

Alteraciones hepáticas en el paciente con obesidad mórbida sometido a cirugía bariátrica

Fernando Gutiérrez-Cota,* José Manuel Avendaño-Reyes,* Jorge González-Altamirano,* María Elena Marín-Fragoso,** Alberto Aceves,*** Edgar Campos,*** Elías García-Flores,**** Ángel Ricardo Flores-Rendón,¹ Hiram Javier Jaramillo-Ramírez *

RESUMEN

Antecedentes: la esteatohepatitis no alcohólica es un padecimiento con alteraciones morfológicas semejantes a la esteatohepatitis alcohólica. Estos procesos son difíciles de distinguir histológicamente. La evolución a cirrosis es variable y lenta, con incremento en el riesgo de insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular.

Material y método: estudio transversal, observacional, multicéntrico, no aleatorizado, para investigar las alteraciones hepáticas en el paciente obeso mórbido con operación bariátrica. A todos los pacientes de cirugía bariátrica se les realizó biopsia hepática en tres hospitales de la ciudad de Mexicali. La muestra se tiñó con hematoxilina y eosina (HE), tricrómico de Masson, Perls y PAS para la evaluación de las alteraciones histopatológicas y fibrosis. Como sistema de evaluación histológica del grado de actividad y estadio de la esteatohepatitis no alcohólica se utilizó el esquema de Kleiner y Brunt modificado.

Resultados: se incluyeron 54 pacientes, 47% se clasificaron como esteatohepatitis no alcohólica definitiva para esteatohepatitis, 52% para esteatohepatitis no alcohólica definitiva para no esteatohepatitis y el caso restante no tuvo esteatosis. De los 25 casos con esteatohepatitis no alcohólica con esteatohepatitis, 4 eran E0, 11 en E1 a y b y 10 en E3. De los 28 casos con EHNA sin esteatohepatitis 18 no tuvieron fibrosis (E0), 5 exhibían E1, 3 E2, 1 E3 y 1 E4.

Conclusión: la esteatohepatitis no alcohólica es muy frecuente en los pacientes con obesidad mórbida (98%). La prevalencia en la población estudiada fue de 47%.

Palabras clave: esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis, biopsia hepática, cirugía bariátrica, obesidad mórbida.

ABSTRACT

Background: Non alcoholic steatohepatitis (NASH) is an entity with morphologic changes very similar to Alcoholic Steatohepatitis, and sometimes these pathological abnormalities can't be distinguished exclusively by histological bases. Progression to cirrhosis is slow and variable with increased risk of liver failure and hepatocellular carcinoma.

Materials and methods: This is a transversal, observational, multicentric, non-randomized trial aimed to study the hepatic findings in the morbidly obese patient who undergoes bariatric surgery. Liver biopsy was performed to all patients who had bariatric surgery in 3 Hospitals in Mexicali, Baja California. The sample was treated with hematoxylin and eosin stains, Masson's trichrome stain, Perls' Prussian blue stain and Periodic Acid Schiff stain for the evaluation of histological changes and fibrosis. A Kleiner and Brunt Schema modified was used as Histological Scoring System for grading and staging NAFLD.

Results: 54 patients were included, 47% were classified as "NAFLD definitely for steatohepatitis", 52% for "NAFLD definitely non-steatohepatitis" and the rest (2%) didn't present steatosis. Of the 25 cases with NAFLD with steatohepatitis, 4 were staged as E0, 11 staged as E1a and E1b, and 10 were staged as E3. Of the 28 cases with NAFLD without steatohepatitis, 18 didn't show fibrosis (E0) and 5 of them were classified as E1, 3 of them as E2, one as E3 and one as E4.

Conclusions: Non alcoholic fatty liver disease is a very common entity in the group of morbidly obese patients (98%) we studied. There is a high prevalence of Non Alcoholic Steatohepatitis and hepatic fibrosis among the group of study (47%).

Key words: Non alcoholic fatty liver disease, hepatic biopsy, bariatric surgery, morbid obesity.

* Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Mexicali, ISESALUD.

** Médico patólogo, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California.

*** Clínica de Obesidad, Hospital Almatér, Mexicali, BC.

**** Clínica de Obesidad, Hospital General de Mexicali, ISESALUD.

¹ Servicio de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital ISSSTE CALI, Mexicali, BC.

