

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO

EFECTO DE LA DIETA Y ACTIVIDAD FISICA EN UN GRUPO DE MUJERES CON SOBREPESO U OBESIDAD E HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO

TESIS QUE PRESENTA

DRA. MARIA LUISA HERNANDEZ REYES

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

GASTROENTEROLOGIA

ASESOR: DR. SEGUNDO MORAN VILLOTA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación 3 Suroeste Unidad de adscripción: Hospital Especialidades CMN Siglo XXI
Autor:
Apellido:
Paterno: Hernández Materno: Reyes Nombre: María Luisa
Matrícula 8009457 Especialidad: Gastroenterología FechaGrad: 28 / 02/ 2006

Título de la tesis:

EFECTO DE LA DIETA Y ACTIVIDAD FISICA EN UN GRUPO DE MUJERES CON SOBREPESO U OBESIDAD E HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO

Resumen:

El hígado graso no alcohólico es una entidad recientemente reconocida y que ha tomado cada vez mayor importancia debido al riesgo inherente de progresión a daño hepático severo incluyendo cirrosis hepática y hepatocarcinoma. Su prevalencia es muy variable y por medios indirectos (ALT) se ha propuesto aproximadamente del 10-24% en los Estados Unidos de América. Existen factores de riesgo bien descritos como la obesidad, diabetes e hiperlipidemia. La fisiopatología de la enfermedad orienta que el factor principal es la resistencia a la insulina, ésta última vinculada con síndrome metabólico, incremento inflamación y fibrosis hepática y relacionada directamente a sobrepeso u obesidad y dislipidemia. Se han utilizado diversos fármacos con el fin de revertir la resistencia a la insulina, sin embargo hasta el momento ninguno ha arrojado resultados concluyentes y en muchos casos se han observado efectos adversos importantes. **OBJETIVO:** El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto bioquímico y antropométrico que tiene la dieta y actividad física solas en un grupo de pacientes mujeres con sobrepeso u obesidad y que cumplen criterios para el diagnóstico de Hígado graso no alcohólico (HGNA). **MATERIAL Y METODOS:** Las participantes forman parte del estudio llamado "Estudio multicéntrico sobre factores ambientales relacionados con resistencia a la insulina y diabetes mellitus", se revisaron 100 expedientes, se complementó historia clínica todas ellas contaban con los estudios necesarios para establecer el diagnóstico de HGNA y excluir otras causas de alteraciones en las pruebas de función hepática; se excluyeron del estudio a las mujeres con sospecha o confirmación de alteraciones en las PFH por otra causa. Para establecer el diagnóstico de HGNA se consideró la presencia de ALT>44 U/dL después de la exclusión de otras causas de enfermedad hepática. **RESULTADOS:** Se incluyeron 17 mujeres con obesidad o sobrepeso e HGNA (edad X=35.8± 4.8 años; IMC=33.7±5.7) El ICC promedio inicial 0.84 ±0.3 La concentración de ALT fue (56.73± 5.7U/L) Se encontró resistencia a la insulina en 14 pacientes (73.68%) los triglicéridos se encontraron mas de 200 en el 41.1% de las pacientes. El ultrasonido mostró algún grado de esteatosis en el 82.35%. Se realizó calorimetría en todas las pacientes para calcular en gasto energético en reposo (GER) y el gasto energético total (GET) a éste se le sustrajo 500 kcal/día. se instaló en todas un podómetro para calcular actividad física diaria medida en pasos, a partir de éstos dos se fijó una meta para incrementar 2000 pasos por día. La meta de pasos se logró en el 68% de pacientes, el IMC final fue de (33 ± 5.9) El ICC final fue de (0.84 ± 0.03), la concentración de ALT (52.7 ± 2.7) (p<0.005), la resistencia a la insulina al final del estudio se demostró en el 52.94%. Los niveles de triglicéridos se reportaron mayor de 200 en el 17.64%. **CONCLUSIONES:** Las mujeres con sobrepeso u obesidad e HGNA tiene una alta incidencia de resistencia a la insulina. Tras ocho semanas de cumplimiento en incremento de la actividad física habitual y una dieta adecuada mejoran sustancialmente la resistencia a la insulina, disminuyen los niveles de triglicéridos, disminuyen las concentraciones de ALT aún sin alcanzar el peso ideal. Estos hallazgos alientan hacia estudios mayores realizar determinación de IMC en la visita inicial al consultorio, buscar y manejar intencionalmente dichas alteraciones.

Palabras Clave:

1) Hígado graso no alcohólico 2) Resistencia a la insulina 3) Dieta 4) Actividad física

4)ALT 5)IMC 6) Índice glucosa insulina Pags. 40 Ilus. 16

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: CL
Tipo de Diseño: CLI
Tipo de Estudio: TE 3c

DRA. LEONOR ADRIANA BARILÈ FABRIS
DIRECTORA DE DIVISIÓN DE
EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. MARGARITA DEHESA VIOLANTE
PROFESORA DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA
JEFE DE SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. SEGUNDO MORAN VILLOTA
ASESOR DE TESIS
COORDINADOR DE LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN EN
GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

AGRADECIMIENTOS

A mi madre.

Por darme la vida, por ser tan valiente, por estar siempre presente, por celebrar conmigo mis aciertos y ayudarme a cambiar mis errores, por luchar siempre a mi lado, por siempre ser mi apoyo y mi sostén, por ser la luz en mi camino cuando todo está oscuro por que con su ejemplo me enseñó que la lucha, la honestidad el amor hacia los demás y el trabajo son los únicos caminos para llegar.

A mi padre.

Por su paciencia, por su bondad, por ser un hombre íntegro, por su alegría de vivir, por que me enseñó que el trabajo es la llave que abre todas las puertas. Por su capacidad de dar a los demás, por tanto amor que siempre me hace sentir, por que con el amor que siempre demuestra a mi mamá y a los demás me enseñó a sentirme feliz por sentir y demostrar amor.

A Narda y Rocío.

Porque no son sólo mis hermanas; Narda me enseñó que el ser madre te puede transformar en la mujer más valiente del mundo y enfrentar lo que venga, a Rocío le agradezco su apoyo incondicional su ejemplo de fortaleza y constancia tras esa apariencia que siempre parecía tan frágil.

A mi Familia.

Porque sé que siempre estarán conmigo no importa que pase.

A la Dra Dehesa.

Porque por ella elegí ésta especialidad, porque ella es mi inspiración, por que ella me enseñó que la fuerza y la grandeza no son enemigos de la ternura y la bondad. Porque descubrí a una gran persona capaz de dar todo sin recibir nada a cambio. Porque cada mañana me demostraba su cariño a su manera. Porque al inicio era sólo mi maestra y ahora siempre estará conmigo.

Al Dr. Blasco.

Porque nunca será suficiente decir gracias para agradecer, porque hay héroes anónimos y lenguajes que no todos pueden entender, porque hay personas que se conocen todos los días y se van para siempre. Y hay personas que se conocen un día y se quedan para siempre.

A Oscar

Porque con el aprendí que las diferencias no existen, aprendí que nada es imposible, con el aprendí que el amor tiene distintas caras y llega cuando menos lo esperas, porque juntos crecimos, juntos compartimos la felicidad y también el gran dolor de Abril. Porque tomados de las manos todo es más fácil.

