

Artículo original

RESISTENCIA A LA INSULINA E HÍGADO GRASO, CORRELACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Santiago Sánchez Pardo¹, Leonardo Rojas Díaz¹, Lupita González², Jhon E Prieto Ortiz³

1. Médico Fundación Universitaria Sanitas.

2. Estudiante VI semestre de medicina, Universidad Nacional de Colombia.

3. Gastroenterólogo Hepatólogo, Clínica Universitaria Colombia y Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CEHYD).

RESUMEN

Introducción: la enfermedad hepática grasa no alcohólica NAFLD (del inglés *Non-alcoholic fatty liver disease*) o hígado graso, es un término que abarca muchas condiciones clínico-patológicas. Presenta una prevalencia global aproximada del 20 al 30% en adultos y hasta el 75% en pacientes obesos; es más frecuente en mujeres y la mayoría de pacientes se diagnostican entre los 40 y 50 años. El hígado graso está directamente asociado con dislipidemia y resistencia a la insulina. **Objetivo:** determinar la presentación de resistencia a la insulina y su asociación con la enfermedad grasa no alcohólica. **Metodología:** se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de hígado graso que asistieron a consulta externa del servicio de hepatología de la clínica universitaria Colombia y un servicio de hepatología de uno de los autores durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de mayo de 2014. **Resultados:** se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 162 pacientes con diagnóstico de hígado. 51.2% hombres y 48.8% mujeres con edad promedio de consulta de 48.5 años. El factor de riesgo más frecuente fue la dislipidemia con 39,5%, seguidos de obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad coronaria. 55.5% de pacientes presentaron un índice HOMA > 3. **Conclusiones:** la dislipidemia continúa siendo el factor de riesgo más importante para la presentación de hígado graso. El índice de resistencia a la insulina tiene una alta asociación con enfermedad grasa hepática no alcohólica y proponemos su utilización para detección temprana de hígado graso en pacientes con 1 o más factores del SM.

Palabras clave: Gastroenterología, Hígado Graso, cirrosis Hepática, resistencia a la insulina, Síndrome X Metabólico.

Recibido: 27 junio de 2014

Aceptado: 15 de abril de 2015

Dirección de Correspondencia: sasanchez21@hotmail.com

INSULIN RESISTANCE AND FATTY LIVER, CLINICAL CORRELATION AND DISEASE PROGNOSIS

ABSTRACT

Introduction: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease or fatty liver is a term that comprises many clinical-pathological conditions. The global prevalence ranges around 20 to 30% in adults and up to 75% in obese patients, being more frequent in women. Most patients are diagnosed between the age of 40 and 50. Fatty liver is directly associated with dyslipidemia and insulin resistance. **Objective:** To determine the occurrence of insulin resistance and its association to non-alcoholic fat. **Methodology:** The medical records of patients with a diagnosis of fatty liver who visited the outpatient hepatology department at the University Clinic in Colombia and one of the author's hepatology services between January 1st and May 31st, 2014 were reviewed. **Results:** The medical records of 162 patients diagnosed with fatty liver were reviewed. There were 51.2% males and 48.8% females, average age of 48.5 years at the time of consultation. The most common risk factor was dyslipidemia with 39.5%, followed by obesity, high blood pressure, diabetes mellitus and coronary disease. 55.5% of the patients had a HOMA index > 3. **Conclusions:** Dyslipidemia continues to be the most important risk factor for the development of fatty liver. The insulin resistance index is strongly associated with non-alcoholic fatty liver disease and we suggest using dyslipidemia for early detection of fatty liver in patients with one or more risk factors for metabolic syndrome.

Keywords: Gastroenterology, Fatty liver, liver cirrhosis, insulin resistance, Metabolic Syndrome X

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica NAFLD (del inglés *Non-alcoholic fatty liver disease*) o hígado grasa, es un término que abarca muchas condiciones clínico-patológicas que van desde la simple esteatosis grasa, que aparentemente es una condición benigna hasta la progresión a cirrosis, falla hepática sub aguda y hepatocarcinoma (1,2,3).

La entidad presenta una prevalencia global aproximada del 20 al 30% en adultos y hasta el 75% en pacientes obesos y 90% en pacientes con obesidad mórbida, siendo más frecuente en mujeres que en hombres y más común en países industrializados en donde la mayoría de pacientes se diagnostican entre los 40 y 50 años (4).

