

Obesidad y esteatohepatitis no alcohólica

Nahum Méndez-Sánchez,* Norberto C. Chávez-Tapia,* Misael Uribe*

Resumen

La obesidad es uno de los principales factores asociados al desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica. Debido principalmente a resistencia periférica a la acción de la insulina, incremento del flujo portal de triglicéridos, y la producción de citocinas inflamatorias que afectan de forma deletérea a los hepatocitos. Estas alteraciones originan eventos fisiopatológicos similares a los observados en la hepatitis alcohólica, sin embargo no existe el antecedente de uso o abuso de esta sustancia. La esteatohepatitis no alcohólica tiene gran importancia debido a que la mayoría de los casos diagnosticados como cirrosis criptogénica actualmente se atribuyen a esta enfermedad. A pesar de los avances en el entendimiento de sus aspectos fisiopatológicos, no existe un tratamiento más eficaz que la disminución de peso (combinación de dieta y ejercicio). En este artículo revisamos los aspectos más importantes de la esteatohepatitis no alcohólica y su relación con la obesidad.

Palabras clave: obesidad, esteatohepatitis no alcohólica, resistencia a la insulina.

Introducción

Desde finales del siglo XVIII en Inglaterra y a partir del siglo XX en Latinoamérica la revolución industrial ha suscitado cambios importantes en aspectos sociales, económicos y laborales, que han permitido el cambio en los hábitos de la población a nivel mundial, esta nueva industrialización del modo de vida ha tenido consecuencias importantes en la salud de la población: incremento en la expectativa de vida, exposición a sustancias tóxicas, desarrollo de enfermedades laborales y tal vez una de las consecuencias más importantes, el cambio en los hábitos alimenticios y la disminución considerable de la actividad física,^{1,2} éstos dos últimos elementos han incrementado la prevalencia de obesidad.³

Estudios nacionales en E.U. y en México han demostrado incremento paulatino de la obesidad en las últimas décadas,^{3,4} las enfermedades relacionadas con la obesidad han sido descritas y analizadas en forma detallada, como la diabetes

Summary

Obesity is the most important risk factor associated with non-alcoholic steatohepatitis, which is caused by impaired insulin activity, overflow of portal triglycerides, and production of inflammatory cytokines; all of these are deleterious to hepatocytes. These phenomena facilitate disruptions in hepatic physiology, as observed in alcoholic hepatitis; however, consumption of this substance is absent. Non-alcoholic steatohepatitis has had a great impact due to the fact that previously, main cases of cryptogenic cirrhosis actually were attributed to this disease. Despite advances in understanding the pathophysiologic process of the disease, there is no better treatment than weight reduction (a combination of diet and exercise). In this issue, we describe the most important topics with regard to non-alcoholic steatohepatitis and the obesity-related process.

Key words: Obesity, Non alcoholic Steatohepatitis, Insulin resistance.

mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y síndrome metabólico entre otras, sin embargo la relación de la obesidad y su impacto con las enfermedades del hígado han sido descritas recientemente.^{4,5} Más aún la esteatohepatitis no alcohólica es una entidad clínica que es motivo de discusión en los últimos años⁶ y a la que se debe un porcentaje importante de los casos de cirrosis criptogénica.

Epidemiología

En 1980 Ludwig y cols.⁷ acuñan el nombre de esteatohepatitis no alcohólica a un síndrome clínico patológico bien reconocido que se presenta predominantemente en personas con obesidad, del género femenino, con diabetes mellitus en los que no existe el antecedente de consumo y/o abuso de alcohol, pero en la biopsia hepática se observan cambios histopatológicos similares a los que se observan en hepatitis alcohólica.⁷

Departamento de Investigación Biomédica, Gastroenterología & Unidad de Hígado. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F., México. Correspondencia: Nahum Méndez-Sánchez, M.D., Ph.D. Departamentos de Investigación Biomédica, Gastroenterología y Unidad de Hígado. Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, Ciudad de México, México. Teléfono: (+525) 606-6222, ext. 4215 Fax: (+525) 666-4031 y 606-1651; Correo electrónico.: nmendez@medicasur.org.mx

