

# **Correlación entre hallazgos histopatológicos y macroscópicos de Esteatosis Hepática durante el transoperatorio de la colecistectomía laparoscópica. Desarrollo de un score para sistematizar la toma de biopsias intraoperatorias.**

**AUTORES:** Helen Almeida Ponce, Alicia Almeida MD, Dr. Ignacio Hanna Musse.

## **RESUMEN**

OBJETIVOS: Correlacionar los estudios preoperatorios y los hallazgos macroscópicos con los resultados histopatológicos de esteatosis hepática en pacientes intervenidos por laparoscopia.

Elaborar un score que permita sistematizar la toma de muestras de tejido hepático en el transoperatorio para su estudio posterior.

POBLACION Y METODOS: Estudio observacional retrospectivo realizado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por vía laparoscópica con diagnóstico preoperatorio de colecistitis y/o coledocitis. En el Hospital Alcívar, durante el periodo de Noviembre del 2008 a Septiembre del 2009

Basados en un score propuesto por los autores se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para demostrar: 1. relación entre hallazgos macroscópicos - cambios histopatológicos 2. Correlación entre cambios histopatológicos y valoración prequirúrgica (ultrasonografía y tiempos de coagulación)+ valoración transoperatoria (hallazgos macroscópicos).

RESULTADOS: Se encontró un coeficiente de correlación entre los hallazgos macroscópicos del transoperatorio y los cambios histopatológicos demostrados por las biopsias de 0,98005.

Entre el valor total de score y la histopatología encontramos un índice de correlación de 0.9880

DISCUSION: Nuestros resultados demuestran la correlación entre los hallazgos histopatológicos y de la valoración integral de parámetros cotidianos de la evaluación prequirúrgica sumados a los hallazgos del transoperatorio.

Estudios anteriores no han encontrado dicha correlación, fenómeno que atribuimos a la diferencia de las poblaciones estudiadas y de los métodos utilizados.

Basados en nuestro score creemos posible la estimación de los hallazgos microscópicos esperables y la sistematización de la toma de biopsias.

## **PALABRAS CLAVE**

Hepática, Colectomía laparoscópica, biopsia, ecografía.

## **SUMMARY**

OBJECTIVE: To correlate the preoperative studies and macroscopical findings with the histopathologic results of hepatic steatosis in patients undergoing laparoscopic surgery.

To elaborate a score that allows the systematization of the sampling of hepatic tissue during the transoperative period for later study.

POBLACION Y METODOS: 38 inpatients admitted at Alcivar Hospital with preoperative diagnosis of cholecystitis and/or cholelithiasis who underwent laparoscopic cholecystectomy were included in this observational retrospective study. Based on the score suggested by the authors, *Pearson correlation coefficient was computed to assess: 1. the relationship between macroscopic – histopathologic changes 2. The correlation between histopathologic changes and preoperative evaluation (ultrasound and clotting times) + transoperative evaluation (macroscopic findings)*

RESULTS: The correlation coefficient between macroscopic findings during the transoperative period and the *histopathologic changes confirmed by biopsies was 0,98005*

The correlation between the value obtained applying the proposed score and the histopathologic changes was of 0.9880

DISCUSSION: We found a strong correlation between the histopathologic changes and the preoperative evaluation considered along with the macroscopic findings assessed by the surgeon during the transoperative period.

Based on the proposed score, we believe it is possible to estimate/predict (expected) microscopic findings and systematize hepatic biopsies during the transoperative period.

## **KEY WORDS**

Hepatic failure, laparoscopic cholecystectomy, biopsy, ultrasonography.

