

Dopplerfluxometria da veia hepática em pacientes com esteatose não alcoólica*

Hepatic vein Doppler flowmetry in patients with nonalcoholic steatosis

Valéria Ferreira de Almeida e Borges¹, Angélica Lemos Debs Diniz², Helma Pinchemel Cotrim³, Haroldo Luis Oliva Gomes Rocha⁴, Frederico Chaves Salomão⁵

Resumo **Objetivo:** Avaliar a correlação entre a dopplerfluxometria da veia hepática direita e o grau de esteatose, inflamação e fibrose à biópsia na doença hepática gordurosa não alcoólica. **Materiais e Métodos:** Foi realizada ultrassonografia com Doppler em 80 pacientes, sendo 40 portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica, também submetidos à biópsia. Quarenta controles normais saudáveis, sem fatores risco para doença hepática gordurosa não alcoólica foram submetidos a ultrassonografia com Doppler. O padrão ao Doppler da veia hepática direita foi classificado em trifásico, bifásico e monofásico. Os espécimes de biópsia foram classificados conforme o grau de esteatose, inflamação e fibrose. **Resultados:** O fluxo foi trifásico em 38 (95%) dos controles e em 9 (56,3%) dos pacientes com esteatose discreta, enquanto nos com esteatose acentuada o padrão foi monofásico em 60%. Encontrou-se diferença significativa na distribuição dos padrões ao Doppler ($p < 0,01$). Houve correlação negativa e significativa entre o padrão ao Doppler da veia hepática direita e grau de esteatose ($r = -0,57$; $p < 0,01$). **Conclusão:** A alteração do padrão ao Doppler da veia hepática direita em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica pode sugerir redução da complacência vascular consequente a infiltração gordurosa.

Unitermos: Fígado gorduroso; Esteatose hepática; Ultrassonografia; Dopplerfluxometria; Veia hepática; Biópsia hepática.

Abstract **Objective:** To evaluate the correlation between right hepatic vein Doppler flowmetry and degree of steatosis, inflammation and fibrosis at biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. **Materials and Methods:** Doppler ultrasonography was performed in 80 patients divided into two groups as follows: 40 patients diagnosed with nonalcoholic fatty liver disease and also submitted to biopsy, and a control group including 40 healthy adults with no risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. The Doppler waveform patterns of right hepatic vein were classified into triphasic, biphasic and monophasic. Biopsy specimens were classified according to the degree of steatosis, inflammation and fibrosis. **Results:** Triphasic flow was observed in 38 (95%) patients of the control group and in nine (56%) patients with mild steatosis, whereas in patients with severe steatosis, the pattern was monophasic in 60%. A statistically significant difference was observed in the distribution of Doppler patterns ($p < 0.01$). A significant negative correlation between the Doppler waveform pattern of right hepatic vein and steatosis degree was observed ($r = 0.57$; $p < 0.01$). **Conclusion:** An abnormal Doppler waveform pattern of right hepatic vein in patients with nonalcoholic fatty liver disease may suggest the presence of decreased vascular compliance caused by fatty infiltration.

Keywords: Fatty liver; Hepatic steatosis; Ultrasonography; Doppler flowmetry; Hepatic vein; Liver biopsy.

Borges VFA, Diniz ALD, Cotrim HP, Rocha HLOG, Salomão FC. Dopplerfluxometria da veia hepática em pacientes com esteatose não alcoólica. Radiol Bras. 2011 Jan/Fev;44(1):1-6.

INTRODUÇÃO

A esteatose é definida quimicamente como conteúdo hepático de triglicérides maior que 5% do volume hepático ou do peso do fígado⁽¹⁾ ou histologicamente quando 5% ou mais dos hepatócitos contêm triglicérides⁽²⁾.

A ultrassonografia é a modalidade de imagem mais frequentemente indicada no diagnóstico e avaliação da esteatose hepática, por tratar-se de um método não invasivo, amplamente disponível e de baixo custo⁽³⁻⁵⁾.