Por otro lado, la presencia de hígado grasa 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 síndrome metabólico (SM). Además de lo anterior el hígado grasa está directamente asociado

con dislipidemia, aterosclerosis carotídea y disfunción endotelial (5,6), donde esta última está directamente correlacionada con los hallazgos histológicos de la enfermedad; independientemente de la edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y el índice de resistencia a la insulina calculado a través del HOMA (del inglés *Homeostasis Model Assessment*) (7,8,9).

La enfermedad hepática grasa se divide en dos entidades clínicas que son: el hígado grasa no alcohólico NAFL (del inglés *nonalcoholic fatty liver*) y en lo que se denomina esteatohepatitis no alcohólica NASH (del inglés *nonalcoholic steatohepatitis*) y se define como la presencia de esteatosis hepática en el ultrasonido con inflamación y/o fibrosis en ausencia de causas secundarias (10, 11,12).

En general todos los pacientes con hígado grasa presentan resistencia a la insulina, lo que incrementa la lipólisis del tejido adiposo. Esto conlleva la disminución en el transporte de triglicéridos desde las proteínas de muy baja densidad VLDL (del inglés *very-low density lipoprotein*) y su salida del hígado con posterior disminución de

la Beta-oxidación dado el aumento de su concentración a nivel hepático (13).

El aumento del aporte de ácidos grasos libres hacia el hígado y la disminución de la Beta oxidación a nivel mitocondrial producen un aumento del estrés oxidativo y la inflamación, lo que incrementa la resistencia a la insulina; esto debido a que los aumentos de moléculas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y la interleucina 6 (IL-6) interfieren con las vías de señalización de la misma (14,15).

Se cree que la resistencia a la insulina representa una vía patológica común para el hígado graso y para otros desordenes metabólicos como la diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia; no solo por la resistencia a nivel hepático sino en el tejido adiposo y el músculo. Estudios en pacientes con hígado graso han demostrado la inhabilidad de la insulina para suprimir la producción endógena de glucosa, lo que está directamente relacionado con la resistencia a nivel hepático y aproximadamente con una disminución del 50% de su actividad a nivel periférico (15,16).

Los pacientes con hígado graso además presentan una disminución de la lipólisis mediada por la resistencia a la insulina lo que conlleva el aumento de la producción de ácidos grasos a nivel hepático por un proceso que se conoce como lipogénesis *de novo* y finalmente a su acumulación en los hepatocitos (17, 18,19).

Estudios murinos han demostrado el rol que desempeña la resistencia a la insulina en la génesis y progresión de la enfermedad grasa no alcohólica, en donde se ha encontrado que la diabetes y la obesidad no solo aceleran la progresión sino que empeoran la fibrosis y la inflamación, demostrando la directa asociación entre la génesis y progresión de la enfermedad, aunque sigue en debate si la resistencia a la insulina es la causa o la consecuencia (20,21).

A pesar de la acumulación hepática de triglicéridos y la ineficiencia de la insulina en inhibir la lipólisis endógena, no solo los triglicéridos son los únicos implicados en la fisiopatología de la enfermedad, actualmente se estudian moléculas intermediarias del metabolismo de los ácidos grasos como el ácido lisofosfatídico, ácido fosfatídico y el di-acil-glicerol (DAG), los cuales están

relacionados con moléculas como la acetil coenzima A (Ac-CoA), las ceramidas y acil-carnitinas las cuales activan quinasas incluyendo la protein-quinasa C la cual se relaciona con una regulación a la baja de la señalización de la insulina (22,23).

Dichos estudios demuestran que la inhibición del receptor tipo *toll 4* (TLR-4) y la proteína MyD88 pueden alterar la concentración de lípidos a nivel hepático dado que su expresión está relacionada con la acumulación de ceramidas y la inhibición de la fosforilación de la vía de señalización de la insulina con lo cual empeora la esteatosis (24).

Aunque la patogénesis del hígado graso no ha sido completamente dilucidada 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 alfa (TNF-alfa), mediador inflamatorio implicado en la balonización, fibrosis y hialina de Mallory (25,26).

