

260
11215



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**FRECUENCIA DE ESTEATONEPATITIS NO ALCOHOLICA EN PACIENTES
OBESOS SOMETIDOS A CIRUGIA ELECTIVA DE APARATO
DIGESTIVO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA
P R E S E N T A :
DR. MIGUEL SIMON CONTRERAS JORGE**



IMSS MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	1
PACIENTES Y METODOS	5
RESULTADOS	9
DISCUSION	11
CONCLUSION	14
RESUMEN	15
TABLAS Y FIGURAS	17
BIBLIOGRAFIA	21

INTRODUCCION

La hepatitis de hígado graso fue descrita por Thaler en 1962 (1). Desde el punto de vista etiológico existen diversas causas que la condicionan: consumo de alcohol, diabetes mellitus, obesidad, derivación yeyunoileal, Kwashiorkor, alimentación parenteral y algunas hormonas (2). La obesidad es una entidad que se asocia con frecuencia a esteatohepatitis no alcohólica y ha sido objeto de estudios clínicos y experimentales, en los cuales se ha determinado que esta entidad por si sola puede conducir a diversas formas histológicas de daño hepático, el cual, puede ser tan grave como la cirrosis (3).

La esteatohepatitis no alcohólica afecta principalmente a pacientes del sexo femenino entre la quinta y séptima décadas de la vida. La obesidad se ha descrito en 50 a 90% de los pacientes dependiendo de la definición de obesidad que se utilice (2, 3).

La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos o presentan sintomatología mínima, por lo tanto la esteatohepatitis no acohólica es con frecuencia un hallazgo incidental, se manifiesta por hepatomegalia o alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, sin embargo en algunos casos la forma de presentación puede ser mas grave con ictericia, ascitis, encefalopatía hepática o vórices esofágicas, sobretodo si la cirrosis se ha establecido (5, 7, 8).

La etiología del daño hepático en el obeso no se ha aclarado satisfactoriamente; la historia nutricional de la mayoría de los pacientes informados en la literatura con este problema han mostrado baja ingesta de proteínas; en animales con este tipo de dieta se puede desarrollar metamorfosis grasa y cirrosis (5,9). Newbergh y Conn en 1939 sugirieron que la hiperglicemia y la glucosuria en pacientes ancianos y obesos puede ser el resultado de acumulación anormal de grasa en el hígado por una alteración en la capacidad del hígado para retirar glucógeno a una velocidad normal (10).

Por otro lado se ha planteado la posibilidad de que la esteatosis hepática en la diabetes puede deberse a un exceso en la transportación de grasa desde la periferia hacia el hígado (18).

Se sabe que una dieta adecuada, la reducción del peso corporal y el control en las anomalías del metabolismo de los carbohidratos en los pacientes obesos con esteatohepatitis conduce a una mejoría y en algunos casos a la prevención o curación de ésta enfermedad (14).

Otra teoría que también se ha sugerido es que los ácidos grasos libres pueden ser responsables de la alteración en la función hepática asociada a la enfermedad del hígado graso. Estos, que son precursores de los triglicéridos, son altamente reactivos y pueden dañar membranas biológicas por lo que son potencialmente citotóxicos (22).

Se han encontrado valores elevados de ácidos grasos libres en pacientes con hepatitis alcohólica y obesidad morbida y también en pacientes que han muerto de falla hepática causada por enfermedad del hígado graso aguda (16, 23).

Una hipótesis sugerida en un estudio de Fiatarone, et al. (24), es, que puede ocurrir liberación de citoquinas en la esteatohepatitis no alcohólica y producir acumulación de ácidos grasos libres en el hígado, llevando a lesiones de necrosis e inflamación focales y a la destrucción del citocromo P450. Esto se concluyó después de medir la depuración de antipirina, que refleja la capacidad microsomal oxidativa del hígado.