Correspondencia: Dr. Hiram Javier Jaramillo Ramírez. Calle del Hospital s/n. Mexicali 2103, Baja California. Correo electrónico: hiramjaramillo@yahoo.com.mx

Recibido: 21 agosto 2012. Aceptado: diciembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez-Cota F, Avendaño-Reyes JM, González-Altamirano J, Marín-Fragoso ME, Aceves A, y col. Alteraciones hepáticas en el paciente con obesidad mórbida sometido a cirugía bariátrica. Med Int Mex 2013;29(1):20-25.

La obesidad es un problema de salud emergente y de grandes repercusiones en México y en muchas otras partes del mundo. En las personas mayores de 20 años, la prevalencia de sobrepeso y obesidad (IMC ≥ 25) se ha incrementado de manera alarmante. En la actualidad, 71.9% de las mujeres y 66.7% de los hombres mexicanos tienen exceso de peso.¹

La prevalencia nacional de sobrepeso reportada en la Encuesta Nacional de Salud 2006 fue mayor en hombres (42.5%) que en mujeres (37.4%), mientras que la prevalencia de obesidad fue mayor en mujeres (34.5%) que en hombres (24.2%).¹ La obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 y las dislipidemias son padecimientos que con frecuencia coexisten asociados con la enfermedad del hígado graso no alcohólico. La asociación entre hígado graso no alcohólico y obesidad varía de 30 a 100%, con diabetes mellitus tipo 2 de 10 a 75% y con dislipidemia entre 20 y 92%. La esteatohepatitis se relaciona más sólidamente con los obesos y obesos mórbidos.²

Esteatohepatitis no alcohólica es una expresión que se utiliza para describir un padecimiento específico de pacientes no consumidores excesivos de alcohol pero con alteraciones morfológicas muy semejantes a las de la esteatohepatitis alcohólica; estos procesos patológicos, generalmente, no pueden distinguirse sólo con histología. Otros términos utilizados de manera infrecuente para describir este padecimiento son: hepatitis pseudoalcohólica, hepatitis similar a la alcohólica, hepatitis por hígado graso, esteatonecrosis y hepatitis diabética.^{3,4}

La biopsia hepática sigue siendo la mejor herramienta diagnóstica para confirmar el hígado graso no alcohólico, fibrosis y cirrosis; es el método más sensible y específico para proveer información pronóstica importante.⁴ También es útil para determinar el efecto del tratamiento médico.⁵

En la actualidad, el hígado graso no alcohólico se reconoce como la enfermedad hepática crónica más común en Estados Unidos y en muchas regiones del mundo y comprende un espectro de padecimientos clínico-patológicos que tienen en común a la esteatosis en ausencia del consumo de alcohol de una manera significativa.⁶ Por el momento, en México no existen trabajos que determinen la prevalencia e incidencia de la enfermedad ni los cambios histopatológicos y bioquímicos en la población mexicana.

En la bibliografía se documenta que la esteatohepatitis no alcohólica es un problema que va en aumento,

relacionado con las tendencias regionales de la diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y obesidad.⁷ Se ha visto un aumento de hasta seis veces en la prevalencia asociada con esta enfermedad en pacientes de raza hispana.⁸ La esteatohepatitis no alcohólica puede observarse en hombres, mujeres y niños. La evolución de la lesión a cirrosis es variable y con frecuencia lenta. Como otras formas de cirrosis tiene el riesgo de insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular.^{4,5}

En la esteatohepatitis no alcohólica el daño hepatocelular es generalmente más severo y, a veces, restringido a las áreas perivenulares. Los hepatocitos tienen degeneración balonoide y, ocasionalmente, cuerpos hialinos de Mallory.⁴ Los grados de esteatosis varían desde leve hasta acentuada. Los hepatocitos también exhiben megamitochondrias y apoptosis. En el infiltrado inflamatorio puede haber linfocitos y neutrófilos en grados variables. Los linfocitos son, principalmente, células T de fenotipo CD4 y CD8 y se encuentran en las áreas de esteatohepatitis y en los espacios porta. Los neutrófilos rodean o incluso infiltran a los hepatocitos balonoides o con cuerpos de Mallory. Los macrófagos y otras células sinusoidales también toman parte en el proceso. Las células de Kupffer pueden contener vacuolas de grasa y los macrófagos y las células endoteliales sinusoidales hierro. La existencia de grandes cantidades de hierro en los hepatocitos induce a investigar y excluir hemocromatosis hereditaria coexistente. Otro dato patológico que a veces existe es la reacción ductular biliar.