La acumulación de grasa a nivel visceral, hepático y esquelético juegan un papel independiente pero superpuesto en el desarrollo de la resistencia a la insulina, ya que está implicada en el primer paso de la génesis de la enfermedad de los cuales este es el más importante, dado que su mal funcionamiento contribuye al desbalance entre los factores que previenen y promueven la acumulación de ácidos grasos a nivel hepático, con lo cual el hepatocito queda expuesto a los segundos o múltiples golpes o “hits” los cuales son mediados por moléculas como las adipocinas entre las cuales destacan: la adiponectina, la proteína fijadora de ácidos grasos del adipocito (*del inglés Adipocyte fatty acid binding protein* (A-FABP) y el factor de crecimiento de los fibroblastos 21 (FGF21) lo que induce los procesos de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y finalmente apoptosis, lo cual está directamente relacionado con la progresión de la esteatosis simple al NASH (27,28,29).

Debido a la gran complejidad de la fisiopatología de la enfermedad y a su asociación directa con la resistencia a la insulina, para su tratamiento se precisa atacar varios frentes y es por esto que en la actualidad el tratamiento

de esta patología conlleva la administración de fármacos que reduzcan la resistencia a la insulina y la inflamación; por lo que se encuentran recomendadas las terapias con: biguanidas y tiazolidinedionas, estatinas, antioxidantes (Vitamina E), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), pro bióticos, y finalmente intervenciones quirúrgicas como la cirugía bariátrica (1,3,4,13).

Algunos antidiabéticos como los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) y los agonistas del péptido similar al glucagón (GLP-1) como liraglutide®, han demostrado tener efecto en estudios murinos aunque en humanos su efecto inhibitor sobre la acumulación de ácidos grasos a nivel hepático se desconoce (30,31).

Con todo lo anterior la única intervención que ha demostrado mejoría de la inflamación y se correlaciona con mejoría histológica es la pérdida de peso, ya que porcentajes cercanos al 15% de pérdida demuestran mejoría de la condición hepática y de la resistencia a la insulina (32,33).

En nuestro medio solo hay un estudio con un tamaño de pacientes pequeño en la ciudad de Barranquilla (Colombia) donde no se encontró relación entre la insulinemia y el hígado graso (34), por lo demás no hay estudios que muestren la asociación entre el hígado graso y resistencia a la insulina y su correlación con la progresión de la enfermedad, desconocemos su presentación en nuestro medio y los datos que manejamos son de estudios foráneos.

OBJETIVO

Determinar la presentación de resistencia a la insulina y su asociación con la enfermedad grasa no alcohólica como factor pronóstico de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Se revisaron las historias clínicas de 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 2009 y el 31 de mayo de 2014. 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 SPSS.

Diseño, población y definición de variables

Estudio descriptivo (clínico) retrospectivo con revisión de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de hígado graso que asistieron a consulta externa de hepatología de la Clínica Universitaria Colombia durante el periodo de estudio.

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 162 pacientes con diagnóstico de hígado graso en el periodo comprendido entre enero 1 de 2009 a mayo 31 del 2014. La distribución por género se presentó así: 83 hombres (51.2%) y 79 mujeres (48.8%). La edad promedio de consulta fue de 48.5 años con un mínimo de 14 y máximo de 78 años.

Dentro de los antecedentes de importancia de factores de riesgo cardiovascular y de resistencia a la insulina encontramos: dislipidemia 64 pacientes (39,5%), obesidad 41 (25,3%), hipertensión arterial 35 (21,6%), diabetes mellitus 28 (17,2%) y enfermedad coronaria 7 (4,3%).

Dentro de los análisis por grupos de factores de riesgo: 28 pacientes presentaron todos los componentes del síndrome metabólico (17,2%); 3 componentes 7 pacientes (4,3%), 2 componentes 6 (3,7%), solo uno 23 (14,1%) y 98 no tuvieron ningún componente (60,4%) (Gráfica 1 y 2).

Los demás parámetros de laboratorio analizados se exponen en la tabla No. 1.

Los promedios de índice de masa corporal 28.4 Kg/m² y de glicemia 100 mg/dl. La insulina se presentó con mínimo de 2.9, máximo de 73 y media de 16.5 mcU/ml. El índice de resistencia a la insulina calculado por el *Homeostasis Model Assessment* HOMA presentó un promedio 4.3 con mínimo de 0.6 y máximo de 39.5, con 93 pacientes (57%) con HOMA de 3 o más, entre ellos