La esteatohepatitis no alcohólica revela un patrón histológico similar al daño hepático producido por el consumo de alcohol. Generalmente el daño a los hepatocitos es poco intenso y con infiltrado inflamatorio. Frecuentemente predominan las células inflamatorias mononucleares, en vez de los neutrófilos. Aparecen cuerpos de Mallory, pero poco formados y muchas veces son incipientes. A pesar de esas diferencias cualitativas hay mucho en común entre las dos entidades y es prácticamente imposible una distinción basada en hallazgos histológicos (7 y 26).

Aunque la acumulación de grasa macrovesicular en el hígado es un hallazgo patológico común, reversible y presumiblemente benigno, la infiltración grasa asociada con inflamación lobular con o sin fibrosis (esteatohepatitis), se puede asociar a síntomas mas graves de enfermedad hepática (8).

Se ha sugerido en base a casos reportados que en los pacientes cuya enfermedad ha progresado, son aquellos con evidencia histológica de necrosis hepatocelular o inflamación. Este concepto se apoya en estudios de pacientes con enfermedad grasa del hígado únicamente, que no han mostrado avance hacia la cirrosis (8).

La esteatohepatitis no alcohólica, es usualmente una enfermedad benigna que progresa lentamente, pudiendo llegar en ocasiones a la cirrosis. El pronóstico de los pacientes cirróticos parece ser similar al de la cirrosis micronodular inactiva, por lo que la esteatohepatitis no alcohólica se debe distinguir de aquella causada por el consumo de alcohol y reconocerse como una causa futura de cirrosis criptogénica.

En nuestro medio, no se sabe la frecuencia de la esteatohepatitis no alcohólica y en cambio tenemos una población de obesos muy alta por lo que una vez identificada esta patología podemos tratarla o prevenirla.

El objetivo del presente trabajo es investigar la frecuencia de alteraciones hepáticas en pacientes con obesidad.

De acuerdo a los antecedentes expuestos se planteó la siguiente hipótesis: En pacientes obesos se encuentran con frecuencia alteraciones hepáticas que sugieren esteatohepatitis no alcohólica.

Este es un estudio prospectivo, transversal y observacional.

PACIENTES Y METODOS

Se identificaron pacientes hospitalizados en los servicios de Gastroenterología y Gastrocirugía del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional que tuvieran un peso corporal por arriba del 20% de su peso ideal utilizando los cuadros de peso y talla para adultos mexicanos descritos por Casillas y Vargas (20). Se seleccionaron pacientes candidatos a procedimientos quirúrgicos electivos del aparato digestivo y que cumplieran los criterios de inclusión del protocolo, lo cual se determinó mediante interrogatorio directo y revisión de la historia clínica. A los pacientes incluidos en el estudio se les realizaron exámenes de laboratorio, determinando: niveles de hemoglobina y hematocrito, pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y conteo de plaquetas); niveles de glucosa sérica y pruebas de funcionamiento hepático (albúmina, globulina, relación albúmino-globulina, proteínas totales, bilirrubinas, aminotransferasas ALT y AST, además de fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa). Se determinó la presencia de marcadores virales séricos para hepatitis "B" y "C", eliminando del estudio los pacientes cuyos resultados demostraron contacto previo con algunos de estos virus.

Previo al procedimiento quirúrgico se realizó corrección de las pruebas de coagulación en caso de existiera un tiempo de protrombina por debajo de 80%, tiempo parcial de tromboplastina

de mas de 50 segundos o un conteo de plaquetas por debajo de 150,000/mm³. Durante la intervención quirúrgica se tomó una biopsia hepática en cuña, al inicio del procedimiento, se depositó la muestra en formol al 10% y se fijaron los cortes de la muestra en parafina para su posterior tinción con Hematoxilina y Eosina en el laboratorio de Patología del mismo hospital donde se realizó el análisis histopatológico por dos patólogos que no tenían conocimiento de los antecedentes clínicos de cada caso, quienes describieron los hallazgos.