La fibrosis es una parte integral de la lesión en la esteatohepatitis. La forma más característica de fibrosis es pericelular. Unas bandas delgadas o gruesas de colágena rodean a los hepatocitos balonoides para formar una malla que se observa mejor con la tinción tricrómica. La localización corresponde a la del daño celular e inflamación. En la esteatohepatitis con estadio más avanzado, la fibrosis afecta a los espacios porta y se forman puentes de fibrosis y nódulos de regeneración con cirrosis. La fibrosis portal se observa, algunas veces, en ausencia del componente pericelular centrolobulillar, sobre todo en niños.^{3,4}

La esteatohepatitis no alcohólica la padecen hombres, mujeres y niños. En estos últimos, algunas veces se identifica un cuadro histológico de esteatosis, fibrosis portal, con o sin septos de fibrosis e infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos. La lesión histológica de esteatohepatitis no alcohólica generalmente no es tan severa

como la de la esteatohepatitis alcohólica. La abundancia de neutrófilos y cuerpos de Mallory debe hacer sospechar abuso de alcohol. La vacuolación glicogénica del núcleo es común en la esteatohepatitis no alcohólica.

La esteatohepatitis no alcohólica suele cursar con elevación de enzimas hepáticas, principalmente alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en igual proporción, así como hipertrigliceridemia. Puede existir hepatomegalia y características histológicas típicas de hepatitis alcohólica en ausencia de ingesta excesiva de alcohol o evidencia de hepatitis viral crónica B o C. Los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica son típicamente obesos, y hasta dos tercios tienen diabetes tipo 2.^{9,10,11}

En virtud de que la pérdida ponderal es el recurso más efectivo en el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones, se han diseñado diferentes estrategias para lograrlo: dieta, ejercicio y fármacos con resultados generalmente pobres.

Los objetivos de este estudio son: conocer las alteraciones de laboratorio más importantes, la frecuencia de alteraciones estructurales hepáticas a través de estudio histopatológico, la frecuencia de hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática y cirrosis hepática en los obesos mórbidos llevados a cirugía bariátrica en tres hospitales de la ciudad de Mexicali, Baja California.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, observacional, multicéntrico, no aleatorizado, para encontrar las alteraciones hepáticas en el paciente obeso mórbido llevado a cirugía bariátrica. Se incluyeron pacientes consecutivos operados en la Clínica de Obesidad del Hospital Almatér, Hospital General de Mexicali y Hospital General de Zona número 30 del Instituto Mexicano del Seguro Social, entre el 1 de junio y el 30 de diciembre de 2010, en la ciudad de Mexicali, BC. Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado y el estudio fue aprobado por los comités de ética correspondientes, apegados a la declaración de Helsinki.

Los criterios de inclusión fueron: individuos mayores de 18 años de edad, con cirugía bariátrica, de uno y otro sexo, con índice de masa corporal mayor de 40 kg/m², exámenes de coagulación dentro de parámetros normales.

Los criterios de exclusión fueron: no desear ingresar al protocolo, falta de firma del consentimiento informado, antecedentes de alcoholismo: ingesta diaria mayor de 30 g en hombres y mayor de 20 g en mujeres, toxicomanías activas, enfermedad psiquiátrica no tratada, antecedentes de: hepatopatía por alcohol, hepatopatía metabólica y de hepatopatía autoinmunitaria, consumo de fármacos hepatotóxicos relacionados con esteatohepatitis no alcohólica (amiodarona, maleato de perhexiline, nifedipino, diltiazem, estilbestrol y tamoxifeno), haber ingerido aspirina cinco días previos al evento quirúrgico, tiempos de coagulación anormales, tener el virus B o C de la hepatitis o trombocitopenia.