## **INTRODUCCION**

La Esteatosis Hepática es la acumulación de lípidos histológicamente visible en el citoplasma de los hepatocitos. Alrededor del mundo existe un interés creciente con respecto a esta patología. El vínculo de esta entidad con otras de gran prevalencia como sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus, nos llevan a reconocer su importancia como un problema de salud pública (1) (2)(23). Datos del Sistema Nacional de Salud de EEUU indican que entre el 20 y 30% de los adultos tienen grasa hepática excesiva; la EH es la causa más frecuente anomalías en los tests de función hepática, afectando a cerca de 30 millones de personas en esa nación. La evidencia demuestra que la población hispana con Esteatosis Hepática presenta una mayor progresión a cirrosis en comparación con la raza negra o blanca. Se estima que en los próximos años la Esteatosis Hepática será la principal indicación para trasplantes hepáticos, superando a la Hepatitis C(24)(25).

El *gold estándar* (2)(4) para el diagnóstico de Esteatosis Hepática es el estudio histopatológico, sin embargo, los procedimientos requeridos para la obtención de las muestras (biopsias percutáneas dirigidas por ecografía o tomografía) obligan a la evaluación costo beneficio de los mismos y por tanto se prefiere métodos menos invasivos como la ultrasonografía que, a pesar de su alta

sensibilidad tiene la desventaja de ser operador dependiente y de presentar resultados subjetivos(18)(19)(20)(21).

La cirugía laparoscópica, cualquiera que sea su propósito, ha abierto una posibilidad nueva de aproximación a este problema y ha generado una serie de investigaciones en países de primer mundo, ya que permite al cirujano visualizar el órgano en cuestión(16). Durante las intervenciones por laparoscopia, la toma de biopsias del tejido hepático, resulta un procedimiento preciso y con menor posibilidad de complicaciones, comparada con los métodos convencionales; sin embargo, hasta la fecha no se han difundido estudios que hayan desarrollado criterios para sistematizar las indicaciones de toma de biopsias durante las intervenciones laparoscópicas con base en la evaluación pre quirúrgica y, -en caso de existir correlación- en los hallazgos macroscópicos que pudiera encontrar el cirujano durante el transoperatorio.

El presente trabajo tiene como objetivo tomar los elementos que pudieran servir de base para la decisión de toma de biopsias hepáticas, es decir, los estudios pre quirúrgicos y los cambios macroscópicos evidenciables durante el transoperatorio para correlacionarlos con los hallazgos histopatológicos de esteatosis hepática en pacientes intervenidos por laparoscopia, para elaborar un score que permita predecir el porcentaje de la lesión grasa y sistematizar la toma de muestras de tejido hepático en el transoperatorio para su estudio posterior.

## **MATERIALES Y METODOS**

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes intervenidos quirúrgicamente por vía laparoscópica con diagnóstico preoperatorio de colecistitis y/o colelitiasis. En el Hospital Alcivar, durante el periodo de Noviembre del 2008 a Septiembre del 2009

Se incluyó pacientes intervenidos quirúrgicamente; de ambos sexos, sin distinción de edad, cuyo motivo de consulta fue dolor abdominal, diagnosticados con colecistitis y/o colelitiasis y programados para colecistectomía laparoscópica.

Los sujetos incluidos debían tener un estudio pre quirúrgico en el que constasen: Tiempos de Coagulación y Ultrasonografía que describa la apariencia hepática en términos de esteatosis leve, moderada o severa (11); por último su historia debía completarse con un estudio histopatológico realizado a partir de una muestra obtenida durante la intervención quirúrgica en cuyo reporte debía constar el porcentaje de vacuolas grasas observadas en la muestra (2).

Los pacientes debían tener evidencia macroscópica de infiltración grasa hepática en los videos del transoperatorio, definida como: lesiones difusas o focales de color blanquecino o amarillento, sea en forma de parches aislados, nódulos multifocales, o bien bandas o filamentos blanquecino – amarillentos con o sin retracción del parénquima adyacente (3).

No fueron considerados los pacientes que, a pesar de cumplir con las consideraciones iniciales, fueron diagnosticados de cirrosis en el estudio histopatológico. También fueron excluidos aquellos cuyos videos de la intervención quirúrgica no pudieron ser recuperados para el análisis comparativo.