Los siguientes fueron los criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con mas de 20% de su peso ideal.
- Pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos de aparato digestivo de forma electiva.
- Ausencia de enfermedad de origen hepático previa o actual.
- Ausencia de ingesta de alcohol de forma habitual (ingesta de menos de 40g. por semana).
- Ausencia de antecedentes transfusionales.
- Pruebas de coagulación corregidas al momento de la cirugía.
- Pacientes que aceptaran participar en el estudio.

Los siguientes fueron los criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes en su peso ideal o con un sobrepeso menor al 20% de este.
- Pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos que no son de aparato digestivo o de urgencia.
- Antecedentes de enfermedad de origen hepático previa o actual.
- Ingesta de alcohol de forma habitual (mas de 40g. de por semana).
- Antecedentes de hemotransfusión.
- Alteración de las pruebas de coagulación al momento de la cirugía.
- Pacientes que se negaron a participar en el estudio.

Como criterio de eliminación se tomó la presencia de complicaciones anestésico-quirúrgicas durante el procedimiento quirúrgico.

Se consideraron las siguientes variables:

Variable indirecta- obesidad.

Variable directa- esteatohepatitis no alcohólica.

Descripción operacional de las variables:

Obesidad- se consideraron obesos todos aquellos pacientes con mas de 20% de su peso corporal ideal (21).

Esteatohepatitis no alcohólica- es una entidad asociada a la obesidad y diabetes donde ocurre daño hepático similar al ocasionado por el alcohol con presencia de grasa macrovesicular, inflamación portal y lobular, cuerpos de Mallory y fibrosis (2).

RESULTADOS

Se realizó biopsia hepática en cuña en 13 pacientes sometidos a cirugía electiva de aparato digestivo, todos eran obesos con un peso corporal por encima del 20% de su peso ideal, promedio 30.16% (desviación standard de 14.45) ;el peso promedio en los 14 pacientes fue de de 72.66Kg (desviación standard de 10.11). Ocho de los pacientes eran mujeres y cinco hombres (figura 1) con edades que varían entre los 32 y 70 años, promedio 53 (desviación standard de 10.35). Las pruebas de funcionamiento hepático (ALT, AST, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa) individuales de los 13 pacientes se muestran en la Tabla 1.

Ninguno de los pacientes presentó alteración de las pruebas de coagulación previo a la cirugía, no hubo complicaciones durante la intervención o inmediatamente después, uno de los pacientes tenía diagnóstico de diabetes mellitus tipo II y recibía tratamiento a base de hipoglucemiantes orales con control de su enfermedad. Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron: colecistectomía y exploración de vías biliares en 7 pacientes, funduplicatura tipo Nissen en 4 pacientes, en un paciente se realizó cardiomiectomía tipo Heller y Whipple mas colecistomía en otro.

Los hallazgos histopatológicos fueron: 5 pacientes (38.5%), tuvieron esteatosis al analizarse la biopsia hepática, 3 de ellos

con esteatosis focal leve, 2 con esteatosis macrovesicular focal y uno además presentó fibrosis leve portal y perivenular (figuras 2 y 3). Se observó fibrosis portal perivenular en 2 pacientes (15.4%), en un paciente se apreció además signos de regeneración (figuras 2 y 3); En 3 pacientes (23%) se observaron datos de colangitis en la biopsia hepática y en otros 3 se encontró hígado normal (figura 2).

Tres de los pacientes con esteatosis presentaron alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, uno con alteración de ALT y AST; otro con alteración además de la fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa y un tercero con elevación discreta de la fosfatasa alcalina únicamente. Uno de los pacientes con fibrosis perivenular y portal presentó elevación de la ALT, AST, fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa, el paciente que además presentó signos de regeneración tuvo elevación discreta de las aminotransferasas únicamente. De los pacientes que tuvieron colangitis en la biopsia hepática, uno tuvo elevación de la ALT, fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa, otro solo elevación discreta de las aminotransferasas y el tercero elevación importamnte de la fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa. Dos de los pacientes que tuvieron histología normal del hígado tuvieron elevación de la ALT, AST, fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa.