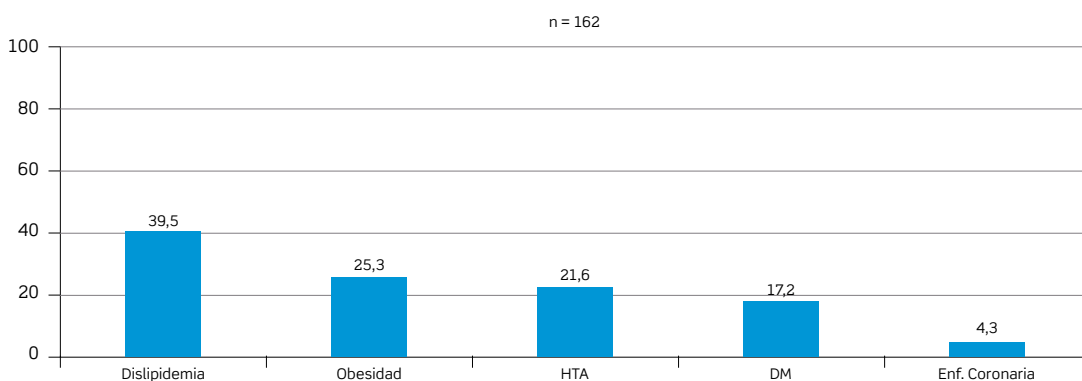
46 pacientes entre 3 y 5 (49 %) y 47 mayor de 5 (51 %) (Gráfica 3).

Llama la atención la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia con valores máximos de 373 mg/dl y 745 mg/dl respectivamente.

Los demás parámetros de laboratorio analizados se exponen en la tabla No 1.

Dentro del examen físico, 89 pacientes presentaban examen físico anormal con algún signo de hepatopatía crónica siendo el más representativo el hígado de mayor consistencia a la palpación. Se contó con la biopsia hepática en 18 pacientes de los cuales solo 1 (5,5%) presentaba cirrosis completa y los restantes presentaban NASH (94.5%).

GRÁFICA 1. ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA RELACIONADOS CON HÍGADO GRASO Y RESISTENCIA A LA INSULINA.



GRÁFICA 2. DISTRIBUCIÓN POR FACTORES DE RIESGO DEL SÍNDROME METABÓLICO

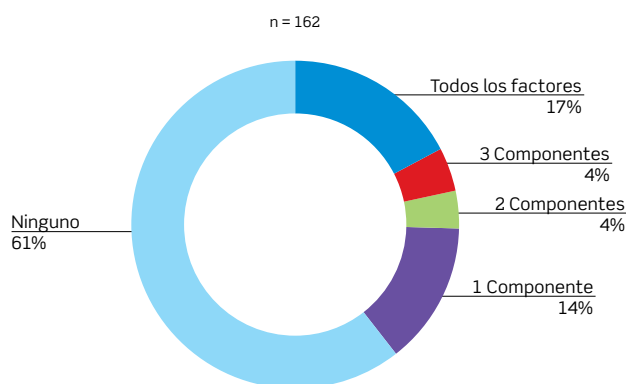
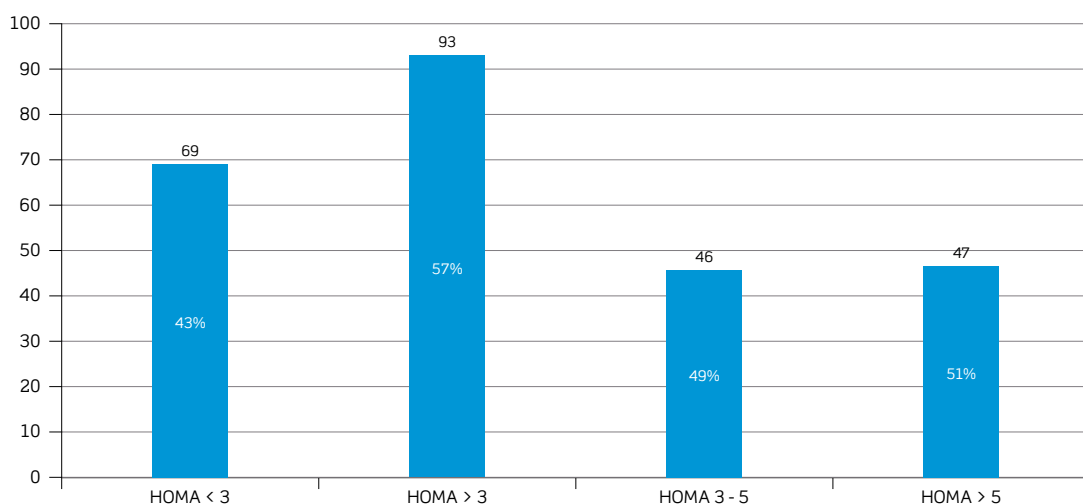