Se asignó un número de identificación a cada paciente y se rotuló los videos de las intervenciones con dichos números para a continuación observarlos y tomar dos o tres fotografías que mostrasen los cambios macroscópicos más representativos observados en cada paciente. Se describieron dichos cambios macroscópicos en los términos arriba descritos.

Se elaboró una escala de puntuación para las alteraciones encontradas en la evaluación prequirúrgica y en los videos de las intervenciones asignando 1 punto a la descripción ecográfica de esteatosis leve, 2 puntos a la de esteatosis moderada, 3 puntos a la esteatosis severa y 0 a la descripción de hígado sin evidencia de esteatosis.

En cuanto a los cambios macroscópicos, se otorgó 1 punto al cambio de coloración difuso de la superficie hepática a amarillo o blanquecino, 1 punto a la confluencia de los cambios de coloración en nódulos multifocales o parches definibles, 1 punto a la aparición de bandas o filamentos blanquecinos o amarillentos y 1 punto a la retracción del parénquima adyacente a las bandas.

Los tiempos de coagulación fueron considerados cualitativamente y se valoraba en 1 punto la prolongación de los mismos en cualquier rango.

La puntuación máxima del score sería de 8 puntos para una persona con diagnóstico ecográfico de Esteatosis Hepática severa en ecografía (3 puntos), en la que se evidenciaran todos los cambios macroscópicos propuestos (4 puntos) y que presentara además prolongación de los tiempos de coagulación (1 punto).

<b>Evaluación pre Quirúrgica</b>		<b>Transoperatorio</b>	
<b>Diagnostico Ultrasonográfico</b>		<b>Cambios Macroscópicos</b>	
Esteatosis Leve	1 punto	cambio de coloración difuso de la superficie hepática a amarillo o blanquecino	1 punto
Esteatosis Moderada	2 puntos	confluencia de los cambios de coloración en nódulos multifocales o parches definibles	1 punto
Esteatosis Severa	3 puntos	bandas o filamentos blanquecinos o amarillentos	1 punto
<b>Tiempos de Coagulación</b>		retracción del parénquima adyacente a las bandas	1 punto
Prolongados	1 punto		
Normales	0 puntos		

**0-1 punto: no se espera cambios histológicos; 2-3 puntos: se espera entre 1 y 33% de vacuolas grasas; 3-5 puntos: se espera entre 34 y 66% de vacuolas grasas; 6-8: se espera más del 66% de vacuolas grasas.**

A partir de los resultados de las biopsias se dividió a los sujetos en cuatro grupos A, B, C, y D según el porcentaje de vacuolas grasas encontradas en sus muestras: A.- sin alteración, B.- afección de hasta 33%, C.- entre 33 y 66%, D.- más del 66%(12).

Se elaboró una ficha en la que constaban los promedios por grupos de: el porcentaje de vacuolas grasas encontradas en las biopsias, la puntuación obtenida según el reporte de ecografía, la sumatoria de los cambios macroscópicos encontrados, la puntuación asignada a los tiempos de coagulación y el score total obtenido por cada grupo de pacientes.

Mediante el índice de correlación de Pearson se comprobó la significancia estadística de la relación encontrada en los valores de score total obtenido por los pacientes de cada grupo de afectación histológica y su porcentaje promedio de vacuolas grasas encontradas en cada grupo.