DISCUSION

La enfermedad del hígado graso con inflamación (esteatohepatitis no alcohólica) está bien documentada en asociación a la obesidad y a diabetes mellitus, algunas veces aparece poco tiempo después de una pérdida rápida de peso (12, 13, 14). Los hallazgos histopatológicos son similares a los encontrados en la enfermedad hepática por alcohol con grasa macrovesicular, inflamación lobular y portal, cuerpos de Mallory y fibrosis (12).

En el pasado algunos casos de esteatohepatitis no alcohólica se atribuyeron a consumo de alcohol no documentado, de todas formas la historia natural de esta enfermedad es desconocida y existen datos conflictivos acerca de la transición del hígado graso y esteatohepatitis a la cirrosis.

En una serie de 42 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica los cuales fueron seguidos hasta un máximo de 21 años, se informa que los niveles séricos de ALT y AST así como de gammaglutamil transpeptidasa no fueron tan elevados como se esperaba, en ese mismo estudio se relaciona la aparición de esteatohepatitis no alcohólica con obesidad, sexo femenino, hiperlipidemia y diabetes mellitus (8).

En nuestro estudio se observó alteración en los niveles de aminotransferasas en un total de 9 pacientes. Hubo alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en los pacientes con esteatosis, fibrosis, signos de regeneración, colangitis e hígado

normal. Estos hallazgos sugieren que no necesariamente deben existir hallazgos de laboratorio que sugieran daño hepático ya que de los pacientes que mostraron esteatosis hepática en la biopsia de hígado solo en tres existió elevación de las aminotransferasas previo a la toma de la biopsia. Las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en los pacientes con hígado normal y colangitis probablemente se debió a la patología inicial por la que fueron sometidos a cirugía.

El hecho de que de los 13 pacientes que conformaron nuestro estudio, 8 fueran mujeres, indica un predominio de la enfermedad en pacientes de sexo femenino. Randall L. et al (7), reportan en una revisión de 543 biopsias, donde se diagnosticaron 49 casos de esteatohepatitis no alcohólica, 38 de los pacientes eran de sexo femenino con edad promedio de 53 años y 34 de ellas tenían un sobrepeso del 30%.

En los estudios anteriormente citados los hallazgos histopatológicos mas frecuentes fueron infiltración grasa e inflamación, fibrosis y cuerpos de Mallory respectivamente (7,8). En nuestro estudio se encontraron 5 pacientes con esteatosis, 2 de ellos con esteatosis macrovesicular focal de los cuales uno presentó fibrosis leve portal y perivenular, los otros 3 tuvieron esteatosis focal leve. De los pacientes que presentaron fibrosis portal uno de ellos tenía fibrosis perivenular portal e intersticial leve y otro además tenía signos de regeneración, ambos pacientes tenían elevación de las aminotransferasas previo a la cirugía. Esto tiene relación probablemente con el grado de

daño hepático. En un estudio realizado para investigar la asociación entre parámetros clínicos y de laboratorio con los hallazgos histopatológicos en obesos morbidos, se determinó que la edad, el sobrepeso y los niveles totales de colesterol y triglicéridos séricos eran significativamente mas altos en pacientes que tuvieron 2 o mas hallazgos histopatológicos anormales (5).

En estudios anteriormente realizados para determinar la frecuencia de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes obesos se había investigado la enfermedad en pacientes con un rango entre 50 a 80 Kg de sobrepeso o por lo menos un sobrepeso de 50% sobre su peso ideal (3, 5, 7). En este estudio demostramos que aunque el porcentaje de sobrepeso sea bajo en pacientes obesos son frecuentes las alteraciones que sugieren esteatohepatitis no alcohólica.