É descrito que as veias hepáticas apresentam redução de pulsatilidade nos casos de infiltração gordurosa, passando do padrão pulsátil trifásico, para bifásico, até o fluxo monofásico, em que não se identifica nenhuma oscilação na onda de velocidade de fluxo registrada pelo Doppler pulsátil⁽⁶⁾. O objetivo deste estudo foi avaliar os padrões de onda de velocidade de fluxo da veia hepática direita em pacientes com diferentes graus de esteatose, confirmados por biópsia, na doença hepática gordurosa não alcoólica e compará-los entre si e com um grupo controle.

* Trabalho realizado na Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brasil.

1. Mestre, Médica do Serviço de Gastroenterologia da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brasil.

2. Doutora, Professora Adjunta da Faculdade de Medicina e do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brasil.

3. Pós-doutorado, Professora Associada da Faculdade de Medicina da Bahia, Coordenadora do Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil.

4. Mestrando, Médico do Serviço de Gastroenterologia da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brasil.

5. Professor de Patologia da Faculdade Atenas, Paracatu, MG, Brasil.

Endereço para correspondência: Dra. Angélica Lemos Debs Diniz. Avenida Getúlio Vargas, 909, Centro. Uberlândia, MG, Brasil, 38400-299. E-mail: angelica@cdeclinica.com.br

Recebido para publicação em 13/10/2010. Aceito, após revisão, em 8/12/2010.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional, em que os dados foram colhidos prospectivamente. Foi realizado em um único centro de pesquisa, na Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Os voluntários foram incluídos consecutivamente (Figura 1). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFU, sob o parecer de número 065/08. Foram incluídos somente os pacientes que assinaram termo de consentimento livre e esclarecido após esclarecimento verbal.

No período compreendido entre outubro de 2008 e novembro de 2009, foram avaliados, no ambulatório de fígado gorduroso do Hospital de Clínicas da UFU, 182 pacientes portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica. Destes, 40 foram incluídos no estudo após avaliação clínica, laboratorial, ultrassonográfica e anatomo-patológica de fragmento hepático obtido por biópsia, constituindo o grupo doente (com esteatose).

Foram incluídos, também, outros 40 voluntários, saudáveis, sem fatores de risco para doença hepática gordurosa não alcoólica, ingestão alcoólica nenhuma ou mínima, sem diabetes ou obesidade, os quais constituíram o grupo controle (sem esteatose). O grupo controle foi submetido à mesma

avaliação do grupo doente, exceto biópsia hepática, por motivos éticos.

Todos os voluntários do grupo doente seguiram os critérios de inclusão e exclusão específicos para o estudo, descritos a seguir. Os voluntários do grupo controle seguiram os mesmos critérios de inclusão, exceto a presença de esteatose hepática à ultrassonografia, e exclusão. Também foi critério de exclusão para o grupo controle qualquer evidência de resistência insulínica ou fator de risco para doença hepática gordurosa não alcoólica.

Foram considerados critérios de inclusão: presença de esteatose verificada por US; idade de 18–70 anos, ambos os sexos; consentimento por escrito após esclarecimento verbal informado.

Foram considerados critérios de exclusão: ingestão de álcool > 140 g/semana para homens e > 70 g/semana para mulheres⁽⁷⁾; uso de medicações conhecidamente hepatotóxicas como, por exemplo, tetraciclina, amiodarona, alfa-metildopa e tamoxifeno; hepatites virais crônicas B ou C; hemocromatose; doença de Wilson; deficiência de alfa-1-antitripsina; hepatite autoimune; outras hepatopatias crônicas, hipertensão portal, cirrose, ascite e insuficiência hepática; qualquer distúrbio de coagulação sanguínea, por mínimo que fosse; cardiopatias, isquemia aguda coronariana,

cerebral ou periférica; insuficiência respiratória; nefropatia, rim direito ectópico ou ausente; lesões hepáticas focais; lesões renais focais, que prejudicassem a comparação entre o fígado e o rim; gravidez e lactação; recusa em participar da pesquisa.

