor afectación mostraba era la gama glutamil transpeptidasa (GGT) (figura 1).

Discusión

En la mayoría de los estudios, los pacientes con EHNA han sido mujeres, sujetos obesos, diabéticos y con dislipidemia.¹⁵ En este estudio, 55% de los pacientes con diagnóstico de EHNA fue mujer, mientras que 90% tuvo diagnóstico de obesidad, 40% de DM2 y 80% de dislipidemia. Los pacientes con EHNA se encuentran frecuentemente en la edad media de la vida, aunque la enfermedad puede ocurrir en individuos más jóvenes e incluso en niños.¹⁶ En esta investigación, el grupo de edad que predominó con dicho diagnóstico fue el de 41 a 60 años.

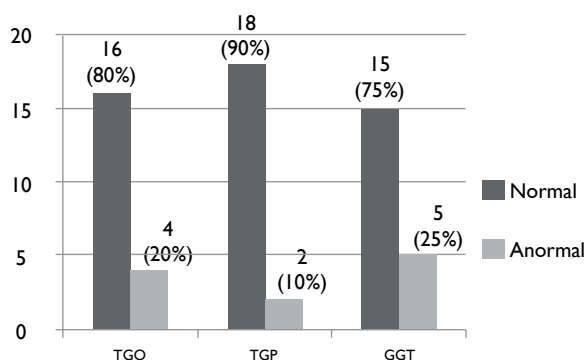
Los hábitos alimentarios son un factor importante en el desarrollo de EHNA. Uno de los elementos protagónicos es la obesidad, que tiene consecuencias deletéreas en el pronóstico de enfermedades hepáticas. En los pacientes obesos, han sido propuestos diversos mecanismos para explicar el daño del hepatocito, los cuales se han postulado como mecanismos adaptativos ante el aumento de la capacidad de oxidación de sustratos, observándose incremento de radicales libres de oxígeno.¹⁷

En diversas cohortes de pacientes obesos, la prevalencia de EHNA varía de 50 a 90%, con una prevalencia mayor en pacientes del género femenino.¹⁸ En el presente estudio se encontró que la obesidad es un factor de riesgo asociado estadísticamente a la EHNA, lo cual coincide con lo reportado en estudios previos.^{7,17-19}

Los mecanismos por los cuales la DM2 puede causar EHNA son complejos, y se piensa que la obesidad y la resistencia a la insulina son cofactores para el desarrollo de daño hepático.¹ En la presente investigación no existió significancia estadística en cuanto a la asociación de DM2, síndrome metabólico y esteatosis, lo cual pudiera deberse al tamaño de la muestra o a las características de la población, debido a que hay una prevalencia de 90% de obesidad en este estudio.

La alteración de laboratorio más frecuente (de 70 a 100% de los casos) fue la elevación de aminotransferasas, principalmente la alaninaminotransferasa (ALT), cuyo nivel sérico fue mayor que el de la aspartatoaminotransferasa (AST). Esta elevación puede variar desde cifras ligeramente arriba de las normales (<40 U/L), hasta cuatro veces su valor. Se estima que 65% de los pacientes con niveles elevados de aminotransferasas se pueden explicar por la presencia de sobrepeso y obesidad.¹⁸ A todos los pacientes en el estudio se les solicitó PFH's, para hacer una comparación con lo mencionado en la literatura,^{8,18} pero la mayoría de los pacientes resultó con las PFH's dentro de los límites normales.

En la mayoría de los estudios sobre prevalencia de EHNA efectuados en México,^{8,19,20} se llevaban a cabo pruebas diagnósticas únicamente en pacientes con alteración en las PFH's; sin embargo, esta investigación fue imparcial, y se encontró que en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de EHNA las PFH's fueron normales. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006¹⁴ reportó una prevalencia de 41.6% de síndrome metabólico en México. La prevalencia de EHNA asociada con

Figura 1. Resultado de las pruebas de funcionamiento hepático

síndrome metabólico en el estudio fue de 25.35%, de acuerdo con la fórmula utilizada por Álvarez-Martínez y cols.⁸ (4.54%). Pero si se considera como “n” sólo al grupo que se realizó FibroMax (n=24) se observa una prevalencia de 75% (18/24).

Por haberse realizado el estudio en un hospital de referencia, podría presentarse algún sesgo de selección, porque los pacientes que ahí se reciben son de más difícil control, aunque el control de enfermedades crónico-degenerativas no fue el principal motivo de consulta. La prevalencia de EHNA asociada con síndrome metabólico de los pacientes de la consulta externa en un hospital de tercer nivel fue más alta que la reportada en la literatura (77.4%).

Recomendaciones. Es de suma importancia realizar el diagnóstico de síndrome metabólico, para así poder detectar a aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer EHNA. De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio, se recomienda ampliamente la realización temprana de US de abdomen superior para detección de esteatosis en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas (obesidad), y diagnóstico de síndrome metabólico, y al momento de encontrarse esteatosis, efectuar pruebas diagnósticas como FibroMax o biopsia hepática, para así estratificar el

grado de daño hepático y tomar decisiones terapéuticas.

Referencias

- García-Compeán D, Jaquez-Quintana JO, González-González JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol.* 2009;15(3):280-8.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387-95.
- Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:883-9.
- Brunt EM. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2005;33:68-71.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:434-8.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology.* 1999;29:664-9.
- Tellez-Avila FI, Sanchez-Avila F, García-Saenz-de-Sicilia M, Chavez-Tapia NC, Franco-Guzman AM, Lopez-Arce G, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4771-5.
- Álvarez-Martínez HE, Pérez-Campos E, Leyva-Bohórquez P. Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico en Oaxaca. *Gac Méd Méx.* 2005;141(1):7-12.
- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.* 2006;44:865-73.
- Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perillo R. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology.* 2002;36:150-5.
- Calle E, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun M. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625-38.
- Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221-31.
- Práctica del FibroMax para la esteatosis y la esteatohepatitis de origen no alcohólico [Internet]. París, Francia. Disponible en: <http://www.biopredictive.com/intl/physician/fibromax-for-metabolic>
- Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. México: Instituto Nacional de Salud Pública-Secretaría de Salud, 2006.
- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med.* 1997;126:137-45.
- Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:733-9.
- Chavin KD, Yang S, Lin HZ, et al. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Biol Chem.* 1999;274(9):5692-700.
- Ratzliff V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology.* 2002;35(6):1485-93.
- Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chávez-Tapia NC, Ostos ME, Esquivel MU. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006;71(4):453-9.
- Bernal-Reyes R, Sáenz-Labra A, Bernardo-Escudero R. Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Estudio comparativo con diabéticos. *Gastroenterol Mex.* 2000;65:58-62.
- Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2005;129:375-8.