## RESULTADOS

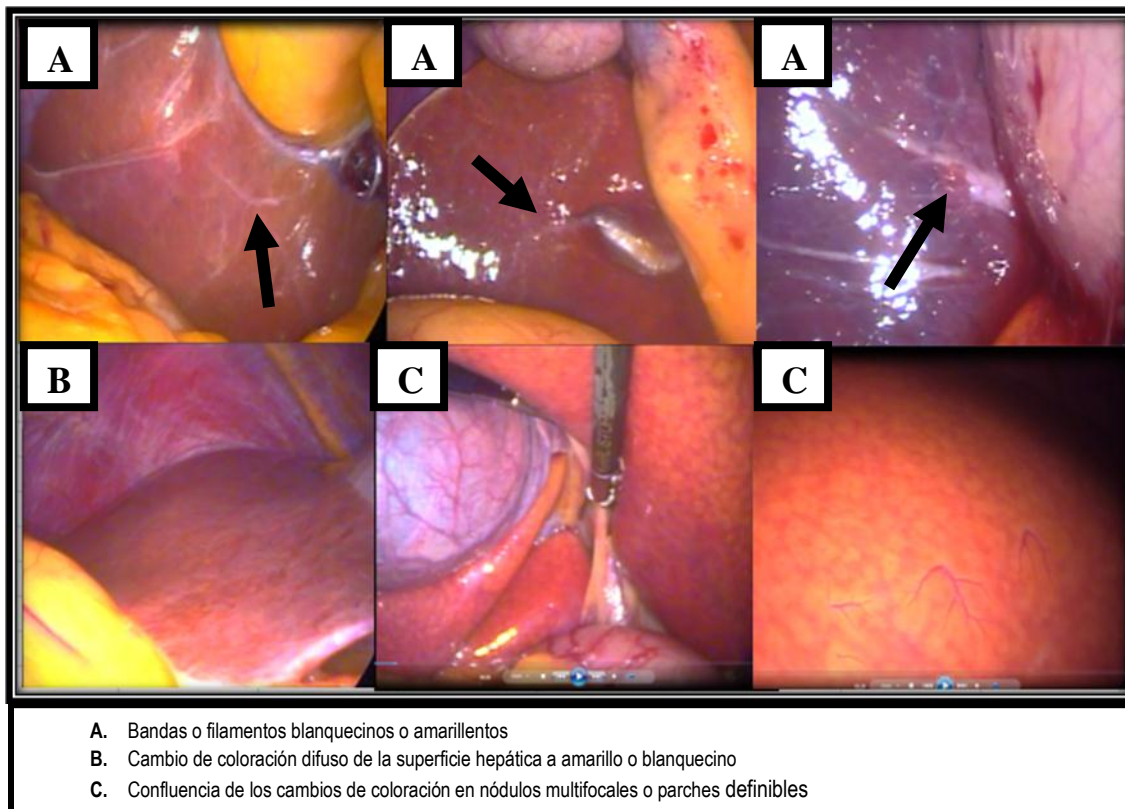
Se estudio a 40 pacientes, 32 mujeres y 8 varones. La edad promedio de los pacientes fue de 45,5 años. La edad promedio por grupos fue A: 35 años, B: 46.1 años, C: 47.1 años, D: 53.6 años.

<b>VALORES PROMEDIO POR GRUPO POR PARAMETRO DE SCORE Y DE SCORE TOTAL</b>					
<b>% promedio de Vacuolas grasas</b>	<b>GRUPOS</b>	<b>Tiempos de Coagulación</b>	<b>Resultados de la Ecografía</b>	<b>Cambios Macroscópicos</b>	<b>Score Total</b>
0	<b>A</b>	0	0,2	0,5	0,7
17	<b>B</b>	0,4	1,2	1,2	2,4
49,5	<b>C</b>	0,2	1,8	1,6	3,6
83	<b>D</b>	0,4	2,8	2,8	6

El promedio de porcentaje de infiltración grasa por grupo de pacientes fue de A: 0%, B: 17%, C: 49.5%, D: 83%. El promedio de puntuación en nuestro Score por grupo de pacientes fue: A: 0.7 puntos, B: 2.4 puntos, C: 3.6 puntos, D: 6.3 puntos.

Diez pacientes presentaban prolongación de los tiempos de coagulación distribuidos en la siguiente forma: A: 0 pacientes; B: 4 pacientes; C: 2 pacientes; D: 4 pacientes. El coeficiente de relación encontrado entre los valores promedio de score de este criterio obtenido por cada grupo y la afectación histopatológica promedio de cada grupo fue de 0.59452

En la ecografía se encontró un coeficiente de correlación de 0.98093 del promedio de score obtenido en este parámetro de cada grupo comparado con el promedio de afectación histológica de cada grupo.