Avaliação clínica

Os dados demográficos e as medidas antropométricas como altura e peso foram obtidos durante consultas ambulatoriais. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula de Quetlet: $IMC = \text{peso em kg} / (\text{altura em m})^2$. A circunferência da cintura foi medida, em centímetros, utilizando fita inelástica, no ponto médio localizado entre a última costela e a crista ilíaca, no final da expiração normal. A circunferência do quadril foi medida no ponto de maior protuberância glútea. A razão cintura quadril foi obtida pela divisão da circunferência da cintura pela circunferência do quadril.

Provas laboratoriais

Os seguintes exames foram realizados: hemograma completo, lipidograma plasmático, coagulograma, proteínas totais e frações, aspartato aminotransferase, alanino aminotransferase, fosfatase alcalina, gama-glutamilttransferase, bilirrubina total e frações, glicemia, insulinemia, marcadores

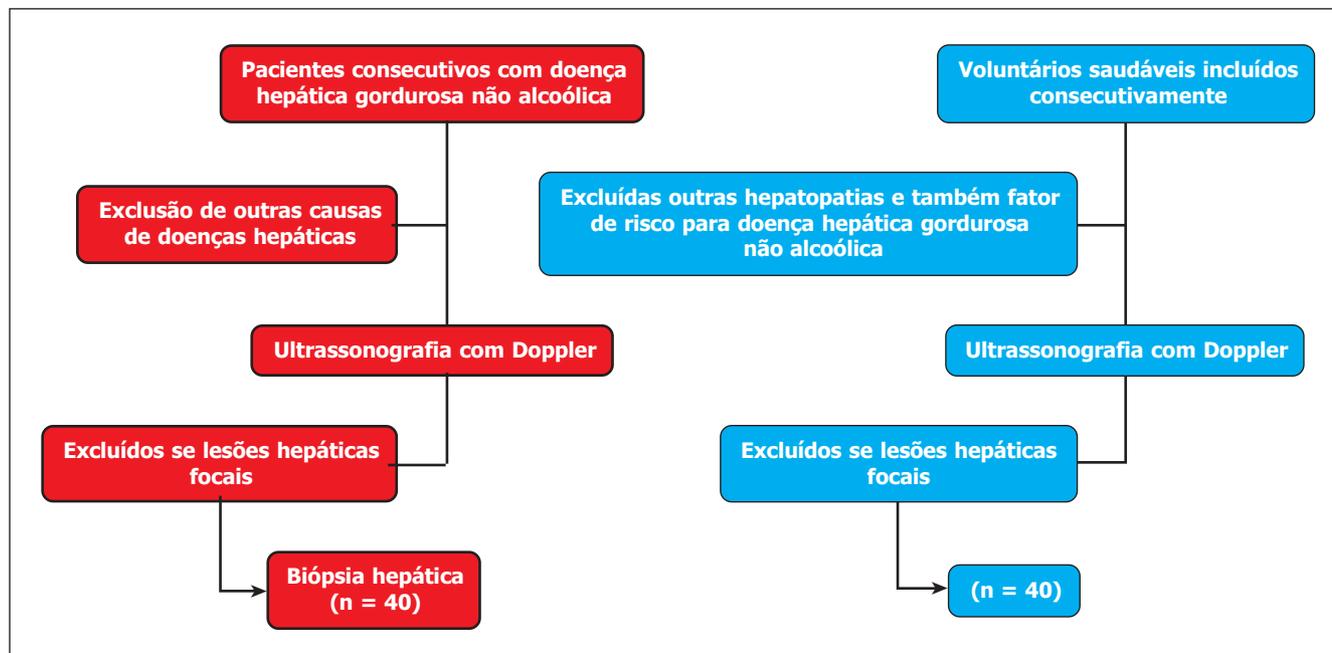


Figura 1. Fluxograma da inclusão dos sujeitos da pesquisa.

para hepatite B e C, autoanticorpos, cobre e ceruloplasmina séricos, perfil de ferro.