Dependiendo del criterio diagnóstico utilizado, la prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica va de 2.8% hasta 25% en la población general,⁸⁻¹⁰ mucho mayor en grupos de alto riesgo, donde alcanza valores de entre 70% y 86%, en pacientes obesos y/o diabéticos.^{11,12}

Papel de la obesidad en la esteatohepatitis no alcohólica

Uno de los elementos que juega un papel protagónico es la obesidad, que tiene consecuencias deletéreas en el pronóstico de otras enfermedades hepáticas distintas a la esteatohepatitis no alcohólica, observando mayor mortalidad en grupos de pacientes obesos.¹³ A pesar de que la obesidad se encuentra fuertemente asociada a la esteatohepatitis no alcohólica, no se observa en el 100% de los casos. En diversas cohortes de pacientes obesos la prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica varía de 50 a 90%, observándose en una prevalencia mayor en pacientes del género femenino.⁹ Se estima que 65% de los pacientes con niveles elevados de aminotransferasas se pueden explicar por la presencia de sobrepeso y obesidad.⁸

Los hábitos alimentarios son un factor importante en el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica, incluso en pacientes no obesos; de los indicadores que se asocian con más frecuencia en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica es el porcentaje de energía total y el porcentaje de grasa ingerida total, éste último es hasta seis veces más alto en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.¹⁴ De igual manera se ha observado que los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tienen un consumo más alto de colesterol al día, un consumo menor de grasa poliinsaturada y fibra.

Fisiopatología

La infiltración grasa del hígado surge como respuesta a gran variedad de estímulos nocivos que incluyen hipoxia, toxinas, inflamación sistémica, neoplasias malignas, ayuno, deficiencias nutricionales, y diversas alteraciones metabólicas.¹¹ Aunque el hígado graso es por sí mismo una condición benigna, puede participar en la progresión de fibrosis hacia cirrosis y la falla hepática.¹⁵ Los efectos de la obesidad y la consecuente infiltración grasa hacia el hígado afectan de forma deletérea la evolución de las hepatopatías crónicas y de las hepatopatías terminales.

Una de las consecuencias más importantes de la obesidad es el hiperinsulinismo¹⁶ que se considera uno de los elementos principales en el desarrollo del síndrome metabólico,¹⁷ existe una relación directa entre el grado de infiltración grasa del hígado y la sensibilidad a la insulina,

incluso de forma independiente al índice de masa corporal, grasa intraabdominal y obesidad general.¹⁸ De hecho, uno de los predictores más importantes para el desarrollo de cirrosis en pacientes obesas es la presencia de diabetes.¹¹ Aunque está determinado que la obesidad visceral guarda relación con el tamaño y contenido de grasa del hígado,¹⁹ la distribución de grasa corporal, la relación cintura/cadera es uno de los factores que más influyen en el incremento del riesgo relativo de desarrollar esteatohepatitis no alcohólica.

Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar el daño del hepatocito en los pacientes obesos, los cuales se han postulado como mecanismos adaptativos ante el incremento en la capacidad de oxidación de sustratos, observándose incremento en el transporte de electrones en modelos de animales obesos, lo que incrementa las concentraciones locales de especies reactivas de oxígeno.²⁰ Estas adaptaciones al estrés crónico incluyen inhibición del gen de la ciclina D-1, activación aumentada del transductor de señal y activador de la transcripción 3, depleción del ATP hepático e inhibición de los estados replicativos del ciclo celular.²¹ En pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y diabetes se observa además de los cambios en el funcionamiento mitocondrial existen alteraciones estructurales asociadas a incremento en la liberación de ácidos grasos libres, así como un incremento en la β-oxidación de los ácidos grasos que incrementan la formación de radicales libres.²² Además de este incremento en las especies reactivas de oxígeno, en modelos animales se demuestra que el hígado de los animales obesos es mucho más sensible a los estímulos nocivos, en especial ante la respuesta del factor de necrosis tumoral α y endotoxinas, así como alteraciones inmunológicas que pueden influir en el desarrollo de fibrosis, en especial se observa disminución de los fagocitos en las zonas 1 y 2 de los acinos hepáticos de ratas obesas. Los mecanismos moleculares implicados en esta sensibilización no son claros del todo, sin embargo la sobreexpresión del interferón y ante la exposición de lipopolisacáridos parece ser uno de los mecanismos más importantes.²³

