

ARTÍCULO ORIGINAL

Frecuencia del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiado en la Ciudad de Veracruz

Dr. Federico Roesch-Dietlen,* Dra. Alicia Dorantes-Cuéllar,* Dra. María Graciela Carrillo-Toledo,* Dra. Cristina Martínez-Sibaja,** Dra. Sonia Rojas-Carrera,*** QC. Sashenka Bonilla-Rojas,* Mtra. Virginia Uchino-Higueras,* Mtra. Teresa Lagunas,*** Dr. Miguel Ángel Carrasco-Arróniz,**** Dra. Bertha Soler-Leal,**** Dr. Johnatan (Jonathan) León-Valdivieso,**** Dra. Silvia Cid-Juárez,**** Dr. José Ángel Martínez****

* Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas de la Universidad Veracruzana. ** Módulo de Estudios y Servicios de la Universidad Veracruzana. *** Unidad de Medicina Familiar No. 68 del Instituto Mexicano del Seguro Social. **** Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana. Correspondencia: Dr. Federico Roesch-Dietlen. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas de la Universidad Veracruzana. Iturbide SN., Col. Flores Magón. C.P. 91700, Veracruz, Ver. Tel. y fax: (229)932-2292. Correo electrónico: federicoroesch@uv.com

Recibido para publicación: 6 de junio de 2006.

Aceptado para publicación: 25 de octubre de 2006.

RESUMEN Introducción: el hígado graso no alcohólico (HGNA) es una enfermedad frecuente, que ocurre en individuos que no tienen un consumo significativo de alcohol (menor de 28 unidades de etanol/semana), principalmente en pacientes con obesidad, diabetes mellitus e hiperlipidemia, considerándose actualmente como la manifestación hepática del síndrome metabólico. En países desarrollados su frecuencia se estima entre 10 y 24% de la población general, pero puede alcanzar cifras hasta de 74% en pacientes con índice de masa corporal (IMC) arriba de 30 kg/m², así como diabéticos tipo 2. En México existen sólo reportes aislados de su frecuencia, que alcanza cifras de 7.1% en población general y de 18.5% en diabéticos. **Objetivo:** conocer la frecuencia, así como las características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas del HGNA en un grupo de sujetos estudiados en la Ciudad de Veracruz. **Material y métodos:** se estudiaron 337 sujetos, los cuales fueron divididos en cuatro grupos: peso normal, sobrepeso, obesos y diabéticos tipo 2, habiéndose descartado aquellos que refirieron antecedentes de hepatitis o consumo de bebidas alcohólicas. En ellos se realizó una encuesta para determinar: edad, género, existencia de síntomas o signos de enfermedad hepática y a todos se les realizaron estudios de laboratorio que incluyeron: glucemia, perfil de lípidos, transaminasas, proteínas totales y fosfatasa alcalina. En los casos que mostraron elevación de las transaminasas, se realizó ultrasonido (USG) abdominal superior y biopsia hepática a quienes lo aceptaron. **Resultados:** se identificaron 53 casos (15.72%) con características de HGNA. La frecuencia en los sujetos de peso normal y sobrepeso, osciló entre 7.14% y

SUMMARY Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease is a very common disease that is being described principally in obese, diabetic and hiperlipidemic patients without significant alcohol consumption (less than 28 ethanol Units per week). Nowadays it is considered as the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. The frequency of Non Alcoholic Sreatohepatic (NASH) is 30 to 35% in general population, but it reaches to 70% in patients whose Body Mass Index (BMI) is above 30 kg/m² as it occurs with diabetic patients. In Mexico there are only isolated reports about it's frequency, nearly 7.1% in general population and 18.5% in diabetic patients. **Objective:** To know the frequency of the Nonalcoholic fatty liver disease in patients who receive medical attention at the city of Veracruz. **Material and methods:** We studied 337 patients, who were divided into 4 groups: Normal Weight, Overweight, Obese and Diabetes type 2 patients. The individuals who reported previous hepatitis and alcohol consumption were excluded. All patients made a test in order to determinate: age, gender, presence of hepatic stigmata and complaints. Laboratory tests were done to all patients including: Blood glucose, seric lipids, transaminases, proteins and alkaline phosphatase. In those cases with impairment in transaminases results, it was done upper abdominal ultrasound (USG) and hepatic biopsy, in patients who accepted. **Results:** We identified 53 cases (15.72%) with characteristics of Nonalcoholic fatty liver disease. The frequency in patient with normal weight and overweight was 7.14% to 7.76%, while