A mis pacientes en especial a Edder, Imelda y Miriam.

Porque son mi impulso, mi motivo de ser médico, porque me han enseñado que a pesar del dolor del sufrimiento y la incertidumbre se puede sonreír tener fe y esperanza, e imaginar que mañana será mejor que hoy.

INDICE

Registro Nacional de Tesis	2
Recolección de firmas	3
Agradecimientos	4
Índice	5
Resumen	6
Desarrollo de tesis	
Introducción	7
Material y Métodos	
a) Procedimientos	13
b) Definiciones operacionales	17
b) Análisis Estadístico	19
Resultados	
a) Tablas	20-23
b) Gráficas	24-29
Discusión	30
Conclusiones	35
Bibliografía	36

RESUMEN:

EFFECTO DE LA DIETA Y ACTIVIDAD FISICA EN UN GRUPO DE MUJERES CON SOBREPESO U OBESIDAD E HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO

Antecedentes: Entre los factores asociados a hígado graso no alcohólico (HGNA) se han reconocido la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipidemia, todos ellos caracterizados por hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina (RI). La obesidad se ha convertido en un problema de salud mundial, atribuyéndose a ésta entidad una serie de trastornos cardiovasculares, metabólicos, e incluso se ha asociado como factor de riesgo en algunas neoplasias malignas. El HGNA ha tomado cada vez mas importancia debido al riesgo inherente de progresión a daño hepático severo incluyendo cirrosis y sus complicaciones. Se ha intentado tratamiento farmacológico con el fin de reducir la resistencia a la insulina sin embargo hasta el momento no se ha demostrado beneficio concluyente con ningún fármaco.

Objetivos: Conocer el impacto de la dieta e incremento de la actividad física en un grupo de mujeres con sobrepeso u obesidad e HGNA, sobre los niveles de ALT, triglicéridos, y resistencia a la insulina

Material y métodos: Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, se revisaron 100 expedientes que forman parte del proyecto llamado "Estudio multicéntrico sobre factores ambientales relacionados con resistencia a la insulina y diabetes mellitus", todas las pacientes contaban pruebas de función hepática (PFH), perfil de lípidos además de insulina sérica y glucosa en ayuno con ello se calculó el índice de glucosa insulina para determinar resistencia a insulina (RI). Para establecer el diagnóstico de HGNA se consideró la presencia de ALT>44 U/dL después de la exclusión de otras causas de enfermedad hepática. Se excluyeron del estudio a las mujeres con sospecha o confirmación de alteraciones en las PFH por otra causa. Se realizó calorimetría en todas las pacientes, para calcular el gasto energético en reposo (GER) y el gasto energético total (GET), a éste último se le sustrajo 500 Kcal./día. Al inicio de la intervención, se instaló en todas un podómetro durante 48 hrs. para calcular actividad física diaria medida en pasos, a partir de éste parámetro se fijó una meta para incrementar 2000 pasos por día, el estudio duró 8 semanas y al final se determinaron nuevamente PFH, lípidos, glucosa, insulina, además de antropometría.

Resultados: Se incluyeron 17 mujeres con obesidad o sobrepeso que cumplían criterios para HGNA edades ($X=35.8 \pm 4.8$ años) ($IMC=33.7 \pm 5.7$) El ICC promedio inicial (0.84 ± 0.3) La concentración de ALT fue (56.73 ± 5.7 U/L). Se encontró resistencia a la insulina en 14 pacientes (73.68%) los triglicéridos se encontraron mas de 200 en el 41.1% de las pacientes. El ultrasonido mostró algún grado de esteatosis en el 82.35%. La meta de pasos se logró en el 68% de pacientes, el IMC final fue de (33 ± 5.9) El ICC final fue de (0.84 ± 0.03), la concentración de ALT (52.7 ± 2.7) ($p<0.005$), la resistencia a la insulina al final se mostró en el 52.94%. Los niveles de triglicéridos se reportaron mayor de 200 en el 17.64%.

Conclusiones: En éste grupo de pacientes con sobrepeso u obesidad e HGNA se demostró una alta incidencia de resistencia a la insulina y dislipidemia. Tras ocho semanas de cumplimiento en incremento de la actividad física habitual y dieta, hay una mejoría evidente en los porcentajes de (RI), disminuyen los niveles de triglicéridos, y disminuyen las concentraciones de ALT aún sin alcanzar el peso ideal. Estos hallazgos alientan hacia estudios con un mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento. Además recalca la importancia de realizar determinación de IMC como parte de la visita inicial al consultorio, a su vez buscar orientar y manejar dichas alteraciones ya que éstos pacientes pueden cursar completamente asintomáticos.

INTRODUCCION

El hígado graso no alcohólico (HGNA) representa un amplio espectro de lesiones que incluyen esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis avanzada y cirrosis (1-3). La esteatosis simple presenta un curso relativamente benigno en el cual la infiltración grasa a nivel hepático puede permanecer sin cambios durante décadas en la mayoría de los casos (4). La esteatohepatitis se puede presentar con distintos grados de lesión hepática, que van desde fibrosis leve hasta cirrosis con una tasa de progresión del daño hepático relativamente rápida en algunos pacientes (5,6). En este contexto, actualmente se considera que 65%-75% de los casos considerados como cirrosis criptogénica, podrían corresponder a estadios finales del HGNA (7, 8, 9,10,). Su importancia es aún mayor si consideramos que representa la causa principal de elevación de transaminasas después de haber descartado infección por virus C (11, 12,13).

En 1980 Ludwig y colaboradores acuñaron el término de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), y se hizo la descripción completa de este síndrome en obesos y diabéticos que presentaban daño hepático similar al que se presenta por consumo de alcohol (14,15). Actualmente, la EHNA forma parte de un amplio espectro de lesiones a nivel hepático y que en su conjunto se conocen como HGNA.

La prevalencia HGNA es muy variable y de hecho su estimación ha representado uno de los puntos de mayor conflicto; ya que, aunque la biopsia hepática es el estándar de oro para establecer el diagnóstico definitivo, es poco factible su utilización en estudios epidemiológicos. Por lo tanto se ha propuesto la estimación de la prevalencia por medio de métodos indirectos entre los cuales destacan: La medición de enzimas hepáticas, principalmente la alaninoaminotransferasa (ALT). Utilización de estudios de imagen como el ultrasonido abdominal (USG), la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) (16). Por medio de la medición de ALT se ha encontrado una prevalencia entre 10-24% en la población general de Estados Unidos de América; sin embargo, no existen estadísticas en nuestro país (17).

Dentro de los factores fisiopatológicos que se han propuesto para el desarrollo del HGNA se considera que la resistencia a insulina (RI) es el factor más importante, la cual promueve la acumulación de lípidos a nivel intrahepático. El índice HOMA se ha utilizado para determinar el grado de resistencia a la insulina de un individuo (18).