Diagnóstico

La definición de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en Inglés) ha sido motivo de confusión²⁴ por lo tanto la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, publicó los resultados de un consenso internacional para el diagnóstico de NASH (Cuadro I).²⁵ Las manifestaciones clínicas de la esteatohepatitis no alcohólica son mínimas y la mayoría de las veces pueden ser confundidas con padecimientos banales y ser completamente inespecíficos. Por lo tanto

se requiere de un alto nivel de sospecha para diagnosticar esta silenciosa enfermedad. Una de las pistas más importantes pudiera ser la elevación inexplicable de enzimas hepáticas en sujetos con características clínicas asociadas a la esteatohepatitis (Cuadro II).

La biopsia hepática tiene un papel primordial en el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica, lo que limita su diagnóstico y una posible subestimación de su importancia real como causa de hepatopatía crónica.²⁶ En un estudio realizado por Skelly et al²⁷ en sujetos con elevación sostenida de enzimas hepáticas a los que se les realizó biopsia, 34% tuvo esteatohepatitis no alcohólica, aunque hasta la mitad de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica grave

tienen niveles normales de aminotransferasas (Cuadro III).²⁸ A pesar de distintos índices para determinar esteatosis como el BAAT (por sus siglas en inglés: *body mass index, age, ALT, triglyceride*) y el índice HAIR (por sus siglas en inglés: *hypertension, ALT, insulin resistance*) no se observa correlación con el grado histopatológico de la enfermedad. Sin embargo en población pediátrica el uso de indicadores clínicos y bioquímicos parece guardar relación con el grado histológico de la enfermedad (Cuadro IV).²⁹

De igual manera los estudios de imagen no han logrado demostrar utilidad operativa en estos casos,²⁶ uno de los índices más utilizados es el cociente en unidades Hounsfield del bazo y el hígado.³⁰

Cuadro I. Signos, síntomas, estudios de laboratorio y gabinete en NASH.

Síntomas y hallazgos físicos

- Fatiga (se correlaciona pobremente con el estadio histológico).
- Dolor en hipocondrio derecho (puede confundirse con litiasis).
- Hepatomegalia.
- Alteraciones de la motilidad intestinal y sobrecrecimiento bacteriano.
- Constipación (especialmente en niños).
- Medidas antropométricas (la circunferencia de la cadera indica obesidad central).
- Acantosis nigricans (especialmente en niños).
- Lipomatosis.
- Lipoatrofia/lipodistrofia.
- Paniculitis (característica rara, observadas principalmente en la enfermedad de Weber-Christian).
- Déficit neurológico (parálisis de los músculos oculares, así como sordera probablemente heredada por la madre y diabetes).
- Eritema palmar, angiomas cutáneos, y espplenomegalia (cirrosis).
- Insuficiencia hepática sub-aguda.

Laboratorio

- Elevación moderada de los niveles de AST y ALT; rara vez exceden más de diez veces el valor inferior normal y de forma más característica menores a 1.5 veces el valor normal alto.
- ALT>AST; niveles de AST >ALT indican fibrosis importante o cirrosis (esta relación se puede alterar en pacientes que reciben hipoglucemiantes orales).
- Elevación de gama glutamiltransferasa y fosfatasa alcalina.
- Hiperglucemia (causada por la asociación con diabetes, la cual se presenta hasta en un tercio de los pacientes).
- Se han descrito depósitos de IgA en cortes histológicos de pacientes con NASH y niveles séricos de IgA encuentran elevados en 25% de los casos.
- Dislipidemia (usualmente triglicéridos) en aproximadamente 20 a 25% de los casos.
- Anticuerpos antinucleares en cerca de un tercio de los pacientes.
- Índices del metabolismo de hierro anormales (comúnmente aunque no de forma generalizada indican hemocromatosis).