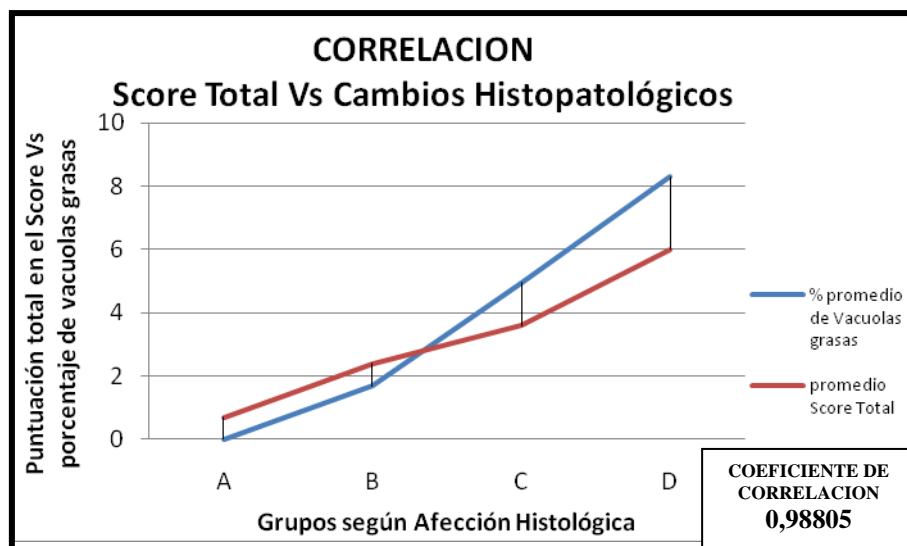
Los pacientes del grupo B con un porcentaje de vacuolas grasas promedio de 17% presentaban con mayor frecuencia filamentos blanquecinos y cambios de coloración de la superficie hepática; en promedio en este parámetro del score obtuvieron 1.2 puntos.

Los pacientes clasificados en el grupo C con un porcentaje de vacuolas grasas promedio de 49.5% presentaban a más de los cambios ya descritos la confluencia de los cambios de coloración de la superficie hepática en nódulos dando la apariencia de un “moteado amarillo” al órgano; en promedio en este parámetro este grupo obtuvo 1.6 puntos.

Los pacientes del grupo D con un porcentaje promedio de vacuolas grasas de 83% presentaron todos los cambios anteriores; en promedio en este parámetro obtuvieron 2.8 puntos.

Coeficiente de Correlación		
% promedio de Vacuolas grasas vs	Tiempos de Coagulación	0,594092076
	Resultados de la Ecografía	0,980932899
	Cambios Macroscópicos	0,980055037

El coeficiente de correlación entre los promedios obtenidos en el parámetro de afectación macroscópica por grupo y el porcentaje de vacuolas grasas promedio por grupo fue de 0.98682.



El coeficiente de correlación entre los valores promedio de afectación histopatológica por grupos y el score total promedio de cada grupo fue de 0.99378.

## **Discusión**

Los resultados que obtuvimos demuestran que existe relación entre los hallazgos macroscópicos de lesión hepática y la afectación microscópica, y que se obtiene una relación aún más fuerte cuando se consideran además los criterios de evaluación prequirúrgica como predictivos de lesión histológica.

A pesar de las ventajas generalmente aceptadas de la toma de biopsias en el transoperatorio de la cirugía laparoscópica, actualmente, no existe una indicación precisa para tomar muestras de tejido en el transoperatorio(8)(15) y existe el cuestionamiento de su utilidad en beneficio del paciente. En la búsqueda de criterios para la standarización de la toma de biopsias durante las intervenciones laparoscópicas otra hemos demostrado que la correcta valoración de parámetros de uso cotidiano en la evaluación prequirúrgica sumados a las observaciones del transoperatorio pueden darnos un punto de apoyo para establecer protocolos de acción.