Los lípidos a nivel hepático tienen normalmente 2 vías metabólicas: la esterificación, a través de la cual se producen triglicéridos y síntesis de nuevos ácidos grasos como los lípidos de muy baja densidad (VLDL), y por otro lado la oxidación, la cual tiene por objeto la producción de ATP(19). La resistencia a la insulina que se ha encontrado de manera consistente en este síndrome provoca inhibición de la leptina y del factor de necrosis tumoral alfa entre otros factores, lo cual conlleva a un incremento en la carga de ácidos grasos a nivel hepático (20) y como consecuencia se activa el sistema microsomal de la betaoxidación a nivel mitocondrial además de la peroxidación lipídica con aumento de los radicales libres de oxígeno (21) y por consiguiente del estrés oxidativo en los sistemas peroxisomal (en peroxisomas), microsomal omega (en retículo endoplásmico liso) y microsomal beta (en mitocondria) (22); así como en la actividad del citocromo p-450 y con existencia de algunos polimorfismos que estimulan a las células estelares. Se ha postulado que esta es la base de la progresión a fibrosis hepática y finalmente cirrosis (23). En este estadio final, la función microsomal parece estar disminuida como consecuencia de la reserva hepática alterada (24).

El diagnóstico de HGNA se dificulta debido a que se fundamenta en un alto índice de sospecha clínica. En la mayoría de los casos (77%) la enfermedad se presenta de forma asintomática (25, 26, 27) y por lo tanto el diagnóstico generalmente es incidental en pacientes que se estudian por otras razones como obesidad, diabetes mellitus o hiperlipidemia y que como hallazgo se encuentra elevación de aminotransferasas o esteatosis en el USG. Sin embargo, la combinación de ambos hallazgos es el marcador más sensible y específico para definir la enfermedad (26). Antes de establecer el diagnóstico de HGNA se deben excluir otras causas de hepatopatía crónica, principalmente el consumo excesivo de alcohol, fármacos y la infección por virus de la hepatitis B o C (28,29).

El tratamiento de los pacientes con hígado graso no alcohólico aún no está definido. Sin embargo, debido al conocimiento de la enfermedad, todos van encaminados tanto a factores de riesgo como a los mecanismos fisiopatológicos que presenta. Hasta ahora, se han documentado diversos reportes de mejoría en histología hepática posterior a la disminución de peso (30). Pero no existen estudios clínicos aleatorios que confirmen estos resultados. Aunque es importante una dieta apropiada y realización cotidiana de ejercicio físico, una pérdida rápida de peso puede predisponer a empeoramiento del grado de inflamación, fibrosis, estasis biliar y necrosis. Por lo tanto es razonable empezar con disminución de la ingesta calórica a 500-1000kcal debajo de la ingesta calórica habitual, así como una pérdida de peso de 0.5kg/semana en niños y 1kg/semana en adultos obesos. Se han intentado regímenes dietéticos más estrictos en pacientes con IMC índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 sin mejoría. El grado de disminución de peso necesario para la mejoría histológica aún no se ha determinado (31, 32, 33, 34).

Para el tratamiento farmacológico utilizado, se ha propuesto la utilización de: Acido ursodesoxicólico, N-Acetil cisteína, Betaína, Gemfibrozil, Troglitazona, Metformina, Vitamina E, entre otros; sin embargo, hasta la actualidad no existe consenso respecto al tratamiento farmacológico en los pacientes con HGNA (35, 36).

El primer paso en el tratamiento de las pacientes con HGNA es la inclusión a un programa de dieta y actividad física para reducción de peso con el objetivo de disminuir la RI (37).

En un estudio clínico prospectivo en el que se evaluó el efecto de dos tipos diferentes de dietas de reducción: 1ª 40% carbohidratos, 30% proteínas versus dieta. Y la 2ª 55% carbohidratos, 15% de proteínas. Se intervinieron por 12 semanas y 4 de mantenimiento. Se encontró una disminución en la grasa abdominal y peso, los cuales fueron independientes de la composición del a dieta (38).

Considerando que el mecanismo más importante en el HGNA es la resistencia a la insulina, es factible que con un plan de dieta y actividad física para reducción de peso mejoren las alteraciones bioquímicas características de ésta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se ha sugerido que la dieta y actividad física deben ser el primer paso a realizar en los pacientes con HGNA; sin embargo aún se evalúan los estudios que determinan la eficacia de esta intervención e impacto sobre las PFH. Se ha sugerido en varios estudios, la correlación entre la resistencia a la insulina, los niveles de ALT y la dislipidemia y que un plan de dieta y actividad física podrían revertir dichas las alteraciones.

JUSTIFICACION

La resistencia a la insulina representa el factor más importante en la fisiopatología del HGNA. En este contexto se considera que el primer paso en el plan de tratamiento es un plan de dieta y actividad física para lograr la reducción de peso y por ende la disminución de la resistencia a la insulina. Sin embargo, hasta la fecha no existen estudios clínicos en nuestro país que evalúen el impacto de esta estrategia en pacientes que presentan ésta enfermedad.

HIPÓTESIS

La reducción de peso basado en dieta y actividad física en un grupo de mujeres con sobrepeso u obesidad e HGNA, se traducirá en una normalización de las alteraciones bioquímicas observadas en éste grupo de pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Evaluar el efecto de un programa de reducción de peso combinando dieta y actividad física durante dos meses sobre la concentración de ALT en un grupo de mujeres con HGNA

Objetivos específicos.

- Determinar el grado de elevación de ALT en pacientes mujeres con sobrepeso u obesidad.
- Determinar la presencia de esteatosis hepática por medio de ultrasonido en pacientes mujeres con sobrepeso y obesidad.
- Determinar el grado de resistencia a la insulina por medio del índice glucosa/insulina en pacientes mujeres con HGNA.
- Determinar el efecto de la dieta y la actividad física en los siguientes parámetros:
 - ✓ Índice de masa corporal (IMC Kg/m²),
 - ✓ Índice de cintura- cadera (ICC).
 - ✓ Niveles de ALT.
 - ✓ Grado de esteatosis hepática por ultrasonido abdominal (USG).
 - ✓ Grado de resistencia a la insulina por medio del índice glucosa/insulina (HOMA).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio.

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, longitudinal realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre Septiembre del 2005 y Septiembre del 2006. Las pacientes forma parte del proyecto titulado “*Estudio multicéntrico sobre factores ambientales relacionados con la resistencia a la insulina y diabetes mellitus*”; que se lleva a cabo actualmente en el Hospital de Ginecobstetricia del IMSS “ Dr. Luís Castelazo”, que consta de 100 pacientes, en donde, entre otros factores se evalúa el impacto de la reducción de peso sobre el grado de resistencia a la insulina que presentan 2 grupos diferentes de mujeres: 1) Aquellas con sobrepeso u obesidad con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) (*pacientes*) y 2) Mujeres con sobrepeso u obesidad sin SOP (*controles*).

Nuestro trabajo se enfoca en la evaluación de la presencia de HGNA solamente en este último grupo de mujeres (controles) antes y después de dicha intervención.

Criterios de inclusión.

- ✓ Edad entre 20 y 45 años
- ✓ Sobrepeso u obesidad (IMC > 25)
- ✓ Diagnóstico de HGNA

Criterios de exclusión.

- ✓ Diagnóstico reciente de diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica.
- ✓ Embarazo o lactancia.
- ✓ Utilización de anticonceptivos orales o fármacos potencialmente hepatotóxicos en los últimos 6 meses.
- ✓ Tratamiento farmacológico para HGNA.
- ✓ Incapacidad para realización de actividad física.
- ✓ Que no desearan participar en el estudio.
- ✓ Otras causas de hepatopatía.
- ✓ Que se encontraran en un programa de dieta o ejercicio.