Numerosos esfuerzos se siguen realizando a fin de aclarar la etiología de esta enfermedad y para poder identificarla de forma mas confiable como es el desarrollo de nuevos marcadores de ingestión crónica de alcohol en un estudio donde se propone el uso de transferrina para este propósito (25). Mientras se continúa investigando nuevos métodos de diagnóstico y terapéuticos debemos basarnos en la biopsia hepática y exámenes de laboratorio para poder identificar y prevenir esta entidad en un medio donde la población de obesos es alta.

CONCLUSIONES

La frecuencia de alteraciones histopatológicas en los pacientes obesos fue de 53.8% (38.5% con esteatosis y 15.4% con fibrosis).

Aunque tenemos un número limitado de pacientes no hubo correlación entre los hallazgos de laboratorio y las alteraciones histológicas encontradas en los pacientes.

Será necesario aumentar el número de la muestra para obtener conclusiones definitivas.

RESUMEN

La obesidad puede conducir a diversas formas histológicas de daño hepático. Uno de estos es la esteatohepatitis no alcohólica en la que los hallazgos histopatológicos semejan el daño hepático ocasionado por el alcohol en aquellos pacientes que no lo ingieren. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos, por lo que esta entidad generalmente es un hallazgo incidental, manifestada por hepatomegalia o alteración en las pruebas de funcionamiento hepático; aunque la forma de presentación puede ser mas grave, sobretudo si la cirrosis se ha establecido. En nuestro medio, no se sabe la frecuencia de esteatohepatitis no alcohólica y en cambio tenemos una población de obesos muy alta por lo que una vez identificada esta patología podemos tratarla o prevenirla.

Se incluyeron 13 pacientes, los cuales fueron sometidos a cirugía electiva de tracto digestivo. Todos tenían un peso corporal mayor al 20% de su peso ideal, sin antecedentes de ingesta de alcohol, de hepatotóxicos o hemotransfusión; con marcadores serológicos para virus de hepatitis B y C negativos y pruebas de coagulación normales. Durante el procedimiento quirúrgico se les tomó una biopsia hepática en cuña y se hizo análisis histopatológico de estas.

Ocho de los pacientes eran mujeres y cinco hombres, con edades que varían entre 32 y 70 años, promedio 53 años \pm 10.35, y un sobrepeso promedio de 26% \pm 14.45 mayor a su peso ideal. Ninguno tuvo complicaciones durante la cirugía o inmediatamente

después. Nueve pacientes tenían por lo menos una alteración en las pruebas de funcionamiento hepático. Los hallazgos histopatológicos fueron: 5 pacientes (38.5%) con esteatosis focal, 2 (15.4%) presentaron fibrosis portal y perivenular, uno de ellos con signos de regeneración, 3 (23%) tuvieron datos de colangitis y otros 3 hígado normal.

Concluimos que la esteatohepatitis no alcohólica se encuentra frecuentemente en pacientes obesos aunque el porcentaje de sobrepeso sea mínimo, sin que necesariamente existan hallazgos de laboratorio que sugieran daño hepático.