7.76%, mientras que en los Obesos esta cifra se duplicó a 14.15% y en los pacientes con diabetes alcanzó cifras de 28.0%. El 73.58% de los pacientes con esta entidad fueron mujeres y 26.41% hombres. La edad promedio de todo el grupo fue de 48.11 años, similar a la de los sujetos de peso normal y los obesos; en los pacientes con sobrepeso fue de 61.5 años y en los diabéticos de 56.42. Existieron diferencias significativas en los parámetros de glucosa, colesterol, lípidos totales y transaminasas en los grupos de obesidad y diabetes mellitus comparada con el grupo de pacientes control y con sobrepeso. En nuestro estudio el USG no mostró sensibilidad y especificidad para detectar HGNA. **Discusión:** los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran una menor frecuencia de HGNA que lo publicado a nivel mundial; sin embargo, fue más elevada en la población de diabéticos que lo encontrado por Bernal, en Hidalgo, México. La cifras de transaminasas se encontraron elevadas en pacientes con síndrome metabólico y con HGNA. Es de gran importancia tener presente la posibilidad de esta enfermedad en la población que presenta síndrome metabólico, para evitar la progresión a la cirrosis y a hepatocarcinoma.

Palabras clave: hígado graso no alcohólico, frecuencia, epidemiología.

INTRODUCCIÓN

Se define al hígado graso no alcohólico (HGNA) como la acumulación de grasa macrovesicular en el hígado que excede 5 a 10% del peso del mismo.¹ La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una entidad que abarca un espectro de alteraciones que va desde la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis) e inflamación hepática (esteatohepatitis), hasta fibrosis e incluso cirrosis, con todo y las complicaciones a que esto lleva, como hipertensión portal y carcinoma hepatocelular.^{1,2}

Los hallazgos histológicos en el HGNA son indistinguibles de los que se observan en la esteatohepatitis alcohólica, por lo cual se ha aceptado que para su diagnóstico se requiere que los pacientes no ingieran bebidas alcohólicas o bien no ingieran más de 28 unidades de etanol a la semana.³

Es muy común en la población general y es probablemente la afección hepática más frecuente, pudiendo afectar a personas de cualquier edad y grupo étnico.⁴ Afecta entre 10 y 24% de la población general, porcentaje que aumenta hasta 58 a 74% en personas obesas.⁴⁻⁶ La pre-

in obese subjects it was 14.15% and 28% in diabetic patients; 73.58% of all patients were female and the other 28.41% were males. The average age of the group was 48.11 years, it was similar the specific age of the normal weight and obese patients, in overweight patients was 61.5 years and the average age in diabetics was 56.42 years. There were significant differences in the results of blood glucose level, glycosilated hemoglobin, cholesterol, seric lipid values and aminotransferases in obese and diabetic patients compared with normal subjects and overweight patients in our study, the USG did not show sensibility and specificity to detect Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Discussion:** The results of this study show a lower frequency compared with the rest of the world, however it was higher in diabetic population than the frequency published by Bernal in Hidalgo, Mexico. The aminotransferases level resulted elevated in all patients with metabolic syndrome and NAFLD so we consider that elevated aminotransferases levels is the best predictor to suspect the presence of NAFLD. That is why it's very important to consider the possibility to avoid the progression to cirrhosis and hepatocarcinoma.