- ✓ Que presentaran algún tipo de incapacidad para de llevar a cabo la intervención (Dieta y actividad física).

Criterios de eliminación.

- ✓ Pérdida durante el estudio.

Descripción de la intervención.

En los pacientes incluidos se realizaron las siguientes evaluaciones y procedimientos en una hoja de recolección de datos:

- a) Revisión de historia clínica completa con el cálculo de la talla, peso, IMC y el ICC.
- b) Ultrasonido abdominal (USG), exámenes de laboratorio que incluyeron: determinación de niveles de insulina, glucosa, pruebas de función hepática completas, triglicéridos, colesterol, cinética de hierro, panel viral, inmunoglobulinas, biometría hemática y tiempos de coagulación.
- c) Una dieta específica de 2200kcal de tres días antes de la toma de muestra y primera calorimetría. El objetivo fue observar el apego y estandarización de la calorimetría.

1) Prescripción dietética.

La dieta de reducción de peso fue instalada por una nutrióloga encargada del protocolo antes citado. Se elaboró sustrayendo 500kcal/día al requerimiento energético total de cada paciente. El gasto energético total se calculó sumando el gasto energético en reposo, obtenido por calorimetría indirecta; más 20% por la actividad física y 10% por efecto termogénico de los alimentos.

El objetivo con esta restricción de energía fue promover una pérdida de peso aproximada de 0.45kgs por semana. La distribución se realizó de la siguiente manera: 55% de Carbohidratos, 30% de lípidos y 15% de proteínas.

Con el objetivo de que todos los pacientes obtuvieran 20gr de fibra en los alimentos, se les presentó un menú tipo según el requerimiento de

energía especificando las recomendaciones y restricciones necesarias. La dieta se indicó de acuerdo al sistema de alimentos equivalentes.

2) Actividad física.

Se otorgó un podómetro el día de su primera calorimetría para que se cuantifiquen los pasos que realizan diariamente y lo portaron hasta que regresaron a su prescripción dietética. A partir de la media de los pasos realizados se les fijó una meta para que incrementar su actividad física en 2000 pasos al día.

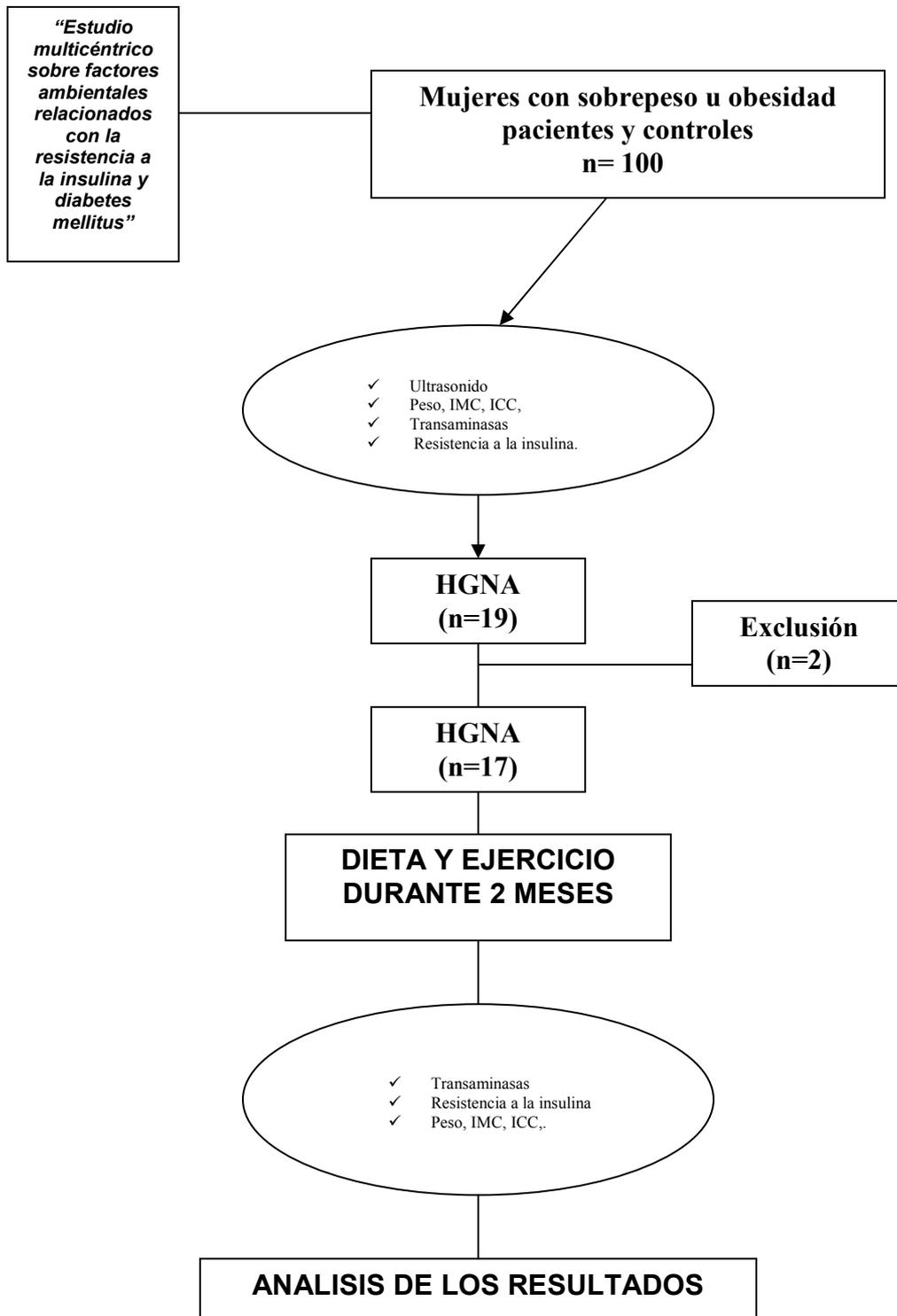
3) Seguimiento.

El estudio tuvo una duración de 8 semanas para cada paciente. Se realizó un control que evaluaba peso, IMC, ICC, y un cuestionario cada 15 días para verificar el apego a la dieta y la actividad física.

4) Fin de tratamiento.

Se realizó nuevamente determinación de IMC, ICC, niveles de insulina, pruebas de funcionamiento hepático completas y triglicéridos.

Esquema General del estudio



VARIABLES

a) Variables independientes.

- ✓ Edad
- ✓ Diagnóstico

b) Variables dependientes.

- ✓ Peso
- ✓ Índice de masa corporal
- ✓ Índice cintura cadera
- ✓ Transaminasas (ALT)
- ✓ Glucemia en ayuno
- ✓ Triglicéridos
- ✓ Insulina en ayuno
- ✓ Índice glucosa / insulina
- ✓ Cambios ultrasonográficos compatibles con HGNA

DEFINICIONES OPERACIONALES.

HGNA (*Hígado Graso no Alcohólico*): Definida por la presencia única o combinada de lo siguiente.

- ✓ Elevación de ALT >44U/L. (en más de 2 determinaciones).
- ✓ Presencia de cualquier grado de esteatosis hepática por ultrasonido.

Para esta definición, se descartaron otras causas de hepatopatía como consumo de alcohol, virus B, C, consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos en los últimos 6 meses y cualquier otra causa identificable de hepatopatía (25).