Criterios de eliminación: material de biopsia considerado inadecuado por el patólogo (menos de 10 espacios porta, pérdida del material o calidad insuficiente para el estudio de la biopsia).

Las indicaciones para cirugía bariátrica fueron: pacientes con índice de masa corporal mayor de 40 kg/m². Los pacientes no debieron tener contraindicaciones para cirugía abdominal. Se debieron demostrar intentos previos de ensayos dietéticos de disminución del peso y motivación para bajar de peso. El paciente debe entender y aceptar los riesgos de la cirugía bariátrica y sus complicaciones.

Durante el procedimiento quirúrgico se tomó una biopsia hepática con aguja tru-cut 14 GA del lóbulo izquierdo del hígado. El cilindro hepático debió medir como mínimo 15 mm. Para ser considerado como útil la biopsia o material para biopsia hepática debió tener más de 10 espacios porta. El material se tiñó con hematoxilina y eosina (HE), tricrómico de Masson, Perls y PAS para la evaluación de las alteraciones histopatológicas y fibrosis.

Como sistema de evaluación histológica para determinar el grado de actividad y estadio (2011) se utilizó el esquema de Kleiner y Brunt modificado y, en el que se valora la actividad histológica en una escala de 0-8 y la fibrosis con estadios de 0 a 4 (Cuadro 1).¹²

Descripción de la maniobra

Se realizó la historia clínica completa y se reunió la información más relevante en una hoja especial de recolección de datos. Se obtuvo una muestra de sangre periférica (10 cc) para la realización de los exámenes de laboratorio: perfil SMA 24 (química sanguínea de 24 elementos), biometría hemática completa, tiempos de coagulación,

Cuadro 1. Estadios de la fibrosis en la hepatitis no alcohólica

Estadio	Características histopatológicas
0	Normal
1a	Fibrosis perisinusoidal leve en zona 3 periportal
1b	Fibrosis perisinusoidal moderada en zona 3
1c	Solo fibrosis portal
2	Fibrosis perisinusoidal y periportal en zona 3
3	Fibrosis en puente
4	Cirrosis probable o establecida

perfil viral (antígeno de superficie del virus de hepatitis B, anticuerpo contra el virus de hepatitis C por ELISA).

Los pacientes seleccionados se llevaron a cirugía bariátrica y el tipo de procedimiento dependió de la elección del cirujano, entre estos fueron: banda gástrica, manga gástrica o *bypass* gástrico. Durante la cirugía se realizó biopsia hepática dirigida con aguja tru-cut calibre 14 y se obtuvo la muestra del lóbulo izquierdo, que para su transporte se colocó en un frasco con formol.

Las biopsias hepáticas se analizaron con los siguientes parámetros de estudio: calidad de la muestra, tinciones con hematoxilina y eosina y especiales (PAS, Perls' y tricrómico de Massón), graduación y estadificación de enfermedad de hígado graso no alcohólica del esquema de Kleiner y Brunt modificado y los criterios actuales de diagnóstico del NASH Clinical Research Network (NASH CRN). Los parámetros de calidad utilizados fueron: biopsias bien fijadas y conservadas, mayores de 1.5 cm de longitud, con más de diez espacios porta.

Análisis estadístico

Los resultados de las variables se muestran en medias, medianas, desviación estándar y porcentajes. Las diferencias intergrupales se obtuvieron con la prueba T de Student o χ^2 . La correlación entre ALT y fibrosis se realizó mediante la prueba de correlación de Pearson. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS V18 para Windows.

El tamaño de la muestra se calculó de la siguiente forma: entre el primer día de junio y el 30 de noviembre de 2009 se reunieron 150 pacientes. La frecuencia esperada de la alteración hepática se estima en 77% y la frecuencia esperada más baja en 60%. El número de pacientes necesario para un nivel de confianza de 95% (alfa 0.05) es de 20 y para un nivel de confianza de 99% (alfa de 0.01) de 32.

Aspectos éticos

El estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos pronunciados en la Declaración de Helsinki y que tienen consistencia en las buenas prácticas clínicas y los requerimientos regulatorios nacionales, locales e institucionales aplicables a ello.