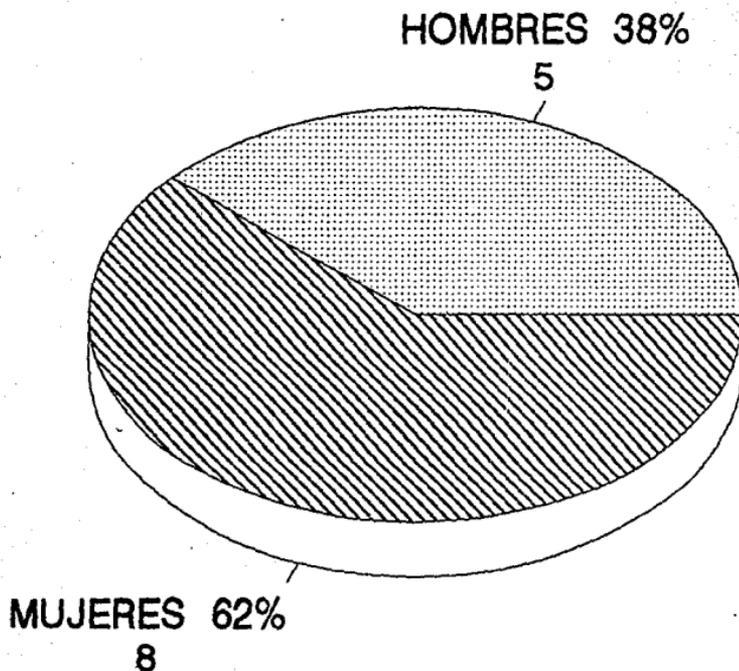
TABLA 1

	AST	ALT	FA	GGT	BX
1	60	68	49	17	I
2	19	11	75	18	I
3	18	22	30	16	I
4	58	113	94	140	Ia
5	16	15	92	11	Ia
6	48	88	135	281	II
7	52	59	41	9	Iib
8	23	65	165	251	III
9	42	48	55	38	III
10	38	33	345	126	III
11	99	207	247	93	IV
12	69	145	602	897	IV
13	34	37	60	7	IV

I-ESTEATOSIS FOCAL LEVE
 Ia-ESTEATOSIS MACROVESICULAR FOCAL
 II-FIBROSIS PERIVENDULAR Y PORTAL
 Iib-SIGNOS DE RECUPERACION
 III-COLONGITIS
 IV-HIGADO NORMAL

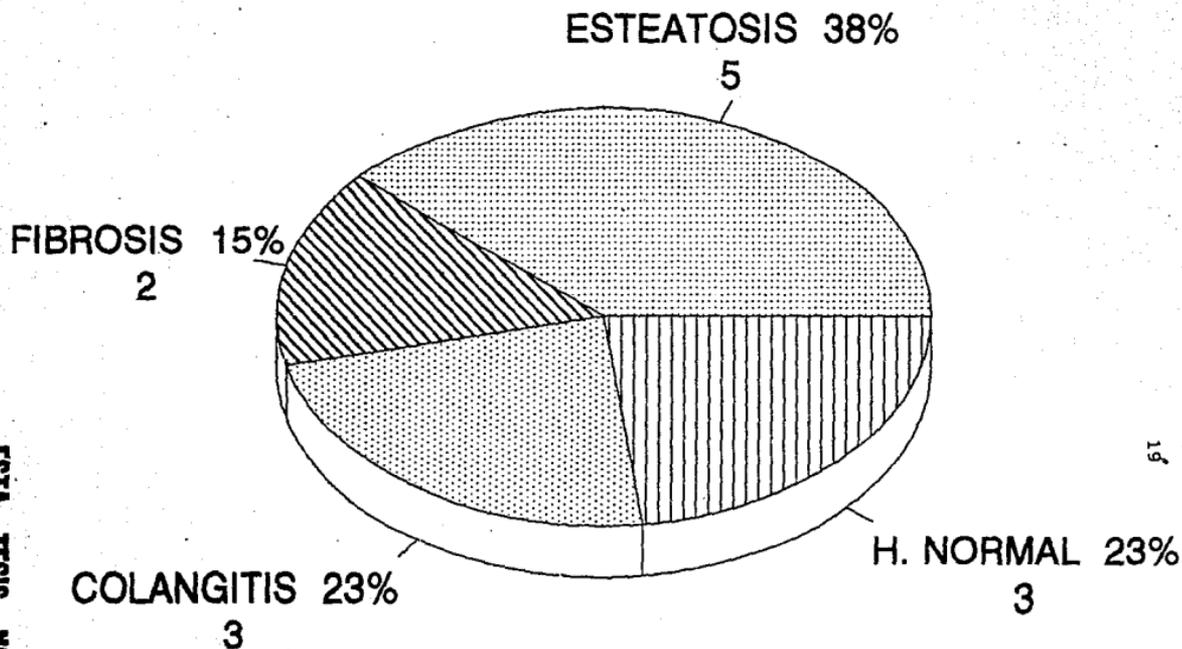
TABLA I
 PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO
 Y RESULTADOS DE BIOPSIA HEPATICA
 EN LOS 13 PACIENTES QUE CONFORMAN
 EL ESTUDIO