Avaliação da resistência insulínica

Para os casos que não preencheram critérios diagnósticos de DM2 e que não apresentaram glicemia de risco para diabetes, foi calculado o índice de HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin resistance*). Para isto, a insulina e glicemia foram colhidas em jejum e o cálculo feito conforme a equação: glicemia (mg/dl) × insulina (UI/ml) ÷ 405⁽⁸⁾.

Avaliação ultrassonográfica

Todos os 80 pacientes foram submetidos a ultrassonografia com Doppler, utilizando-se transdutor convexo multifrequencial de 2 a 5 MHz (Voluson 730 Pro V; General Electric, Milwaukee, WI, EUA).

Os sujeitos da pesquisa foram examinados em jejum, pela manhã, entre 8h00 e 10h00, em decúbito dorsal, com os braços estendidos ao lado da cabeça.

Todos os segmentos do fígado foram examinados e malformações vasculares, cistos, lesões focais do parênquima, excluídos.

O modo Doppler colorido foi acionado sobre as veias hepáticas, para identificá-las e avaliar o padrão de pulsatilidade e direcionamento do fluxo. Padronizou-se a avaliação da veia hepática direita ao nível do 10º ou 11º espaço intercostal direito durante pequeno período de apneia, a uma distância de 2,0 cm distal à confluência das veias hepáticas, para evitar artefatos no padrão da onda. A análise foi gravada por pelo menos quatro ciclos cardíacos (cerca de seis segundos). A angulação do transdutor foi de 30°. O padrão da onda foi classificado em três grupos: regular trifásico com fluxo reverso curto, bifásico sem fluxo reverso mas com flutuação de mais de 10% da amplitude fásica média, e monofásico ou plano com oscilação da onda menor que 10% da amplitude média (Figura 2). Em razão de alterações no diâmetro do vaso, de até 2 mm por ciclo cardíaco durante a sístole e a diástole, e direções diferentes do fluxo, não foi calculada a velocimetria nas veias hepáticas.