El investigador y los colaboradores se aseguraron que las personas participantes recibieran información adecuada verbal y escrita acerca de la naturaleza, propósitos, ventajas y riesgos posibles del estudio. También se les notificó a los pacientes que estaban en la libertad de no participar, de hacer preguntas y tiempo para considerar su participación.

El investigador y los colaboradores fueron responsables de obtener la carta de consentimiento informado con el nombre y la firma de las personas encuestadas, con una copia para cada una de ellas, así como de la información sobre el problema a estudiar y de esta investigación.

RESULTADOS

Se estudiaron 72 pacientes con obesidad mórbida provenientes de la clínica de obesidad del Hospital Almatér, Hospital General de zona 30 del Instituto Mexicano del Seguro Social y Hospital General de Mexicali, que contaban con indicación para tratamiento quirúrgico con cirugía bariátrica y sin antecedentes de enfermedad hepática. En todos los pacientes operados para *bypass* gástrico o manga gástrica se obtuvo tejido hepático por medio de biopsia hepática con aguja tru-cut 14 GA del lóbulo izquierdo del hígado. Los pacientes contaban con un índice de masa corporal igual o mayor a 40 kg/m².

Se eliminaron 18 muestras de biopsia, 16 por ser insuficientes, una se extravió y otra tuvo datos de lisis de tejido.

Las características demográficas se señalan en el Cuadro 2. Las enfermedades comórbidas encontradas con más frecuencia fueron: hipertensión arterial sistémica en 70% de los pacientes, diabetes mellitus tipo 2 en 30% y 24% tenían dislipidemias.

De acuerdo con los criterios histopatológicos utilizados en el estudio se encontró que 25 de las 54 biopsias analizadas (47%) se clasificaron como "EHGNA definitivo para esteatohepatitis", 28 (52%) para "EHGNA definitivo para no esteatohepatitis" y el caso restante (2%) no tuvo esteatosis, ni otra alteración de hígado graso no alcohólica y los hepatocitos sólo tuvieron pérdida del patrón trabecular. (Cuadro 3)

Cuadro 2. Características demográficas de los pacientes

Pacientes estudiados	72 pacientes
Pacientes incluidos	54
Pacientes excluidos	18
Raza	Hispanos 20.31% (n=11)
Sexo	Femenino 84%
Edad	42 años (23-61)
Peso	132 kg (97-178)
Índice de masa corporal	47 kg/m ² (40-61)
HTA	70%
DM2	30%
Dislipidemia	24%

Cuadro 3. Resultados de grados de fibrosis y esteatosis hepática en pacientes estudiados

Grado de esteatosis	Grado de fibrosis	Número de pacientes
EHGNA* definitivo para esteatohepatitis (n:25)	E0 (sin fibrosis)	4
	E1 a y b	11
	E3 (fibrosis significativa).	10
EHGNA* definitivo para no esteatohepatitis (n:28)	E0 (sin fibrosis)	18
	E1	5
	E2 (fibrosis significativa)	3
	E3 (fibrosis significativa)	1
	E4 (cirrosis)	1
Sin esteatosis	E0	1
	TOTAL	54

*EHGNA: enfermedad hepática grasa, no alcohólica

Por lo que respecta a la evaluación de la fibrosis hepática, de los 25 casos con diagnóstico de EHGNA definitivo para esteatohepatitis, cuatro estaban en E0, 11 en E1 a y b y 10 en E3. De los 28 casos con enfermedad de hígado graso no alcohólica, sin esteatohepatitis, 18 no tenían fibrosis (E0), 5 exhibían E1, 3 E2, 1 E3 y 1 E4 (cirrosis) (Cuadro 3).

El único caso sin alteraciones de enfermedad de hígado graso tampoco mostró fibrosis. 52 de los 54 casos tuvieron patrón de zona 3, los dos casos restantes corresponden al caso de cirrosis y al único caso sin alteraciones de enfermedad de hígado graso no alcohólica. En ninguno de los casos se observó patrón de zona 1, como se reporta en la enfermedad de hígado graso no alcohólica de los niños. 37 de 54 casos exhibían glicogenosis nuclear, 49/54 infiltrado inflamatorio portal y 10 casos hem siderosis asociada.