Key words: Nonalcoholic fatty liver, frequency, epidemiology.

valencia en niños es de 2.6% aumentando hasta 22 a 53% en niños obesos.⁷ En un estudio poblacional realizado recientemente en los Estados Unidos de América se observó que 34% de la población adulta general tiene una acumulación excesiva de grasa en el hígado no relacionada con el abuso en el consumo de alcohol.^{8,9} En Italia, un estudio reciente encontró que 20% de la población adulta sufre de EHNA.¹⁰ Utilizando ultrasonografía, Jimba encontró una prevalencia de EHNA de 29% en población japonesa adulta sana.¹¹

En México la prevalencia de HGNA no está bien determinada, existen series que reportan 10.3%, pero la prevalencia nacional de obesidad es de 60%, de diabetes tipo 2 es cercana a 9%, y de este grupo, 75% tiene sobrepeso y obesidad. La prevalencia de síndrome metabólico de acuerdo con los criterios usados es de 13.6 a 26.6% y de este grupo 90% presentan obesidad, lo cual pareciera hacer mayor la prevalencia de esta entidad.¹²⁻¹⁵

Es la causa más común de alteración asintomática de pruebas funcionales hepáticas. En términos generales, 65 a 83% de los casos de HGNA se presentan en pacientes del género femenino, reportándose como el paciente

típico una mujer de edad mediana en la mayor parte de las series publicadas.¹⁶

En la mayoría de las ocasiones suele ser detectada en pacientes que se presentan por algún otro problema médico como hipertensión, enfermedad coronaria, obesidad, hipotiroidismo o colelitiasis.

Las molestias más comúnmente referidas por los pacientes son fatiga, malestar, dolor vago en hipocondrio derecho y hepatomegalia. El hallazgo más común en el examen físico es hepatomegalia no dolorosa y con menos frecuencia, esplenomegalia o estigmas de insuficiencia hepática crónica e hipertensión portal.¹⁷

La alteración que se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con HGNA es la elevación de los niveles de transaminasas, en un rango de 2 a 3 veces su valor normal y con un nivel mayor de ALT que de AST. Otra de las anormalidades que se encuentra en los resultados de laboratorio es la elevación de los niveles de fosfatasa alcalina. Generalmente los niveles de albúmina y tiempos de coagulación se encuentran elevados cuando el paciente presenta complicaciones como son cirrosis e hipertensión portal.^{18,19} En un 65% de los pacientes se observa elevación de los niveles de ferritina y en la saturación de transferrina.²⁰

Debido a que las diferencias bioquímicas e histológicas entre el HGNA y la esteatohepatitis relacionada con alcohol son prácticamente nulas, se han empezado a utilizar algunos marcadores que ayuden a discernir entre estas dos entidades etiológicamente diferentes. Estos marcadores incluyen la transferrina desialilada, y la isoenzima mitocondrial de la ALT.²¹

Los estudios de imagen no son concluyentes para el diagnóstico de HGNA. Sin embargo, por ultrasonido (USG), tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM) pueden detectarse cambios moderados a graves en la grasa hepática, que se traduce en un aumento de la ecogenicidad del hígado en el USG en comparación con la menor ecogenicidad del bazo y de la corteza suprarrenal. En la TAC no contrastada es hipodenso y aparece más oscuro comparándolo con el bazo, los vasos sanguíneos dan la apariencia de ser relativamente más brillantes. La sensibilidad y especificidad del USG para establecer el diagnóstico disminuye en relación directamente proporcional con el incremento del IMC y variando de 49 a 100% y de 75 a 95%, respectivamente.^{22,23}

El diagnóstico idealmente debe ser confirmado mediante la realización de biopsia hepática, la cual continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico del HGNA. Los hallazgos histológicos característicos de la

EHNA son: esteatosis, degeneración balonoide de los hepatocitos e inflamación lobular parenquimatosa. Algunos otros componentes que suelen identificarse, pero que no son necesarios para el diagnóstico de EHNA son: fibrosis perisinusoidal y pericelular en zona 3, núcleos glucogenados en zona 1, lipogranulomas pequeños y cuerpos acidófilos, cuerpos hialinos de Mallory, acumulación de hierro en células periportales o sinusoidales y megamitocondrias.^{24,25}

Recientemente se ha propuesto que basta con encontrar elevadas las transaminasas o el hallazgo de alteraciones ultrasonográficas en una paciente con síndrome metabólico, para considerar la probabilidad de HGNA, la cual se confirmará con la respuesta favorable ante un tratamiento de prueba, destinado a revertir las alteraciones del síndrome metabólico, sin tener que emplear rutinariamente la confirmación histológica.²⁶

En la ciudad existe una alta incidencia de obesidad y diabetes, en los cuales desconocemos la frecuencia de HGNA, por lo que se consideró de gran importancia la realización del presente estudio.