Cuadro II. Características clínicas y demográficas de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

Autor	N	Edad (años)	Femenino (%)	Diabetes (%)	Obesidad (%)	Hiperlipidemia (%)
Ludwig (3)	20	54	65	50	90	67
Diehl (20)	39	52	81	55	71	20
Lee (7)	49	53	78	51	69	NR*
Powell (6)	42	49	83	36	95	81
Bacon (8)	33	47	42	21	39	21
Matteoni (4)	132	53	53	33	70	92
Angulo (21)	144	51	67	28	60	27
Ruhl (11)	5724	39	32	6	15	NR*
Marchesini(22)	304	41	55	91	78	76

*No reportado

Cuadro III. Comparación de pacientes con pruebas de función hepática normales y anormales y el grado histológico de la esteatohepatitis no alcohólica, modificado de García-Monzón et al.

Grado histológico	Pruebas de función hepática normales	Pruebas de función hepática anormales
Esteatohepatitis no alcohólica grave	46%	54%
Esteatohepatitis no alcohólica moderada	47%	53%
Esteatosis aislada	40%	60%
Normal	75%	24%

Cuadro IV. Variables asociadas con el grado histológico de la esteatohepatitis no alcohólica en población pediátrica, modificado de Schwimmer et al.

Grado histológico	Variable asociada
Esteatosis	QUICKI Edad Raza
Inflamación portal	ALT Insulina
Fibrosis perisinusoidal	AST Insulina de ayuno Valor Z del IMC
Fibrosis portal	Dolor hipocondrio derecho HOMA-IR

QUICKI: índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina, ALT: alanino aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, IMC: índice de masa corporal, HOMA-IR: modelo de evaluación homeostático de resistencia a la insulina.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica típicamente se ha enfocado en el manejo de las condiciones asociadas tales como obesidad, diabetes mellitus y dislipidemia (Figura 1).

La reducción de peso ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina,³¹ por lo que la esteatohepatitis no alcohólica puede mostrar mejoría con un programa de reducción de peso. Existen diversos estudios³²⁻⁴³ donde se demuestran los resultados del control del peso por medio de la dieta. Hasta este momento se ha demostrado que el control dietético ha mejorado las variables bioquímicas de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, aunque no en todos los casos se pudo corroborar si esta mejora bioquímica se acompañaba de cambios morfológicos demostrados por biopsia. Los cambios histológicos son más evidentes después de una

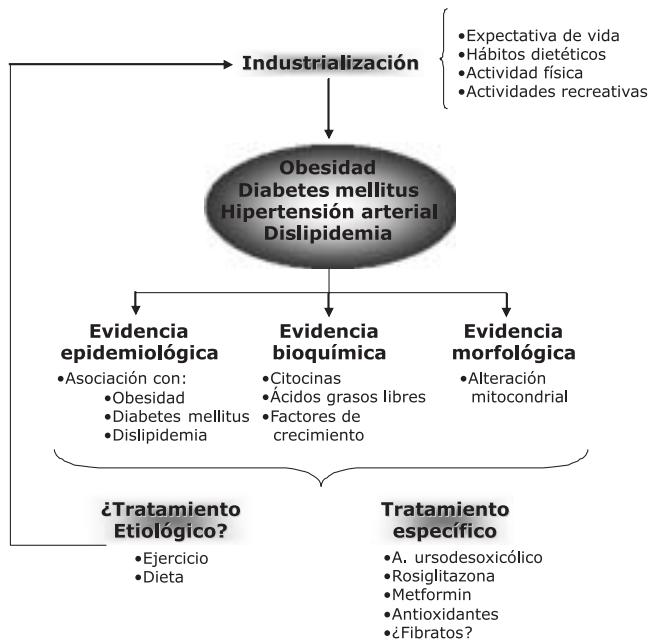


Figura 1. Los efectos de la industrialización han permitido el desarrollo de obesidad y enfermedades asociadas, las cuales se consideran factores de riesgo para el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica. Existe evidencia tanto epidemiológica, bioquímica y morfológica acerca de la influencia de la obesidad en el desarrollo de la enfermedad, sin embargo la mejor estrategia de tratamiento parece ser la eliminación de los efectos de la industrialización, en especial el ejercicio y la actividad, hasta el momento actual la terapia farmacológica muestra resultados limitados.