FIGURA 1



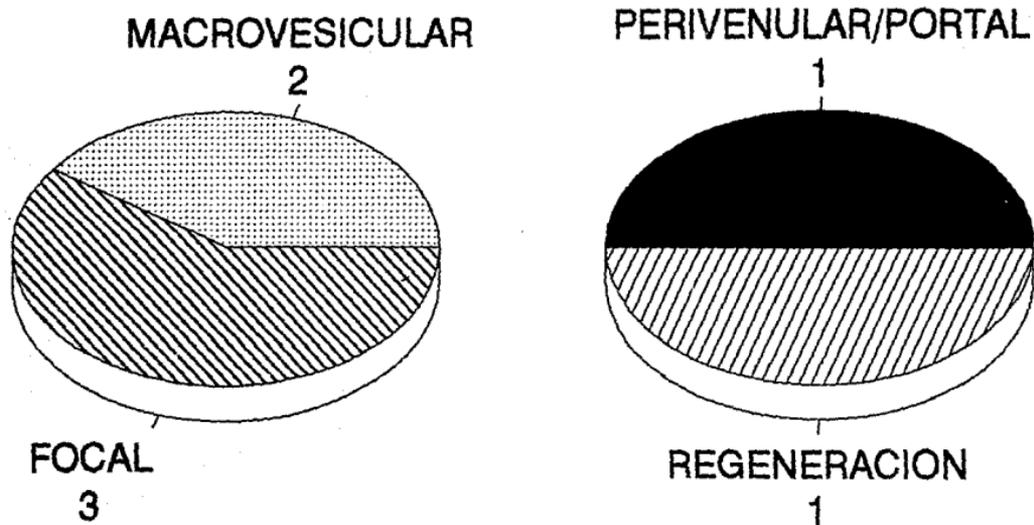
DISTRIBUCION POR SEXO DE LOS 13 PACIENTES QUE CONFORMAN EL ESTUDIO

FIGURA 2



DIAGNOSTICO HISTOLOGICO EN LOS 13 PACIENTES QUE CONFORMAN EL ESTUDIO

FIGURA 3



20

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO ESPECIFICO A LOS 7 PACIENTES
QUE TUVIERON ESTIATOSIS Y FIBROSIS

BIBLIOGRAFIA

- 1- Thaler H. "DIE FETTLERBER IHRE URSACHEN UND BEGLERTKRANHEITEN"
Dtsch Med Wochenschr 1962; 87: 1049-55.
- 2- Schaffner F, Thaler H. "PROGRESS IN LIVER DISEASES" Vol 3, New
York, Grune and Stratton, 1986.
- 3- Adler M, Schaffer F. "FATTY LIVER HEPATITIS AND CIRRHOSIS IN
OBESE PATIENTS" Am J Med 1979; 67: 811-816.
- 4- Galambos J. "RELATIONSHIP BETWEEN 505 PAIRED LIVER TEST AND
BIOPSIES IN 242 OBESE PATIENTS". Gastroenterology 1978; 74: 1191-
95.
- 5- Klain J, et al "LIVER HISTOLOGY ABNORMALITIES IN THE MORBID
OBESE". Hepatology 1989; 10: 873-76.
- 6- Susumu I, et al "COMPARISON BETWEEN NONALCOHOLIC
STEATOHEPATITIS AND ALCOHOLIC HEPATITIS" Am J Gastroenterol 1987;
82: 650-54.
- 7- Randall L. "NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS A STUDY OF 49
PATIENTS". Human Pathology 1989; 20: 594-98.
- 8- Powell E, et al "THE NATURAL HISTORY OF NONALCOHOLIC
STEATOHEPATITIS: A Follow-up Study of Forty-two Patients For up
to 21 Years". Hepatology 1990; 11: 74-80.