OBJETIVO

Establecer la frecuencia de HGNA en tres grupos de pacientes con síndrome metabólico que asistieron a la Consulta de la Unidad de Medicina Familiar No. 68, comparándolos con un grupo control de sujetos sanos.

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y comparativo. Para el análisis de los resultados se emplearon medidas de tendencia central.

MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética y a los pacientes se les informó y aceptaron su participación mediante el consentimiento informado.

Con base en los resultados, se procedió a clasificar a los sujetos en cuatro grupos: El Grupo A correspondió a sujetos con peso normal; Grupo B, pacientes con sobrepeso; Grupo C, pacientes obesos y Grupo D pacientes con diabetes mellitus.

En cada caso se aplicó una encuesta, diseñada para conocer: edad y género. En forma intencionada se interrogó la existencia de astenia, adinamia y dolor en área hepática y a la exploración, la presencia de estigmas he-

CUADRO 1
CLASIFICACIÓN DE PACIENTES BASADA EN
CRITERIOS DE LA OMS

Peso normal:	IMC de 24.9 kg/m ² SC o menor
Sobrepeso:	IMC igual o mayor de 25 hasta 29.9 kg/m ² SC
Obesidad grado I:	IMC de 30 a 34.9 kg/m ² SC
Obesidad grado II:	IMC de 35 a 39.9 kg/m ² SC
Obesidad grado III:	IMC igual o mayor a 40 kg/m ² SC

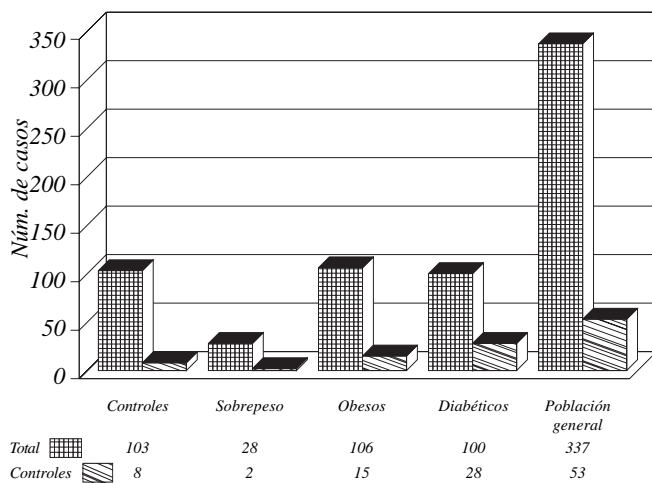


Figura 1. Frecuencia de HGNA en cada grupo de población estudiado. Se observa que los grupos más afectados por el HGNA corresponden a la población con diabetes mellitus y con obesidad.

páticos (ictericia, atrofia muscular, ginecomastia, características del vello axilar y pubiano, telangiectasias, red venosa colateral, ascitis y edema), así como características del hígado a la palpación, sobre todo su tamaño, consistencia y presencia de nódulos palpables en su superficie. Se determinaron las medidas antropométricas: peso, estatura, masa corporal y perímetro abdominal a nivel de la cintura.

A todos se les efectuaron los siguientes estudios de laboratorio: glucosa, perfil de lípidos, transaminasas, proteínas totales, fosfatasa alcalina. Aquellos sujetos que tuvieron alteración en las enzimas hepáticas, se les efectuó además marcadores virales para hepatitis B y C, ultrasonido convencional y a la mayoría biopsia hepática.

Los criterios de exclusión del protocolo fueron los siguientes: sujetos menores de 17 años y aquéllos que reportaron consumo de bebidas alcohólicas por arriba

de 28 unidades de etanol por semana y aquéllos que reportaron antecedentes personales de hepatitis viral o en quienes se detectó antígeno de superficie del virus B y/o anticuerpo del virus de la hepatitis C.

La definición operacional para clasificar a los pacientes en los diferentes grupos fue tomado de los Criterios de la Organización Mundial de la Salud, con base en el peso y el área de superficie corporal (SC) y calculando el índice de masa corporal (IMC) (*Cuadro 1*).