Avaliação histológica

A biópsia hepática por agulha de *trucut* foi colhida do lobo direito do fígado

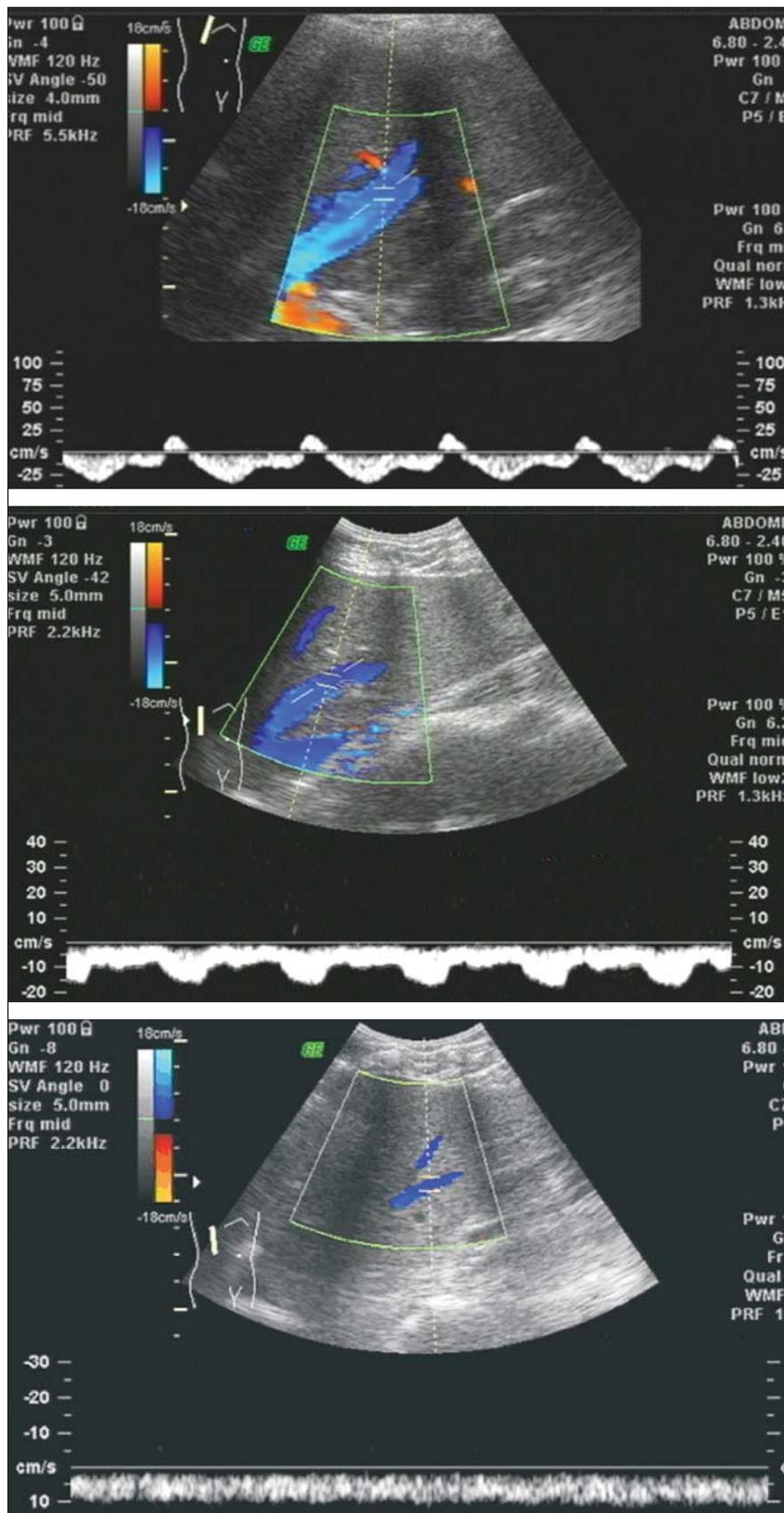


Figura 2. Padrão de fluxo na veia hepática ao Doppler. Na imagem superior, o padrão trifásico; na imagem do centro, o padrão bifásico; na imagem inferior, o padrão monofásico.

durante a ultrassonografia. O fragmento de tecido hepático, de cerca de 10 mm, foi fixado em formol salino a 4% e submetido a colorações hematoxilina-eosina e tricrômico de Masson, segundo o método adotado na divisão de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UFU. Um único observador, patologista experiente, fez a avaliação do material, sem conhecer os dados ultrasonográficos correspondentes. A biópsia foi realizada com intervalo entre o exame ultrasonográfico de uma semana.

A avaliação histopatológica baseou-se na classificação padronizada por uma revisão do Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network⁽²⁾, que designou e validou as características histológicas e um sistema de escore de atividade para doença hepática gordurosa não alcoólica, para estudos clínicos.

As variáveis histopatológicas foram descritas e subdivididas em alterações hepatocelulares, fibrose e infiltrado inflamatório. As alterações hepatocelulares procuradas sistematicamente foram: esteatose, balonização hepatocelular e corpúsculo hialino de Mallory. A esteatose foi classificada como discreta (até 33% dos hepatócitos infiltrados por gotículas de gordura), moderada (de 33% a 66%) e acentuada (mais de 66% de infiltração gordurosa em hepatócitos). O infiltrado inflamatório foi discriminado em intensidade discreta, moderada e acentuada. A fibrose foi descrita segundo a localização no ácino hepático, o aspecto e a intensidade.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o *software* Statistical Package for the Social Sciences, SPSS para Windows versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

A distribuição dos dados foi analisada usando o teste de normalidade de Lilliefors. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio-padrão, mediana e quartis, quando apropriado, e comparadas utilizando análise de variância entre médias (ANOVA) e teste de Tukey para análise pós-*Hoc*. As variáveis categóricas foram expressas por frequência absoluta (*n*) e relativa (%) e analisadas utilizando os testes de Mann-Whitney e Fischer. As análises de correlação foram realizadas utilizando o coeficiente de Spearman.