disminución de 11 a 20 kg de peso durante un año,³³ es notable que en casos de disminución de peso de forma abrupta puede existir disminución del daño morfológico documentado por histología sin que muestre una mejoría en marcadores bioquímicos.³⁵ Sin embargo, se requiere al menos una disminución de 10% del peso corporal para conseguir modificaciones en las variables bioquímicas.³⁶ Actualmente se considera que la pérdida gradual de peso es el primer paso (y uno de los más útiles) en el manejo de los pacientes con esteatosis no complicada,^{44,45} se debe tener especial consideración en torno a la disminución gradual de peso, porque hasta una quinta parte de los pacientes, particularmente aquellos con reducción de peso pronunciada y acelerada, desarrollan fibrosis o inflamación portal.⁴³ Esta respuesta paradójica puede ser causada por un incremento en los niveles circulantes de ácidos grasos libres derivados de la movilización del tejido adiposo, esto puede incrementar sus niveles intrahepáticos lo que favorece el estrés oxidativo, peroxidación de lípidos e inducción de citocinas; que en conjunto empeoran el daño hepático.⁴⁴ Por lo anterior se recomienda que el objetivo inicial del control del peso sea

una pérdida de 10% en un periodo de seis meses, lo cual se consigue con pérdida aproximada de 450-900 grs por semana.⁴⁶

En el caso de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, diabetes mellitus y/o dislipidemia, la primera medida terapéutica es el adecuado control del peso. El control adecuado de la glucemia y los lípidos no siempre se acompaña de mejoría en la condición hepática. Aquellos pacientes con esteatohepatitis no alcohólica pero sin otras enfermedades concomitantes, se debe hacer mayor énfasis en el cambio de los componentes de la dieta y no así en la disminución de la ingesta calórica, además de favorecer la actividad física. Al parecer estos pacientes son candidatos a la terapia farmacológica.⁴⁴

El uso de agentes sensibilizadores a la acción de la insulina es una de las estrategias que fisiopatológicamente parece ser más eficaz. El uso de tiazolidinedionas en estudios pilotos de un año de duración muestra resultados positivos con una adecuada tolerancia al tratamiento. Otro de los sensibilizadores de la insulina es el metformin, el cual ha ocasionado disminución de la hepatomegalia y el grado de esteatosis, así como normalización de los niveles de aminotransferasas.^{47,48}

El uso de diversos antioxidantes ha mostrado cierta utilidad en el manejo de la esteatohepatitis no alcohólica, dentro de este grupo de fármacos se incluyen: la vitamina E, vitamina C, betaina, N-acetilcisteína, y depleción de hierro.⁴⁴

El uso de agentes hipolipemiantes (como el clofibrato que disminuye el contenido de triglicéridos hepáticos que se induce por el consumo de alcohol) ha mostrado resultados contradictorios en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.⁴⁹

El uso de ácido ursodesoxicólico muestra mejoría significativa en las aminotransferasas cuando se utiliza por períodos de al menos 12 meses,⁴⁹ incluso esta mejoría bioquímica sigue siendo importante cuando se compara con pacientes tratados únicamente con dieta. Recientemente se ha reportado que con el uso a mediano plazo de ácido ursodesoxicólico, puede observarse mejoría bioquímica y del grado de esteatosis medido por ultrasonido, incluso cuando se compara con pacientes que recibieron manejo dietético.³⁷

Conclusión

Se requiere un conocimiento más preciso de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la esteatohepatitis no alcohólica que permiten plantear estrategias de tratamiento eficaces, sin embargo la prevención de las enfermedades relacionadas con la obesidad parece ser la medida más efectiva para evitar una oleada de pacientes con gran potencial de desarrollar cirrosis hepática.