RESULTADOS

Los resultados se muestran en las *figuras 1-3* y en el *cuadro 2*. En total se estudiaron 337 sujetos, de los cuales 103 fueron sujetos con peso normal (Grupo A), 28 tenían sobrepeso (Grupo B), 106 fueron obesos (Grupo

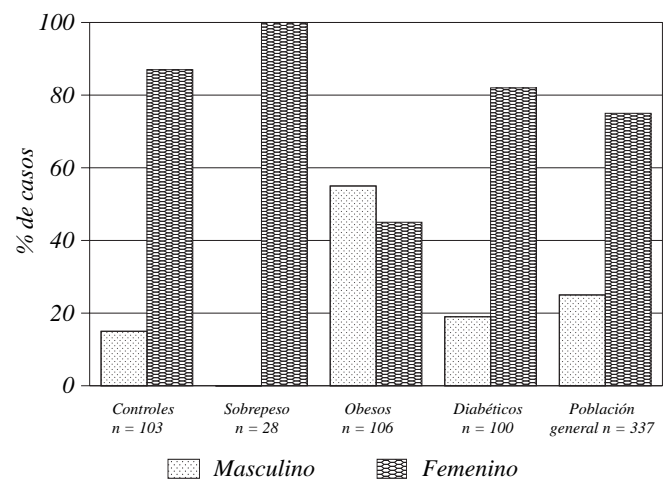


Figura 2. Frecuencia de EHNA por género.

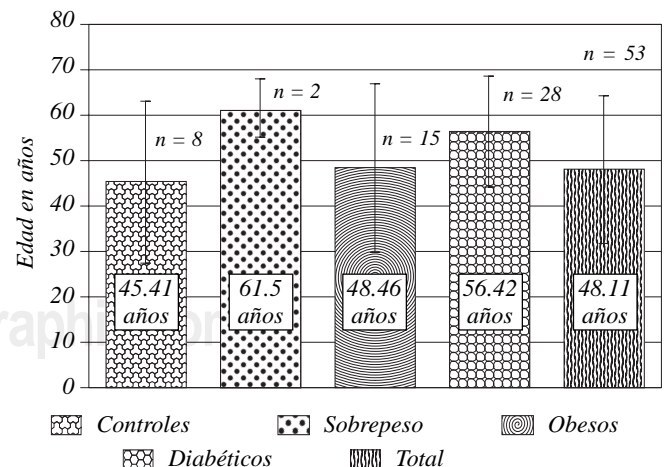


Figura 3. Promedio de edad en pacientes con HGNA en distintos grupos estudiados.

C) y 100 fueron diabéticos (Grupo D), de todo el grupo, se identificaron 53 casos (15.72%) que tuvieron elevación de las cifras de transaminasas y alteraciones características de infiltración grasa en el hígado por ultrasonido. La corroboración del HGNA se realizó en 35 pacientes, a los cuales se ha efectuado biopsia de hígado por punción con aguja fina y en la mayoría realizada durante la realización de colecistectomía por vía laparoscópica en los grupos de obesos y con diabetes mellitus. A los 18 pacientes restantes, sujetos con peso normal y con sobrepeso, no se les efectuó el procedimiento, por no haber aceptado su realización.

Frecuencia

De los 337 pacientes, se encontraron 53 casos (15.72%) con características de HGNA. En el Grupo A, se encontraron ocho casos (7.76%); en el Grupo B, dos pacientes (7.14%); en el Grupo C, 15 pacientes (14.15%) y en el Grupo D, 28 pacientes (28.0%) (*Figura 1*).

Género

De los 337 pacientes, 238 casos correspondieron al género femenino (70.62%), y 99 al masculino (29.37%). En los 53 casos de EHNA, 39 casos co-

rrespondieron a mujeres (73.58%) y 14 fueron hombres (26.41%).

Del grupo A, de los ocho pacientes con HGNA, siete fueron mujeres (87.5 %) y un hombre (12.5%). En el grupo B, que correspondió a dos pacientes, 100% fueron mujeres. En el grupo C, de los 15 pacientes, fueron masculinos ocho casos (53.33%) y femeninos siete casos (46.67 %) y en el grupo D, integrado por 28 casos, 23 casos fueron mujeres (82.14%) y cinco hombres (17.86%), como se apreciaba en la *figura 2*.