HOMA: (*Índice de resistencia a la insulina*) Se trata de un índice para determinar el grado de resistencia a la insulina, existen varias fórmulas y técnicas para su determinación. En este caso se utilizó el cociente glucosa/insulina (39). Para su realización se midió la glucosa e insulina en ayuno.

Glucosa (mg/dl) / Insulina (μU/ml)

≤ 4.5mg/dl / μU/ml NORMAL

>4.5mg/dl / μU/ml Resistencia a la insulina

IMC: Se trata de la relación entre el peso y la altura. Se obtiene de definir el peso (kg), sobre la talla en metros elevada al cuadrado. De acuerdo a la de la OMS (Organización Mundial de la Salud) existe la siguiente clasificación, que fue la utilizada para la realización de este estudio (40):

25-29.9	Sobrepeso
30-34.9	Obesidad grado 1 o leve
35-39.9	Obesidad grado 2 o moderada
> 40	Obesidad grado 3 o mórbida

ICC: Se trata de un índice que relaciona el perímetro abdominal y la cadera. El objetivo es determinar la distribución de la adiposidad. Se ha sugerido que una obesidad del segmento superior se relaciona mas directamente a la resistencia a la insulina que la de segmento inferior, por ello se ideó esta determinación. Donde se divide el perímetro de cintura (cm) sobre el perímetro de cadera (cm) (40).

>0.85 se relaciona con obesidad de segmento superior.

ANÁLISIS DE DATOS

La síntesis de los valores obtenidos se realizó en términos de media \pm DE (desviación estándar). Para comparar los cambios en las variables antropométricas y en las variables metabólicas se utilizó la *T* de student pareada y se consideró las diferencias significativas cuando se determinó un valor de $p < 0.05$, Para comparar las variables entre grupos se utilizó la prueba *T* de student pareada para dos muestras independientes.

ASPECTOS ETICOS

El protocolo se realizó de acuerdo a lo estipulado en la ley General de de Salud para la realización de investigación clínica. Se incluyeron únicamente a las pacientes forman parte del protocolo antes citado y que dieron su consentimiento para participar en el estudio.

FACTIBILIDAD

El estudio forma parte del proyecto que actualmente se lleva a cabo en el Hospital de Ginecobstetricia con el nombre de “Estudio multicéntrico sobre factores ambientales relacionados con la resistencia al a insulina y diabetes mellitus”. Cuenta con el financiamiento y equipo necesario para la realización de las pruebas bioquímicas y estudios especiales considerados para la realización de este protocolo.

RESULTADOS:

Del total de las 100 mujeres con sobrepeso u obesidad consideradas para el estudio, 19 presentaron HGNA (tabla 1).

Tabla 1: Características generales de mujeres incluidas n=19

Edad (años)*	35.8 ± 4.8
IMC(kg/m2)*	33.7 ± 5.7
Estatura (m)*	1.56 ± 0.05
Empleadas del IMSS	15
Amas de casa	2
Empleadas no IMSS	2

*Datos expresados como media ± DE

IMC= Índice de Masa Corporal

IMSS = Instituto Mexicano del Seguro Social

En la evaluación inicial, en 7 pacientes (36.84%) se encontró sobrepeso y en 12 (63.15%) obesidad. En 5 mujeres (26.31%) se encontró ICC >0.85. En 12 pacientes (63.15%) tenían ALT mayor de 44 U/L. 14 mujeres (73.68%) presentaron esteatosis hepática por ultrasonido (USG). En 14 mujeres (73.68%) se encontró un índice glucosa insulina (HOMA) > 4. En 8 pacientes (42.10%) se reportaron triglicéridos mayor de 200 mg/dl. Dos pacientes (10.52%) se excluyeron del estudio por alteraciones en las pruebas de función tiroidea que en una segunda toma se confirmaron estableciéndose el diagnóstico de hipotiroidismo en ambas. Las dos pacientes continuaron con dieta y ejercicio pero se excluyeron del análisis en resultados finales. (Tabla 2,3)

Tabla 2. Características demográficas y bioquímicas iniciales

Pac	Edad	Talla	Peso	IMC	ICC	Glu	* Ins	*HOMA	ALT	AST	Trig	Virus B y C	*TSH
1	33	1,44	69,8	33,7	0,86	98	51,3	1.9	45	30	106	Neg	0.5
2	29	1,58	104	41,7	0,90	101	32,4	3.11	58	37	220	Neg	0.8
3	36	1,61 5	72,9	28,0	0,82	80	4,23	18.9	20	19	134	Neg	1.2
4	33	1,53	90,2	38,5	0,84	110	3,86	28.9	143	97	226	Neg	0.9.
5	35	1,46 5	63,8	29,7	0,88	77	5,66	13.6	48	40	128	Neg	2.0
6	33	1,59	84,2	33,3	0,81	105	8,75	12.0	147	93	204	Neg	0.5
7	43	1,57	84	34,1	0,81	80	6,35	12.6	36	28	129	Neg	0.8
8	41	1,52 1	67,2	29,0	0,82	75	63,9	1.2	28	15	126	Neg	2.1
9	39	1,55 5	68,2	28,2	0,82	69	8,88	7.8	55	50	220	Neg	0.6
10	37	1,58	82,9	33,2	0,86	96	2	48.0	45	34	243	Neg	2.1
11	28	1,65	87,2	32,0	0,85	113	3,55	31.8	53	36	208	Neg	0.9
12	44	1,52 5	73,8	31,7	0,87	96	3,55	27.0	20	19	140	Neg	1.6
13	37	1,57	78,1	31,7	0,85	88	5,31	16.57	25	17	88	Neg	0.7
14	40	1,53 7	101,4	42,9	0,78	103	8,3	12.4	159	70	220	Neg	0.5
15	33	1,48 5	83,1	37,7	0,82	90	6.2	14.51	34	35	154	Neg	2.9
16	46	1,54	69,1	29,1	0,82	85	4.4	19.31	56	45	165	Neg	3-8
17	23	1,50 5	69,8	30,8	0,84	105	54,8	1.9	44	33	115	Neg	4.9
18	31	1,61 5	69	26,5	0,84	78	4,44	17.56	39	26	107	Neg	1.0
19	33	1,56 4	111,9	45,7	0,86	98	4.2	23.3	28	16	245	Neg	4.2

*Insulina : $\mu\text{U/ml}$

*HOMA: Índice glucosa insulina

* TSH. (valores normales 0.4 a 4)

El peso promedio inicial fue $79.4\text{kgs} \pm 11.8$, al final del estudio el peso reportado fue $78.1\text{ kgs} \pm 12.3$. En cuanto al IMC en Kg/m^2 inicial se reportó en 33.3 ± 4.5 , y al final del estudio 32.7 ± 4.8 . El ICC promedio inicial 0.84 ± 0.3 al final $0.84 \pm .3$, (Tabla 3).

Tabla 3: Antropometría inicial y al final de la intervención.