Todos os testes de significância foram bilaterais, tendo sido adotado nível de significância de 0,05 ($\alpha = 5\%$) e níveis descritivos (*p*) inferiores a esse valor foram considerados significantes.

RESULTADOS

Caracterização clínica dos doentes e controles

As características clínicas dos pacientes com esteatose, em comparação aos indivíduos do grupo controle, estão demonstradas na Tabela 1.

Os grupos foram pareados em relação à idade e ao sexo. A idade dos voluntários do grupo controle variou de 27 a 70 anos, com média de $42,48 \pm 11,52$. A média de idade dos sujeitos do grupo doente (com esteatose) foi de $47,10 \pm 10,18$ anos. Utilizando-se análise de variância (ANOVA para uma variável), não se encontrou diferença significativa entre as médias de idade ($p = 0,061$). O grupo controle constituiu-se de 11 homens e 29 mulheres, ao passo que o grupo esteatose constituiu-se de 7 homens e 33 mulheres. Utilizando-se o teste de Fisher, não se observou diferença significativa entre estas proporções ($p = 0,284$). Não

houve diferença significativa entre os grupos com relação ao nível de albumina sérica, bilirrubinas, número de plaquetas e índice de saturação da transferrina.

Os pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica apresentaram índices de obesidade, dislipidemia, resistência insulínica, enzimas hepáticas e níveis de ferritina alterados e elevados em relação aos controles.

Avaliação histológica

A avaliação histológica se refere somente ao grupo doente, constituído por pacientes em que a biópsia confirmou a presença de esteatose em todos, sendo que 16 apresentaram esteatose discreta, ou seja, até 33% dos hepatócitos acometidos, 19 sujeitos apresentaram esteatose moderada (33% a 66% de hepatócitos esteatóticos), e em 5 foi diagnosticada esteatose acentuada, com mais de 66% de hepatócitos infiltrados por gotículas de gordura.

Nenhum dos pacientes avaliados apresentou fibrose avançada que produzisse nodulações (cirrose) à biópsia. Trinta apresentaram algum grau de fibrose, sendo que em nove (22,5%) foi descrita fibrose em ponte.

Tabela 1 Características clínicas e laboratoriais dos grupos com esteatose e controle expressas em média \pm desvio-padrão, exceto para as variáveis categóricas, expressas, quando indicado, em frequências absoluta e percentual.

	Esteatose (n = 40)	Controle (n = 40)	<i>p</i>
Idade (anos)	47,10 \pm 10,18	42,48 \pm 11,52	0,090
Sexo masculino (%)	7 (17,50%)	11 (27,20%)	0,284
Albumina (g/dl)	4,68 \pm 0,53	4,68 \pm 0,41	0,977
Plaquetas/1000	274,03 \pm 76,43	255,59 \pm 48,71	0,206
IST	30,03 \pm 13,42	32,95 \pm 11,44	0,341
Bilirrubina total (mg/dl)	0,65 \pm 0,58	0,79 \pm 0,42	0,269
FAN (% reagentes)	7 (17,50%)	6 (15,00%)	0,931
IMC (kg/m ²)	32,57 \pm 6,04	22,40 \pm 2,43	0,000
Glicemia (mg/dl)	105,25 \pm 23,53	85,13 \pm 7,46	0,000
HOMA-IR	2,94 \pm 2,78	0,88 \pm 0,49	0,000
Colesterol total (mg/dl)	198,63 \pm 37,16	180,44 \pm 40,39	0,045
Triglicérides (mg/dl)	162,03 \pm 83,51	88,38 \pm 40,57	0,000
HDL (mg/dl)	45,33 \pm 10,42	59,95 \pm 10,95	0,000
Aspartato aminotransferase*	0,73 \pm 0,53	0,38 \pm 0,11	0,000
Alanino aminotransferase*	1,03 \pm 0,73	0,41 \pm 0,18	0,000
Gama-glutamilttransferase*	1,49 \pm 1,32	0,46 \pm 0,23	0,000
Fosfatase alcalina*	0,75 \pm 0,28	0,52 \pm 0,16	0,000
Ferritina (ng/ml)	193,23 \pm 116,86	122,55 \pm 135,49	0,019

IST, índice de saturação da transferrina em porcentagem; FAN, fator antinuclear; IMC, índice de massa corporal; HOMA-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*; HDL, *high density lipoprotein*. * As enzimas hepáticas foram descritas em relação ao respectivo limite superior do normal.