Edad

La edad promedio de los cuatro grupos estudiados fue de 48.11 años con una desviación estándar ± 16.1 . En el Grupo A, fue de 45.41 ± 17.8 . En el Grupo B fue de 61.5 ± 6.32 . En el Grupo C fue de 48.46 ± 18.32 y en el Grupo D la edad promedio fue de 56.42 ± 12.24 años.

EXÁMENES DE LABORATORIO

Los resultados de los exámenes practicados que incluyeron: glucosa, colesterol, triglicéridos, colesterol HDL, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, proteínas totales y fosfatasa alcalina se encuentran expresados en el *cuadro 2*.

CUADRO 2
RESULTADOS DE LOS EXÁMENES DE LABORATORIO POR GRUPO DE ESTUDIO

Parámetro	Grupo A n = 103	Grupo B n = 28	Grupo C n = 106	Grupo D n = 100
Glucosa mg/dL	100.7 \pm 14.9	106 \pm 16.97	117.6 \pm 39.4	124.5 \pm 50.2
Colesterol mg/dL	189.5 \pm 24.7	201.0 \pm 41.1	211 \pm 57.7	221.3 \pm 38.9
Triglicéridos mg/dL	179.5 \pm 53.3	220.4 \pm 58.7	278 \pm 21.0	311 \pm 38.9
Colesterol HDL mg/dL	54.2 \pm 20.8	55.6 \pm 28.4	60.5 \pm 36.6	95.0 \pm 23.6
Aspartato aminotransferasa U/L	57.2 \pm 53.87	47.8 \pm 30.1	28.0 \pm 12.7	80 \pm 52.3
Alanina aminotransferasa U/L	65.3 \pm 42.57	54.3 \pm 18.2	44.5 \pm 33.23	96.5 \pm 26.1
Proteínas totales g/dL	7 \pm 0.5	6.6 \pm 0.1	7.2 \pm 0.5	7.5 \pm 0.4
Fosfatasa alcalina U/L	108.1 \pm 40.3	96.4 \pm 44.8	196 \pm 76.3	101 \pm 32.5

ULTRASONIDO

En los 53 casos que revelaron elevación de las cifras de transaminasas se realizó estudio de ultrasonido en el abdomen superior, en el cual se valoró el tamaño de la glándula hepática, su morfología, ecogenicidad, características de la vascularidad hepática y la existencia de alteraciones sugestivas de cirrosis hepática. De los 53 pacientes, el radiólogo consideró que existía aumento discreto del tamaño de la glándula en seis pacientes (11.32%), uno correspondió al Grupo A (3.33%) y los cinco restantes al Grupo B (14.28%). En 35 casos (66.04%) aumento de la ecogenicidad, que calificó como probable hígado graso y sólo en uno de los casos (1.89%) existían datos ultrasonográficos de cirrosis hepática, el cual correspondió a un paciente del Grupo B ($p = 0.12$). En los 11 pacientes restantes (20.75%) el hígado fue considerado como normal.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El hígado graso no alcohólico (HGNA), descrito inicialmente en el año de 1980, es una enfermedad emergente, asociada a alteraciones metabólicas tales como: obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemias, la cual puede progresar a la cirrosis y sus complicaciones.

Puede afectar de 30 a 35% de la población general de acuerdo con lo reportado en diversos países y en personas obesas se incrementa entre 55 y 70% en aquéllos con índice de masa corporal (IMC) arriba de 30 kg/m².

En México, son pocos los estudios que se han realizado para conocer su frecuencia, la cual se estima de 10.3 casos por 100 habitantes en población general y de 18.5 en población diabética.

En el presente estudio, realizado en cuatro grupos diferentes de población, se encontró la existencia de alteraciones enzimáticas e imagen ultrasonográfica sugestiva de hígado graso no alcohólico en 6.8% de la población aparentemente sana, que es inferior a lo reportado en la literatura nacional y mundial. En nuestra población de pacientes con sobrepeso, la frecuencia fue de 7.14%, muy similar a la de los sujetos normales. En la población de obesos, la frecuencia se elevó hasta 14.16% y en la población con diabetes mellitus tipo 2, se incrementó a 30.0%, que la sitúa debajo de lo reportado por autores extranjeros y por arriba de lo reportado en nuestro país.