Tomando como parámetro el score propuesto por este estudio, en pacientes que obtuvieran una puntuación  $\leq 1$  punto no deberían esperarse lesiones histopatológicas de infiltración grasa, por lo tanto en ellos no se justificaría la toma de biopsias durante el transoperatorio y de existir otros factores de riesgo podrían sugerirse cambios en el estilo de vida y evaluación posteriores. Se justificaría la realización de biopsias en aquellos pacientes cuyo score total sea  $\geq 4$ , en ellos son esperables cambios histopatológicos por encima del 33% y por lo tanto es mandatorio evaluar la gravedad del daño y prevenir su progresión. En los pacientes que presentaren resultados entre 2 y 3

puntos el cirujano debe evaluar la necesidad de un estudio histopatológico basado en la existencia de otros factores de riesgo, la edad, etc. ya que en ellos son esperables porcentajes de infiltración grasa por debajo de 33% por lo que las conductas deberían individualizarse para cada caso particular.

Es de considerar también, el gran valor predictivo encontrado en el ultrasonido, con un alto coeficiente de correlación con los hallazgos histopatológicos. Sin embargo, por la subjetividad del criterio y su dependencia del operador pensamos recomendable su valoración de manera integral con los demás parámetros propuestos.

Estudios anteriores realizados con el objetivo de comprobar la correlación entre hallazgos macroscópicos e histopatológicos de esteatosis hepática durante el transoperatorio de intervenciones laparoscópicas han concluido en la ausencia de correlación entre estos dos fenómenos(10)(11). Nuestros resultados difieren de los descritos por trabajos anteriores, consideramos que esto puede deberse a los siguientes hechos:

1. La mayoría de los estudios existentes analizan exclusivamente pacientes que han sido intervenidos por cirugía bariátrica, es decir, que sufren de obesidad mórbida(10)(9); este antecedente convierte a la población estudiada en un grupo de características metabólicas particulares, y los resultados que se obtengan de estas investigaciones no son aplicables a pacientes intervenidos con otros propósitos(11)(12).
2. Los modelos de investigación que se han diseñado en el intento de establecer parámetros objetivos que permitan protocolizar la toma de biopsias hepáticas han tomado características macroscópicas del hígado para posteriormente

encontrar correspondencia con los resultados del estudio de las biopsias sin definir apropiadamente que cambios se deben considerar.(9)(11)(14).

El presente trabajo ha partido del análisis histopatológico para buscar patrones macroscópicos que puedan orientar la toma de decisiones transoperatorias, teniendo en cuenta los resultados de la valoración prequirúrgica, en particular del ultrasonido(27)(30) y los tiempos de coagulación, para elaborar una clasificación que permita una rápida evaluación del paciente y la determinación de la necesidad de la toma de una muestra de tejido en el transoperatorio para su estudio.

Considerando que partimos de lo esperado para definir en qué casos debemos esperarlo es necesaria una comprobación secundaria del score que proponemos previo a su aceptación como protocolo de evaluación en la toma de biopsias(29). Como puntos generales debería realizarse antes de saber el resultado de las biopsias y en una muestra de pacientes más grande.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. *World J Gastroenterol* 2008; 14(2): 185-192
2. Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, Tushuizen ME, Teerlink T, Heine RJ. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 437-443
3. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4753-4761
4. Palmieri VO, Grattagliano I, Portincasa P, Palasciano G. Systemic oxidative alterations are associated with visceral adiposity and liver steatosis in patients with metabolic syndrome. *J Nutr* 2006; 136: 3022-3026
5. Torbenson M, Chen YY, Brunt E, et al. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:508-513.
6. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99:292-298
7. Matthew M. Yeh, MD, PhD, and Elizabeth M. Brunt, MD; Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Am J Clin Pathol* 2007;128:837-847.
8. Srinivasa R. Prasad, MD; Hanlin Wang, MD, PhD; Humberto Rosas, MD; Christine O. Menias, MD; Vamsi R. Narra, MD; William D. Middleton, MD; Jay P. Heiken, MD, Fat-containing lesions of the liver: Radiologic-pathologic correlation, *RadioGraphics* 2005; 25:321-331.
9. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009 Mar;49(3):1017-44..
10. Phui-Ly Liew, Wei-Jei Lee, Weu Wang, Yi-Chih Lee, Wei-Yu Chen, Chia-Lang Fang, et al, Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Gallbladder Disease in Morbid Obesity, *OBES SURG* 2008 18:847-853.
11. Madhusudana Girija Sanal, The blind men 'see' the elephant-the many faces of fatty liver disease, *World J Gastroenterol* 2008 February 14; 14(6): 831-844.
12. Ramos-De la Medina A, Remes-Troche JM, Roesch-Dietlen FB, Pérez-Morales AG, Martinez S, Cid-Juarez S.; Routine liver biopsy to screen for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) during cholecystectomy for gallstone disease: is it justified?, *J Gastrointest Surg* 2008 12:2097-2102.