Se detectó fibrosis hepática de cualquier grado en 57% del grupo total, que fue significativa ($E \geq 2$) en la mitad de ellos (48%). En todos los grupos de pacientes con EHGNA se encontró fibrosis significativa, fue más frecuente en los enfermos con esteatohepatitis definitiva en quienes se documentó en 40%. (Cuadro 4)

Las pruebas de laboratorio más frecuentemente alteradas fueron las amino-transferasas (ALT y AST); sin embargo, no se encontró correlación con la fibrosis hepática significativa. Tampoco se encontró relación entre el grado de fibrosis hepática significativa ($E > 2$) y las principales variables demográficas (sexo, edad, IMC) y otros exámenes de laboratorio. (Cuadro 5)

Mediante la correlación de Pearson tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa entre los valores de ALT y el grado de fibrosis hepática ($r = 0.360$, $p = 0.01$) a diferencia de lo informado en otros estudios.

Cuadro 4. Porcentaje de fibrosis significativa en relación con los grados de esteatohepatitis

Grado de esteatosis	Porcentaje de fibrosis significativa
EHGNA* definitivo para esteatohepatitis	40%
EHGNA* definitivo para NO esteatohepatitis	15%
Total	55%

*EHGNA: enfermedad hepática grasa, no alcohólica

Cuadro 5. Correlación entre el grado de fibrosis hepática y variables demográficas y laboratoriales

	Fibrosis no significativa (\pm)	Fibrosis significativa (\pm)	Diferencia (p)*
Edad	42.3 (12.1)	41.38 (9.0)	NS**
Sexo Masc	7	4	NS*
Fem	31	12	
IMC	44 (4.3)	49 (6.4)	NS**
TGO	21.67 (9.3)	31.18 (13.91)	NS**
TGP	33.73 (20.75)	42.81 (21.4)	NS**
PLT	292 (65)	288 (71)	NS**
COL	203 (45.8)	196 (39.58)	NS**

(Aspartato amino transferasa (AST-TGO), Alanino amino transferasa (ALT-TGP), plaquetas (PLT), colesterol total (COL), relacionadas con el índice de masa corporal (IMC) *Se utilizó χ^2 como prueba estadística. **Prueba T de Student

DISCUSIÓN

En la población estudiada la enfermedad de hígado graso no alcohólica es un padecimiento muy frecuente en los pacientes con obesidad mórbida (98%). Desde el punto de vista histopatológico los factores de riesgo más importantes relacionados con la progresión de la enfermedad hepática son la esteatohepatitis y la fibrosis hepática. Destaca la alta prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica entre la población estudiada (47%). Se encontró fibrosis hepática en 55% de los pacientes y se observó fibrosis significativa en la mitad de ellos. El caso de cirrosis confirma el riesgo de esta enfermedad para evolucionar a un padecimiento hepático crónico incurable y mortal.

No se encontró relación entre las alteraciones en las pruebas hepáticas convencionales y la magnitud de la fibrosis hepática o esteatohepatitis. Por ello, la biopsia hepática sigue siendo el patrón de referencia para la adecuada valoración de la afección hepática en la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Es necesario desarrollar exámenes no invasivos que detecten a los pacientes obesos con afección hepática importante (esteatohepatitis, fibrosis hepática) y una enfermedad de curso eventualmente agresivo.

REFERENCIAS

1. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
2. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725.
3. Sheth, SG, Gordon, FD, Chopra, S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137.
4. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3.
5. John BD. Surgical treatment for obesity and its impact on non alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007;11:141-154.
6. Janus O, Zobair Y. Epidemiology and Natural History of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11:1-16.
7. Shivakumar C, Geoffrey CF, Etsuko H, Toshiji S, George KK, José DS and the Asia-Pacific Working Party on NAFLD. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterol and Hepatol* 2007;22:778-787.
8. Weston SR, Leydon W, Murphy R, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005;41:372-379.
9. Lerman I, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Reza A, Hernández S, Vázquez C, Rull JA. *Rev Endocrinología y Nutrición* 2004; 12(4) Supl. 3.
10. Weston SR, Leyden W, Murphy R, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005;41:372.
11. Patton HM, Sirlin C, Behling C, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:413.
12. Mathew MY, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Romil Saxena. *Practical Hepatic Pathology. A Diagnostic Approach* 2011;435-440.