Avaliação ultrassonográfica

O padrão da onda de velocidade de fluxo na veia hepática ao Doppler foi diferente entre os grupos doente (com esteatose) e o controle (sem esteatose). No grupo controle o padrão de onda de velocidade de fluxo predominante foi o trifásico, enquanto no grupo doente, o padrão bifásico ou monofásico. Vinte e dois de 40 pacientes (55%) com esteatose avaliados pelo Doppler apresentaram padrão anormal da veia hepática, sendo 16 (40%) com padrão monofásico e 6 (15%) com padrão bifásico.

A diferença da frequência do padrão anormal de onda de velocidade de fluxo na veia hepática entre os grupos controle e esteatose foi significativa ($p < 0,0001$), de acordo com o teste de Mann-Whitney.

A correlação entre o grau de infiltração gordurosa e o padrão de onda de velocidade de fluxo da veia hepática foi inversa e significativa ($r = -0,57 \pm 0,08$; $p < 0,01$).

A diferença da frequência do padrão anormal de onda de velocidade de fluxo na veia hepática entre os subgrupos dos doentes não foi significativa ($p = 0,33$). A Tabela 2 mostra a distribuição dos padrões de onda de velocidade de fluxo de acordo com o grau de esteatose à histologia.

DISCUSSÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica é causa comum de hepatopatia crônica em indivíduos com resistência insulínica⁽⁹⁾. Possui um espectro de apresentação que vai desde a esteatose, podendo evoluir para esteato-hepatite, fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular⁽¹⁰⁾. A apresentação mais frequente é o achado de aspecto sugestivo de esteatose à ultrassonografia⁽¹¹⁾.

Neste estudo foi utilizado um grupo controle para comparação, sem fatores de risco para doença hepática gordurosa não alcoólica, e este confirmou-se saudável, sem qualquer sinal característico de resistência insulínica, o que o diferenciou bem do grupo doente. A média do índice de HOMA-IR dos voluntários saudáveis foi bastante baixa (0,88) e o ponto de corte encontrado ($> 1,35$) entre o grupo controle e o doente foi inferior ao já publicado em outros estudos nacionais^(10,11).

As médias das enzimas hepáticas em relação ao limite superior do normal mos-

Tabela 2 Distribuição do padrão de fluxo da veia hepática direita ao Doppler, nos grupos controle e com esteatose à biópsia, expressas em frequências absoluta e percentual.

Grupo	Padrão monofásico	Padrão bifásico	Padrão trifásico	Total
Controle	1 (2,5%)	1 (2,5%)	38 (95,0%)	40,0
Esteatose discreta	5 (31,3%)	2 (12,5%)	9 (56,3%)	16,0
Esteatose moderada	8 (42,1%)	3 (15,8%)	8 (42,1%)	19,0
Esteatose acentuada	3 (60,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	5,0

traram-se, nesta amostra estudada, compatíveis com elevações muito discretas, sendo que na maioria dos casos as aminotransferases estiveram normais, como já foi bem descrito na literatura. Em contrapartida, ao exame histológico, todos os pacientes submetidos a biópsia preencheram algum critério de esteato-hepatite não alcoólica, reafirmando, o que também já é conhecido, que as enzimas hepáticas estão falsamente normais na maior parte desses pacientes^(12,13).

O valor clínico do Doppler na hemodinâmica das veias hepáticas e porta nos quadros de hipertensão portal está bem estabelecido. Já a contribuição da esteatose, inflamação e fibrose na doença hepática gordurosa não alcoólica para alterar a onda de velocidade de fluxo nas veias hepáticas e porta é foco de interesse mais atual.