Característica	Inicio	final
Peso (kg)	81.8 ± 14.3	79.9 ± 14.3
IMC (kg/m ²)	33.7 ± 5.7	33 ± 5.9
Circunferencia cintura (cm)	97.3 ± 11	94.1 ± 11.2
Circunferencia cadera (cm)	115.4 ± 13	112.4 ± 13.7
ICC	0.84 ± 0.03	0.84 ± 0.03

El porcentaje de cumplimiento de metas establecidas fue del 68%.
(Tabla 4)

Tabla 4: Actividad física

Actividad física	media+-D.E
pasos para establecer meta	6813.1±3718.6
meta	8680±3519
pasos	9683.4±3743.9
aumento de pasos	3433.5±3768.9
cumplimiento de la meta*	68%

Los cambios en la antropometría al final del estudio mostraron: disminución de peso en kg (-1.9 ± 2.1); IMC disminución de (-0.8 ± 0.8) ICC descenso a (-0.01 ± 0.01). Así mismo se observó un incremento promedio en el gasto energético basal al final del tratamiento, y mayor oxidación de hidratos de carbono, lo que conlleva por ende a cambios metabólicos que traducen mejoría bioquímica. (Tabla 5)

Tabla 5 : Gasto energético y oxidación de sustratos

Característica	Inicio	Final (DE)
GER (Kcal/día)	1484.4 ± 172.5	1511.3 ± 188.9
RQ	0.83 ± 0.07	0.87 ± 0.08
%HC	34.6 ± 14.7	46.6 ± 17.7
%lípidos	53.4 ± 19	41.6 ± 16.7
%proteínas	13.9 ± 5.3	13.6 ± 5.4

GER = gasto energético en reposo; RQ = coeficiente respiratorio; %HC = % de oxidación de hidratos de carbono

Tabla 6. Cambios en antropometría

Característica	Cambios postratamiento (DE)
Peso (Kg)	-1.9 ± 2.1
IMC (Kg/m2)	-0.8 ± 0.8
circunferencia cintura (cm)	-2.6 ± 1.7
circunferencia cadera (cm)	-2.1 ± 1.5
ICC	-0.01 ± 0.01

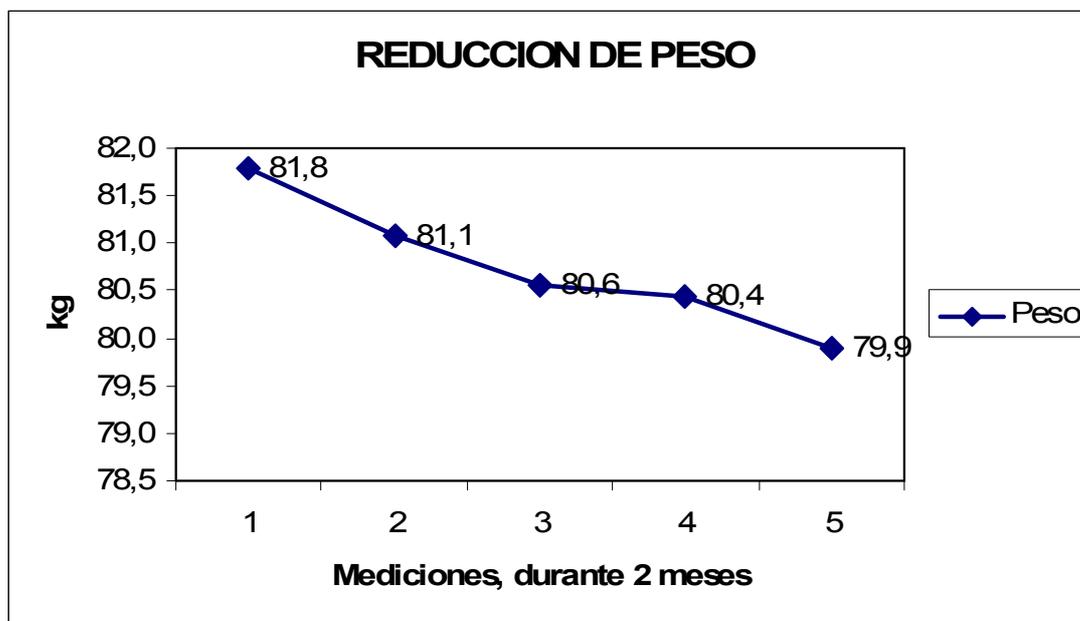
En la siguiente tabla que resumen los hallazgos bioquímicos y antropométricos previo y posterior a intervención (Tabla 7.)

Tabla 7. Características antropométricas y bioquímicas al inicio y al término de la intervención.

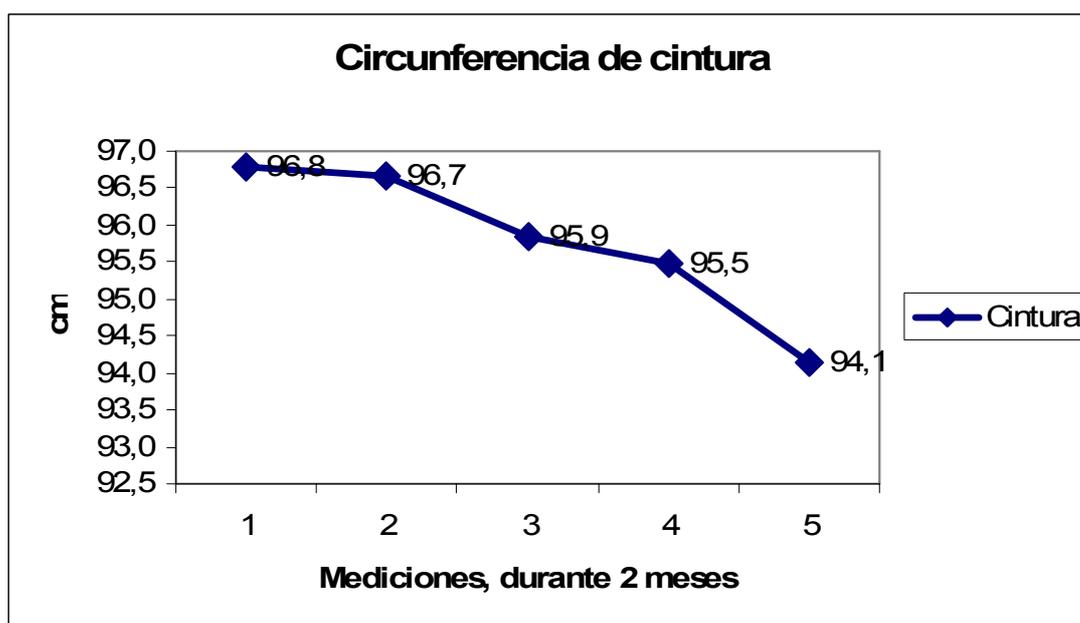
Peso Inicial	P. Final	ICC Inicial	ICC final	Gluc inicial	Glucosa final	Insulina inicial	Insulina final	HOMA Inicial	HOMA Final	ALT Inicial	ALT final
69,8	67,8	0,86	0.86	98	89	51,3	65.2	1.9	1.3	45	40
104	102,8	0,90	0.89	101	86	32,4	39,7	3.11	2.1	58	53
72,9	72,8	0,82	0.82	80	85	4,23	11,4	18.9	7.45	20	23
90,2	89,9	0,84	0.83	110	99	3,86	16,9	28.9	6.89	143	98
63,8	62,3	0,88	0.83	77	76	5,66	6,73	13.6	11.7	48	42
84,2	78,2	0,81	0.82	105	74	8,75	27.9	12.0	2.6	147	36
84	83	0,81	0.82	80	84	6,35	23,5	12.6	3.56	36	30
67,2	64	0,82	0.82	75	79	63,9	69,94	1.2	1.1	28	28
68,2	67,6	0,82	0.85	69	77	8,88	49	7.8	1.62	55	145
82,9	82,7	0,86	0.87	96	78	2	17,4	48.0	4.48	45	44
87,2	89	0,85	0.84	113	85	3,55	3,5	31.8	24.28	53	55
73,8	72,85	0,87	0.87	96	89	3,55	15,7	27.0	5.7	20	30
78,1	72,8	0,85	0.84	88	79	5,31	28,54	16.57	2.76	20	25
101,4	100,1	0,78	0.77	103	110	18,3	21,9	12.4	5.2	159	108
83,1	86,3	0,82	0.81	90	88	5.6	5.0	14.51	17.6	34	44
69,1	67,2	0,82	0.81	85	93	4.9	15	19.31	6.2	56	60
69	62,6	0,84	0.82	78	71	4,44	27,14	17.56	2.61	39	35