13. Loria P, Lonardo A, Lombardini S, Carulli L, Verrone A, Ganazzi D, et al; Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors, *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Aug;20(8):1176-84.
14. Dolce CJ, Russo M, Keller JE, Buckingham J, Norton HJ, Heniford BT, et al; Does liver appearance predict histopathologic findings: prospective analysis of routine liver biopsies during bariatric surgery,. *Surg Obes Relat Dis*. 2009 May-Jun;5(3):323-8. Epub 2009 Jan 23.
15. Teixeira AR, Bellodi-Privato M, Carvalheira JB, Pilla VF, Pareja JC, D'Albuquerque LA.. The Incapacity of the Surgeon to Identify NASH in Bariatric Surgery Makes Biopsy Mandatory, *OBES SURG* 2009 Dec;19(12):1678-84
16. Kroh Matthew, Liu Rockson, Chand Bipan, Laparoscopic bariatric surgery: what else are we uncovering? Liver pathology and preoperative indicators of advanced liver disease in morbidly obese patients; *Surg Endosc*. 2007 Nov;21(11):1957-60.
17. Juan Caballería, Diagnostico del hígado graso no alcohólico, *Hepatología Panel de Expertos* Marzo 2006.
18. Assy N, Nasser G, Djibre A, Beniashvili Z, Elias S, Zidan J. Characteristics of common solid liver lesions and recommendations for diagnostic workup. *World J Gastroenterol* 2009; 15(26): 3217-3227
19. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, et al. Hepatic MRI for fat quantitation. Its relationship to fat morphology, diagnosis and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:619-625
20. Oguzkurt L, Yildirim T, Torum D, Tercan F, Kizilkilic O, Niron EA. Hepatic vein Doppler waveform in patients with diffuse fatty infiltration of the liver. *Eur J of Radiol* 2005;54:253-257
21. Mihmanli I, Kantarci F, Yilmaz MH, et al. Effect of diffuse fatty infiltration of the liver on hepatic artery resistance index. *Clin Ultrasound* 2005;33:95-99
22. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112
23. Oh SY, Cho YK, Kang MS, Yoo TW, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Son BH, Shin JH. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2006; 55: 1604-1609
24. Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2006;130:1636-1642.

25. Fishman S, Muzumdar RH, Atzmon G, Ma X, Yang X, Einstein FH, Barzilai N. Resistance to leptin action is the major determinant of hepatic triglyceride accumulation in vivo. *FASEB J* 2007; 21: 53-60
26. Rector RS, Warner SO, Liu Y, Hinton PS, Sun GY, Cox RH, Stump CS, Laughlin MH, Dellsperger KC, Thomas TR. Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E500-E506
27. Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2007; 37 Suppl 2: S152-S165
28. Colli A, Fraquelli M, Massironi S, Colucci A, Paggi S, Conte D. Elective surgery for benign liver tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005164
29. Perlemuter G, Bigorgne A, Cassard-Doulcier AM, Naveau S. Nonalcoholic fatty liver disease: from pathogenesis to patient care. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 458-469
30. Karcaaltincaba M, Akhan O. Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing. *Eur J Radiol* 2007; 61: 33-43