TABLA 1. PARÁMETROS DE LABORATORIO PARA LOS PACIENTES CON RESISTENCIA A LA INSULINA E HÍGADO GRASO			
VARIABLE	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	114	373	209,3
HDL mg/dl	27	101	49,6
LDL mg/dl	71	186	115,7
TRIGLICERIDOS mg/dl	49	745	185,3
TSH mcU/ml	0	26	3
AST (U/L)	10	165	37,6
ALT (U/L)	10	190	56,9
GGT U/L	10	455	76,4
FA U/L	46	349	97,6
INR	0,8	1,5	1
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	0,2	3,4	0,7
BILIRRUBINA DIRECTA mg/dl	0,1	2	0,2
BILIRRUBINA INDIRECTA mg/dl	0	2,3	0,5
PROTEÍNAS TOTALES gr/dl	4,5	9,7	7,2
ALBÚMINA gr/dl	1,8	5,6	4,4

GRÁFICA 3. ÍNDICE DE RESISTENCIA A LA INSULINA CALCULADO A TRAVÉS DEL HOMA



DISCUSIÓN

Para esta serie la edad promedio fue de 48.5 años con una distribución por género similar a otros estudios de nuestro grupo de investigación de hígado graso (3). Continúa siendo la dislipidemia el componente del síndrome metabólico más frecuentemente asociado al hígado graso ya que se presentó en el 39,5% de los pacientes y se confirma la estrecha relación que existe entre estos dos síndromes. Es muy notorio que el 57% de los pacientes presentó un índice de resistencia a la insulina (HOMA) anormal, entre ellos más del 50% de los pacientes presentaron un valor mayor de 5, que representa un grupo de pacientes con resistencia a la insulina severa y que son aquellos con mayor riesgo de progresión a cirrosis, por tanto la evaluación sistemática del índice HOMA se debería tomar en todos los pacientes con factores de riesgo para síndrome metabólico, con el fin de detectar de manera temprana el compromiso hepático. Llama la atención que a pesar de que la biopsia hepática solo se obtuvo en 18 pacientes la gran mayoría ya se encontraban en NASH y teniendo en cuenta que este es la primera causa de cirrosis y que de ellos aproximadamente el 19% progresan a HCC debemos enfatizar su diagnóstico temprano.

Comparando estos resultados con el único estudio que hay en nuestro medio (34) el cual descarta asociación entre insulinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hígado graso, encontramos que los valores de insulina y los demás parámetros de laboratorio si son representativos y tienen relación con hígado graso, hallazgos

que igualmente han sido confirmados previamente por nuestro grupo de investigación (2,3).

CONCLUSIONES

La dislipidemia continúa siendo el factor de riesgo más importante para la presentación de hígado graso. El índice de resistencia a la insulina tiene una alta asociación con enfermedad grasa hepática no alcohólica y proponemos su utilización para detección temprana de hígado graso en pacientes con 1 o más factores del SM y sobre todo cuando el HOMA sea mayor de 5 que establece un grupo de pacientes con mayor riesgo, aunque esto tiene que ser confirmado con la ampliación de la serie, en el número de pacientes y con seguimientos a largo plazo, idealmente con realización de biopsia hepática.

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 FINANCIACION

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

REFERENCIAS

1. Luisa Fernanda Santos, Geovanny Hernández, Adriana Varón Puerta, Óscar Beltrán, Rafael Claudino Botero, Gilberto Mejía, Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nueva pandemia del milenio, *Rev Col Gastroenterol* / 25 (4) 2010.
2. Ludwig J, Viaggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
3. Santiago Sánchez Pardo, Leonardo Rojas Díaz, Sandra Huertas Pacheco, Jhon E. Prieto Ortiz, características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hígado graso de la clínica universitaria Colombia, periodo 2010-2013, *Rev.Medica.Sanitas* 16 (4): 170-179, 2013.