En cuanto a la reducción de peso promedio se observó un descenso progresivo durante las 8 semanas de tratamiento, hubo una disminución en la circunferencia de cintura y finalmente en el índice cintura cadera. (Gráfica 1,2,3)

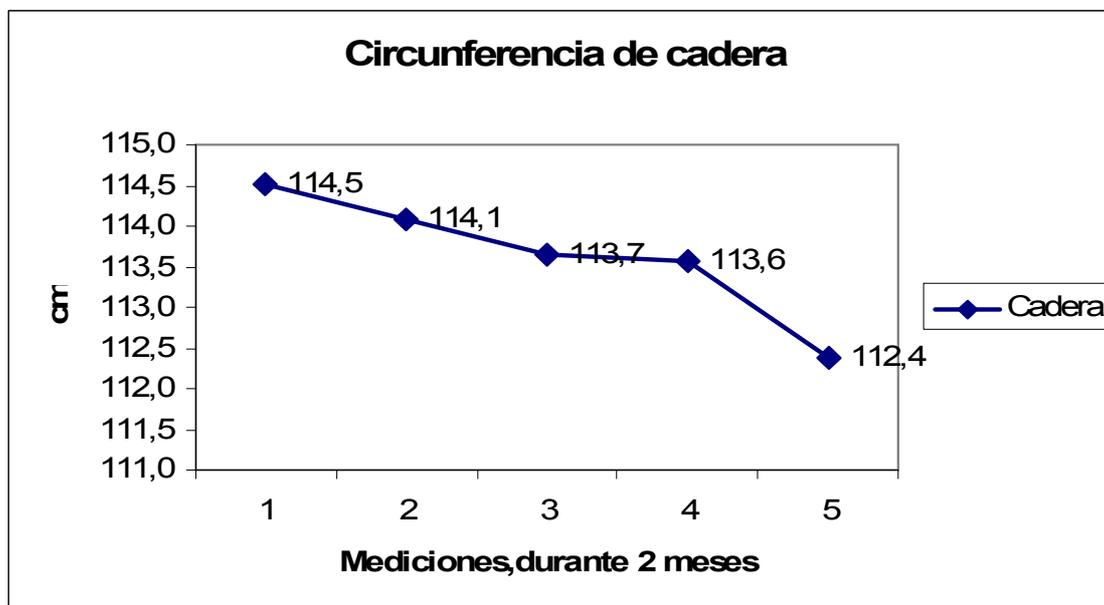
Gráfica 1: Porcentaje promedio de reducción de peso durante los meses del estudio



Gráfica 2. Porcentaje promedio de reducción de circunferencia de cintura durante los 2 meses del estudio.



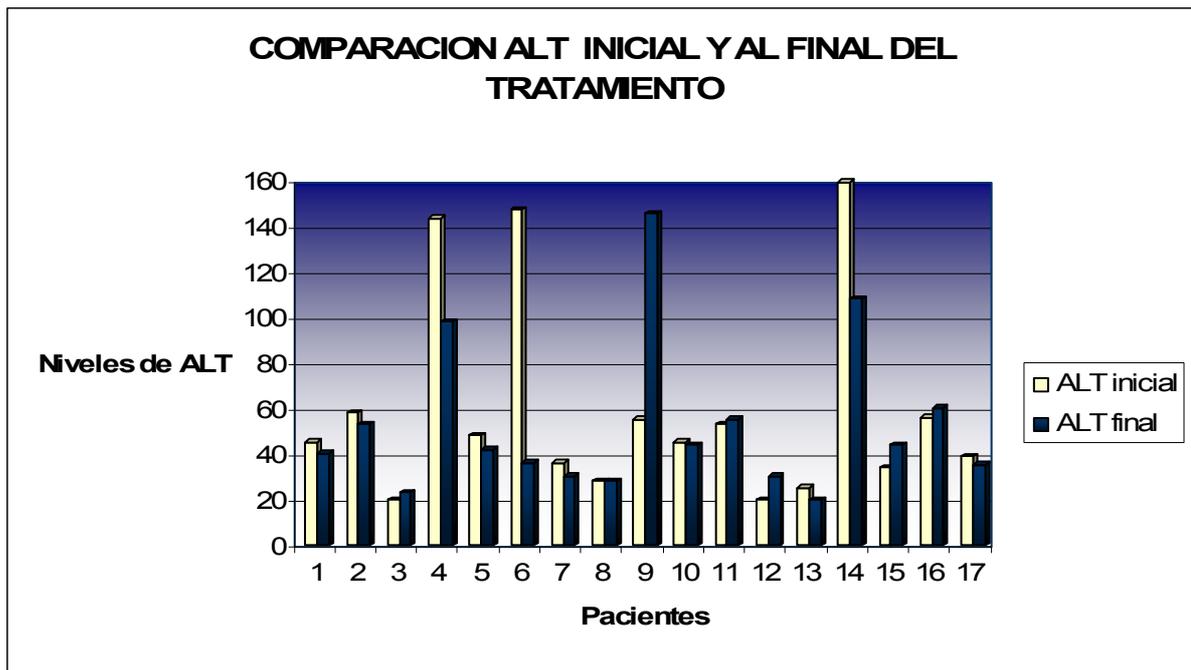
Gráfica 3. Porcentaje promedio de reducción cadera durante las 8 semanas del estudio.