Referencias

1. Tate DF, Jackvony EH, Wing RR. Effects of Internet behavioral counseling on weight loss in adults at risk for type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2003;289(14):1833-6.
2. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003;289(14):1785-91.
3. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289(1):76-9.
4. Méndez-Sánchez N, Sánchez-Castillo CP, Villar AR, et al. Relación entre sobre peso y obesidad con mortalidad por cirrosis hepática en México. *Rev Gastr Mex* 2003;68(Supl 3):176.
5. Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001;161(13):1581-6.
6. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346(16):1221-31.
7. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7):434-8.
8. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124(1):71-9.
9. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122(6):1649-57.
10. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21(1):17-26.
11. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1513-7.
12. Nakao K, Nakata K, Ohtsubo N, et al. Association between nonalcoholic fatty liver, markers of obesity, and serum leptin level in young adults. *Am J Gastroenterol* 2002;97(7):1796-801.
13. Ratziu 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.
14. Musso G, Gambino R, De Micheli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37(4):909-16.
15. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107(4):1103-9.
16. Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2534-40.
17. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
18. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. 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(7):3023-8.
19. Busetto L, Tregnaghi A, De Marchi F, et al. Liver volume and

- visceral obesity in women with hepatic steatosis undergoing gastric banding. *Obes Res* 2002;10(5):408-11.
20. **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.
 21. **Yang SQ, Lin HZ, Mandal AK, Huang J, Diehl AM.** Disrupted signaling and inhibited regeneration in obese mice with fatty livers: implications for nonalcoholic fatty liver disease pathophysiology. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):694-706.
 22. **Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al.** Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120(5):1183-92.
 23. **Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM.** Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(6):2557-62.
 24. **Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M.** [An update on non-alcoholic fatty liver disease]. *Rev Invest Clin* 2004;56(1):72-82 (en español).
 25. **Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH.** Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37(5):1202-19.
 26. **Méndez-Sánchez N, Motola-Kuba D, Bahena-Aponte J, Chávez-Tapia N, Pichardo-Bahena R, Uribe M.** Hypertransaminasemia and severe hepatic steatosis without inflammation. A case report. *Ann Hepatol* 2003;2(4):183-5.
 27. **Skelly MM, James PD, Ryder SD.** Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001;35(2):195-9.
 28. **García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, et al.** Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33(5):716-24.
 29. **Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE.** Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003;143(4):500-5.
 30. **Longo R, Ricci C, Masutti F, et al.** Fatty infiltration of the liver. Quantification by 1H localized magnetic resonance spectroscopy and comparison with computed tomography. *Invest Radiol* 1993;28(4):297-302.
 31. **Jones NL, Killian KJ.** Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med* 2000;343(9):632-41.
 32. **Drenick EJ, Simmons F, Murphy JF.** Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small-bowel bypass. *N Engl J Med* 1970;282(15):829-34.
 33. **Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L.** Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. *Acta Med Scand* 1986;220(1):83-8.
 34. **Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P.** Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12(2):224-9.
 35. **Rozental P, Biava C, Spencer H, Zimmerman HJ.** Liver morphology and function tests in obesity and during total starvation. *Am J Dig Dis* 1967;12(2):198-208.
 36. **Palmer M, Schaffner F.** Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990;99(5):1408-13.
 37. **Méndez-Sánchez N, González V, Pichardo-Bahena R, Uribe M.** Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2002;36:412A.
 38. **Keeffe EB, Adesman PW, Stenzel P, Palmer RM.** Steatosis and cirrhosis in an obese diabetic. Resolution of fatty liver by fasting. *Dig Dis Sci* 1987;32(4):441-5.
 39. **Saksena S, Johnson J, Ouiff SP, Elias E.** Diet and exercise: important first steps in therapy of NASH. *Hepatology* 1999;30:436A.
 40. **Vajro P, Fontanelli A, Perna C, Orso G, Tudesco M, De Vincenzo A.** Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994;125:239-41.
 41. **Guma G, Viola L, Thomé M, Galdame O, Alvarez E.** Ursodesoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997;26:387A.
 42. **Obinata K, Maruyama T, Hayashi M, Watanabe T, Nittono H.** Effect of taurine on the fatty liver of children with simple obesity. *Adv Exp Med Biol* 1996;403:607-13.
 43. **Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al.** Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27(1):103-7.
 44. **Angulo P.** Current best treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(5):611-23.
 45. **Angulo P.** Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2002;1:12-9.
 46. Executive Summary of the Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Arch Intern Med* 1998;158(17):1855-67.
 47. **Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM.** Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000;6(9):998-1003.
 48. **Nairs S, Diehl AM, Perrillo R.** Metformin in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): efficacy and safety: a preliminary report. *Gastroenterology* 2002;122:4.
 49. **Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al.** Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23(6):1464-7.