4. Naga Chalasani, Zobair Younossi, Joel E. Lavine, Anna Mae Diehl, Elizabeth M. Brunt, Kenneth Cusi, 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, HEPATOLOGY, Vol. 55, No. 6, 2012.
5. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865–873.
6. N. Mavrogiannaki and I. N. Migdalis, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Newer Data, *International Journal of Endocrinology*, Volume 2013.
7. 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.
8. Villanova, N.; Moscatiello, S.; Ramilli, S.; Bugianesi, E.; Magalotti, D.; Vanni, E.; Zoli, M.; Marchesini, G. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005, 42, 473–480.
9. Vlad Ratziu, Stefano Bellentani, Helena Cortez-Pinto, Chris Day, Giulio Marchesini, A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference, *Journal of Hepatology* 2010 vol. 53 j 372–384.
10. McCallough A. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2004 ;8(3):521-33.
11. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 40:578.
12. 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.
13. Katherine JP Schwenger and Johane P Allard, Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease, *World J Gastroenterol.* 2014 February 21; 20(7): 1712-1723.
14. Barbara Fruci, Stefania Giuliano, Angela Mazza, Roberta Malaguarnera and Antonino Belfiore, Nonalcoholic Fatty Liver: A Possible New Target for Type 2 Diabetes Prevention and Treatment, *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 22933-22966.
15. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003, 112:1821–1830.
16. Seppala-Lindroos, A.; Vehkavaara, S.; Hakkinen, A.M.; Goto, T.; Westerbacka, J.; Sovijarvi, A.; Halavaara, J.; Yki-Jarvinen, H. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 3023–3028.
17. Bugianesi, E.; Gastaldelli, A.; Vanni, E.; Gambino, R.; Cassader, M.; Baldi, S.; Ponti, V.; Pagano, G.; Ferrannini, E.; Rizzetto, M. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: Sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005, 48, 634–642.
18. 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.
19. Thomas Galbo, Gerald I. Shulman, Lipid-induced hepatic insulin resistance, *AGING*, 2013, (5):8. Ed.
20. Hebbard, L.; George, J. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011, 8, 35–44.
21. Ota, T.; Takamura, T.; Kurita, S.; Matsuzawa, N.; Kita, Y.; Uno, M.; Akahori, H.; Misu, H.; Sakurai, M.; Zen, Y.; et al. Insulin resistance accelerates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2007, 132, 282–293.
22. Nagle, C.A.; Klett, E.L.; Coleman, R.A. Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *J. Lipid Res.* 2009, 50, S74–S79.
23. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51: 679–689.
24. Galbo T. et al. *Proc Natl Acad Sci.* 2013.
25. K.Cusi, “the role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes”, *Current Diabetes Reports.* 2010 (10); 306-315.
26. Francis M Finucane, Stephen J Sharp, Mensud Hatunic, Alison Sleight, Ema De Lucia Rolf, Avan Aihie Sayer, Liver fat accumulation is associated with reduced hepatic insulin extraction and beta cell dysfunction in healthy older individuals, *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014, 6:43.

27. Elaine Hui, Aimin Xu, Hong Bo Yang, Karen S L Lam, Obesity as the common soil of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: Role of adipokines, *Journal of Diabetes Investigation* 2013 (4); 5.
28. Wiesenthal SR, Sandhu H, McCall RH, Tchipashvili V, Yoshii H, Polonsky K, Shi ZQ, Lewis GF, Mari A, Giacca A: Free fatty acids impair hepatic insulin extraction in vivo. *Diabetes* 1999, 48:766-774.
29. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology*. 2009;50:957-969.
30. Bernsmeier C, Meyer-Gerspach AC, Blaser LS, Jeker L, Steinert RE, et al. (2014) Glucose-Induced Glucagon-Like Peptide 1 Secretion Is Deficient in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE* 9(1): e87488.
31. Zeynel Abidin Ozturk, Abdurrahman Kadayifci, Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, *World J Hepatol* 2014 April 27; 6(4): 199-206.
32. Al-Jiffri O, Al-Sharif FM, Abd El-Kader SM, Ashmawy EM, Weight reduction improves markers of hepatic function and insulin resistance in type-2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver, *African Health Sciences*, 2013; (13); 3.
33. Jun DW The Role of Diet in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Korean J Gastroenterol*. 2013 May 25; 61(5):243-51.
34. William Sánchez, Quindo Santana, José Buelvas, Rafael Camargo, Relación entre insulinemia e hígado graso en pacientes con índice de masa corporal normal, sin antecedentes de consumo de alcohol crónico ni diabetes mellitus, *Acta Medica Colombiana*, 2011. (36); 73-77.