9- Westwater JD, Fainter D. "LIVER IMPAIRMENT IN THE OBESE". Gastroenterology 1958; 686-693.

10- Newbergh L and Conn JW. "A NEW INTERPRETATION OF HYPERGLICEMIA IN OBESE MIDDLE-AGED PERSONS". J A M A 1939; 112: 7.

11- Hamilton D, et al "LIVER INJURY WITH ALCOHOLIC LIKE HYALIN AFTER GASTROPLASTY FOR MORBID OBESITY". Gastroenterology 1983; 85: 722-26.

12- Diehl AM, et al "ALCOHOL LIKE LIVER DISEASE IN NONALCOHOLICS". Gastroenterology 1988; 95: 1056-62.

13- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al "NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS: Mayo Clinic experiences with hitherto unnamed disease". Mayo Clinic Pro 1980; 55: 434-38.

14- Clain DJ, Lefkowitz JH. "FATTY LIVER DISEASE IN MORBID OBESITY". Gastroenterol Clin North Am 1987; 16: 239-242.

15- Keefe EB, Adesman PW, Stenzel P, et al "STEATOSIS AND CIRRHOSIS IN AN OBESE DIABETIC: RESOLUTION OF FATTY LIVER BY FASTING". Dig Dis Sci 1987; 32: 441-45.

16- Cairns R, Kark AE, Peters TJ. "RAISED HEPATIC FREE FATTY ACIDS IN A PATIENT WITH ACUTE FATTY LIVER AFTER GASTRIC FOR MORBID OBESITY". J Clin Pathol 1986; 39: 647-49.

17- Nasrallah SM, Willis CE Jr, Galambos JT. "HEPATIC MORPHOLOGY IN OBESITY". Dig Dis Sci 1981; 26: 325-27.

18- Brailon A, Capron JP, Herve MA, et al "LIVER IN OBESITY". Gut 1985; 26: 133-39.

19- Capron JP, Delamarre J, Dupus JL, et al "FASTING IN OBESITY: Another cause of liver injury with alcoholic hyaline?". Dig Dis Sci 1982; 27: 265-68.

20- Casillas OE y Vargas LA. "CUADROS DE PESO Y TALLA PARA ADULTOS MEXICANOS". Arch Invest Med (Mex) 1980; 11: 157-74.

21- Eastwood G, Avunduk C. "OBESITY" Manual of Gastroenterology Little Brown Co (Ed) Boston, U.S.A. 1988.

22- Acosta D, Wenzel DG. "INJURY PRODUCED BY FREE FATTY ACIDS TO LISOSOMES AND MITOCHONDRIA IN CULTURED HEART MUSCLE AND ENDOTHELIAL CELLS". Atherosclerosis 1974; 28: 417-426.

23- Mavrelis PG, Ammon HV, Gleysteen JJ, et al "HEPATIC FREE FATTY ACIDS IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE AND MORBID OBESITY". Hepatology 1983; 3: 226-231.

24- Fiatarone JR, Coverdale SA, Batey RG, Farrell Gc. "NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS:IMPAIRED ANTIPYRINE METABOLISM AND HYPERTRIGLYCERIDEMIA MAY BE CLUES TO IT PATHOGENESIS". J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 585-90.

25- Fletcher LM, et al "MARKERS OF CHRONIC ALCOHOL INGESTION IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS: AN AID TO DIAGNOSIS". Hepatology 1991; 13: 455-9.

26- Farias JA, Dehesa M., Arosemena JR, Aguirre J., Blasco JM.
"HEPATOPATIA DE LA OBESIDAD. ESTUDIO DE 7 CASOS Y COMPARACION
CLINICA, BIOQUIMICA E HISTOLOGICA CON LA HEPATITIS ALCOHOLICA".
Rev Gastroenterol Mex 1990; 4: 315.