Neste estudo, a ultrassonografia com Doppler e a biópsia hepática foram realizadas na mesma semana, prospectivamente, em um grupo de voluntários portadores de esteatose difusa e homogênea por doença hepática gordurosa não alcoólica, com o objetivo de reduzir eventual viés. Outras condições que poderiam interferir no Doppler, como gravidez, insuficiência cardíaca, valvulopatias e doença pulmonar crônica, foram excluídas.

Dietrich et al.⁽¹⁴⁾, em estudo publicado em 1998, demonstraram que a relação entre o lobo esquerdo hepático e o coração

frequentemente leva a artefatos no sinal do Doppler, principalmente pelos movimentos cardíacos. Por causa disto, a avaliação especialmente da veia hepática esquerda nem sempre é confiável. Em 35 de 135 pacientes a avaliação da veia hepática média só foi possível durante a inspiração profunda, com os artefatos da respiração produzindo uma onda de velocidade de fluxo monofásica inicial e mudando para bifásica e trifásica durante o exame. A avaliação mais reprodutível da onda de velocidade de fluxo foi a colhida da veia hepática direita via intercostal com angulação de 30°, conforme realizado neste estudo.

Outros estudos que utilizaram a onda de velocidade de fluxo da veia hepática também não encontraram capacidade desta para diferenciar os grupos doentes (Tabela 3), encontrando também frequências semelhantes às do presente estudo, de padrão patológico da veia hepática em controles e doentes^(6,14,15).

CONCLUSÃO

O padrão trifásico da onda de velocidade de fluxo da veia hepática direita foi mais frequente nos controles em relação ao grupo doente. Porém, não foram encontradas diferenças significantes entre os padrões de onda de velocidade de fluxo da veia hepática direita entre os três subgrupos de esteatose.

Tabela 3 Características e resultados parciais dos principais estudos publicados que utilizaram o padrão de fluxo das veias hepáticas em comparação com este trabalho.

Autores	Amostra	n	Padrão	Padrão patológico da veia hepática direita	
				Doente	Controle
Dietrich et al., 1998 ⁽¹⁴⁾	HCV	135	Biópsia	53%	25%
Karabulut et al., 2004 ⁽¹⁵⁾	Obesos	186	Biópsia	45%	1%
Oguzkurt et al., 2005 ⁽⁶⁾	Esteatose	90	Biópsia	43%	2%
O presente estudo	DHGNA	80	Biópsia	52%	5%

HCV, hepatite crônica pelo vírus C; DHGNA, doença hepática gordurosa não alcoólica.

REFERÊNCIAS

1. Hoyumpa AM Jr, Greene HL, Dunn GD, et al. Fatty liver: biochemical and clinical considerations. *Am J Dig Dis.* 1975;20:1142-70.
2. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313-21.
3. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:745-50.
4. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2708-15.
5. Charatcharoenwithaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2007;11:37-54, viii.
6. Oguzkurt L, Yildirim T, Torun D, et al. Hepatic vein Doppler waveform in patients with diffuse fatty infiltration of the liver. *Eur J Radiol.* 2005;54:253-7.
7. Farrell GC, George J, Hall PM, et al. Fatty liver disease: NASH and related disorders. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2005.
8. Turner RC, Holman RR, Matthews D, et al. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism.* 1979;28:1086-96.
9. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2009;13:545-63.
10. Guidorizzi de Siqueira AC, Cotrim HP, Rocha R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: importance of risk factors and histological spectrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:837-41.
11. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53:281-7.
12. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387-95.
13. Suzuki A, Lymp J, Sauver JS, et al. Values and limitations of serum aminotransferases in clinical trials of nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2006;26:1209-16.
14. Dietrich CF, Lee JH, Gottschalk R, et al. Hepatic and portal vein flow pattern in correlation with intrahepatic fat deposition and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:437-43.
15. Karabulut N, Kazil S, Yagci B, et al. Doppler waveform of the hepatic veins in an obese population. *Eur Radiol.* 2004;14:2268-72.