La edad de presentación predominante fue entre los 45 y 70 años y el predominio por el sexo femenino fue

consistente en los cuatro grupos, con una proporción de 2.9:1 en relación con el masculino.

En nuestra serie, el mejor predictor de HGNA fue la elevación de las aminotransferasas y existieron diferencias en los parámetros de glucemia, hemoglobina glicosilada, colesterol y triglicéridos entre los grupos de sujetos controles y con sobrepeso, en los cuales las cifras fueron prácticamente normales, en comparación con los que tenían obesidad y diabetes mellitus en los que estaban significativamente más elevadas.

El ultrasonido, aunque reveló en algunos casos discreto aumento de la glándula y ecogenicidad de la misma, no tuvo gran sensibilidad y especificidad para diagnosticar HGNA.

Nuestros hallazgos establecen la frecuencia de esta entidad clínica en la ciudad y la necesidad de realizar la detección temprana del HGNA, para su manejo oportuno y evitar la progresión a la cirrosis y sus complicaciones, así como la comorbilidad del síndrome metabólico.

REFERENCIAS

1. Neuschwander BA, Caldwell S. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
2. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002; 123: 1702-4.
3. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *New England J Med* 2002; 346: 1221-31.
4. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Neuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-95.
5. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-23.
6. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbis R, Neuremberg P, Horton JD, Cohen JE. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-91.
7. Luyckx FH, Desai CC, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after Gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 222-6.
8. Fletcher LM, Kwok-Gain I, Powell EE, et al. Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis. *Hepatology* 1999; 13: 455-9.
9. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
10. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionisio nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42(1): 44-52.
11. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wuakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adult. *Diabetic Med* 2005.
12. Bernal Reyes R, Saenz Labra A, Bernardo Escudero R. Prevalence of non-alcoholic steatohepatitis. Comparative study with diabetic patients. *Rev Gastroenterol Mex* 2000; 65(2): 586-92.
13. Fernald LC, Gutierrez JP, Neufeld LM, Olaiz G, Bertozzi SM, Miettus SM, Gertler PJ. High prevalence of obesity among the poor in Mexico. *JAMA* 2004; 291(21): 2544-55.

14. Aguilar SCA, Velázquez MO, Gómez PFJ, González CA, Esqueda AL, Molina CV, Rull RJA, Tapia CR. Encuesta Nacional de Salud 2000 Group. Characteristics of patients with type 2 Diabetes in Mexico: Results from a large population-based nationwide survey. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2021-6.
15. Aguilar SCA, Rojas R, Gomez PFJ, Valles V, Rios TJM, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepulveda J. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004; 35(1): 75-81.
16. Brunt E. Pathologic spectrum of fatty liver disease. Liver disease in the 21st century: Clinico-pathologic correlates. *AASLD Postgraduate course* 2003: 65-74.
17. Ratziu V, Calvez SL, Messous D. Diagnostic value of the chemical markers (fibrotest) for the prediction of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2003; 40: 175-9.
18. Chavarria AS, López AJC, Uribe UNO, Herrera HM, González BJ. Relación entre el diagnóstico morfológico de EHNA y pruebas de función hepática en un grupo de pacientes con obesidad extrema. *Rev Invest Clin* 2005; 57(4): 505-12.
19. Wanless IR, Shiota K. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver disease: A four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. *Sem Liv Dis* 2004; 24: 99-106.
20. Angulo P, Keach JC, Bates KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2000; 31: 1356-62.
21. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70(1): 56-61.
22. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M. The utility of radiological imaging in nonalcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.
23. Keffe E. Curso de Postgrado de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. México, D.F.: 2005.
24. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behlig C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrel LD, Liu YC, Thompson MS, Unalp AA, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-19.
25. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Buckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T. LIDO Study Group. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1898-903.
26. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease. Is biopsy necessary? *Europ J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 539-43.