En las siguientes gráficas se ejemplifica la correlación estrecha entre la reducción de peso, las modificaciones en índice de glucosa insulina y niveles de transaminasas. Las cifras de ALT en promedio inicial fueron de 56.73 ± 5.7 , al término del estudio 52.7 ± 2.7 ($p < .005$). En la (gráfica 4) se presentan los niveles comparativos de transaminasas al inicio y final del estudio, obsérvese en la paciente número 9 con un incremento en los niveles de ALT respecto al inicio del estudio, ésta misma paciente quien tiene un IMC en 28 muestra esteatosis grado III en USG abdominal y triglicéridos mas de 200 lo que sugiere la asociación entre dichas alteraciones. En la paciente número 14 con ALT inicial de 163 y una reducción de peso solo de 1.3 kg. Con un índice cintura cadera inicial 0.85 final 0.84, mostró un índice glucosa insulina que inicialmente se reportó en 12.4 y al final del estudio en 5.2 con un IMC al final del estudio de 42.4, los parámetros aún anormales sin embargo con mejoría importante respecto al inicio del estudio, lo cual sugiere que a pesar de rangos

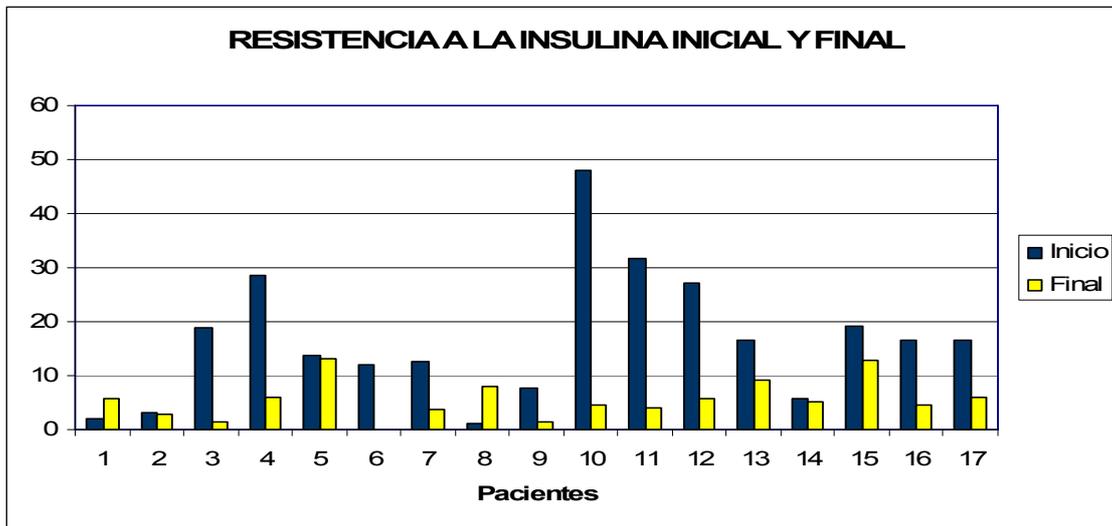
de obesidad mórbida al inicio y final de la intervención en ésta paciente y la reducción de peso aparentemente mínima, los cambios dietéticos y el incremento leve en la actividad física sugieren un impacto positivo en dichas alteraciones.

Gráfica 4. Niveles de transaminasas al inicio y al final del estudio.



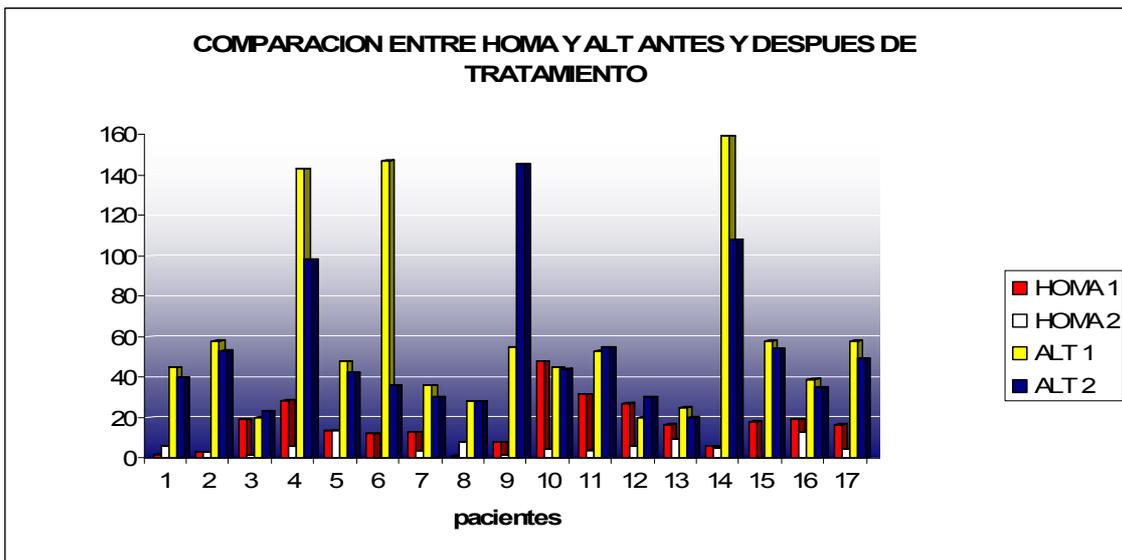
En la (gráfica 5) se representan los niveles de resistencia a la insulina al inicio y final del tratamiento al inicio el porcentaje fue de 73.68% antes de la intervención, y posterior al estudio mostró 52.94%.

Gráfica 5. Comparación entre índice glucosa insulina (HOMA) al inicio y final del estudio.



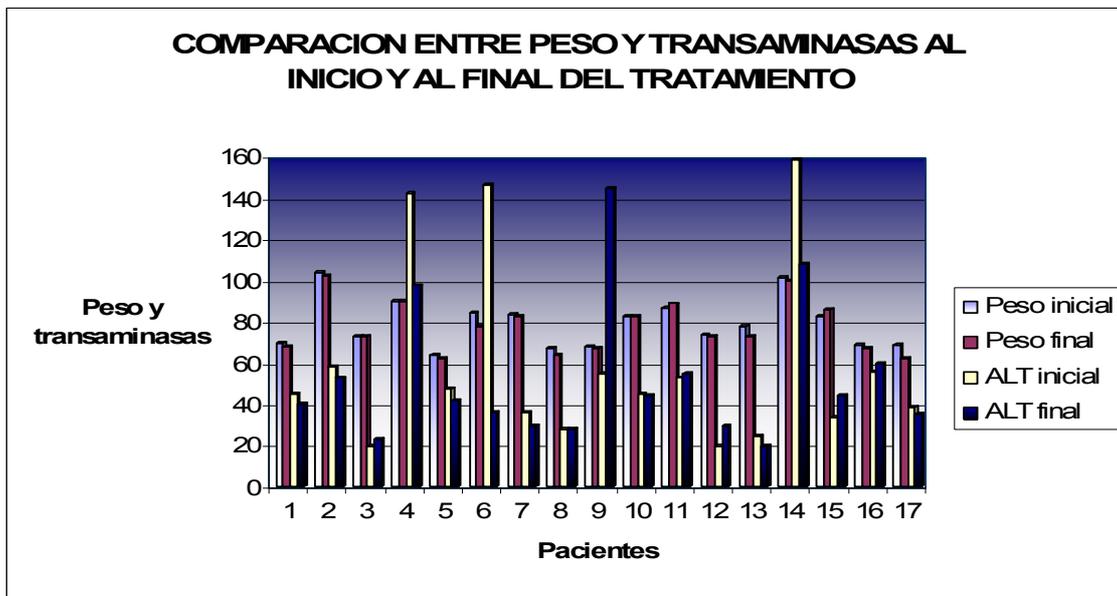
En la (gráfica 6) se muestra un resumen de que compara las alteraciones en ALT y correlación con resistencia a la insulina los datos demuestran la relación que existe entre ambos y la tendencia a normalizar los parámetros alterados posterior a intervención.

Gráfica 6: Comparación entre índice glucosa insulina y transaminasas.



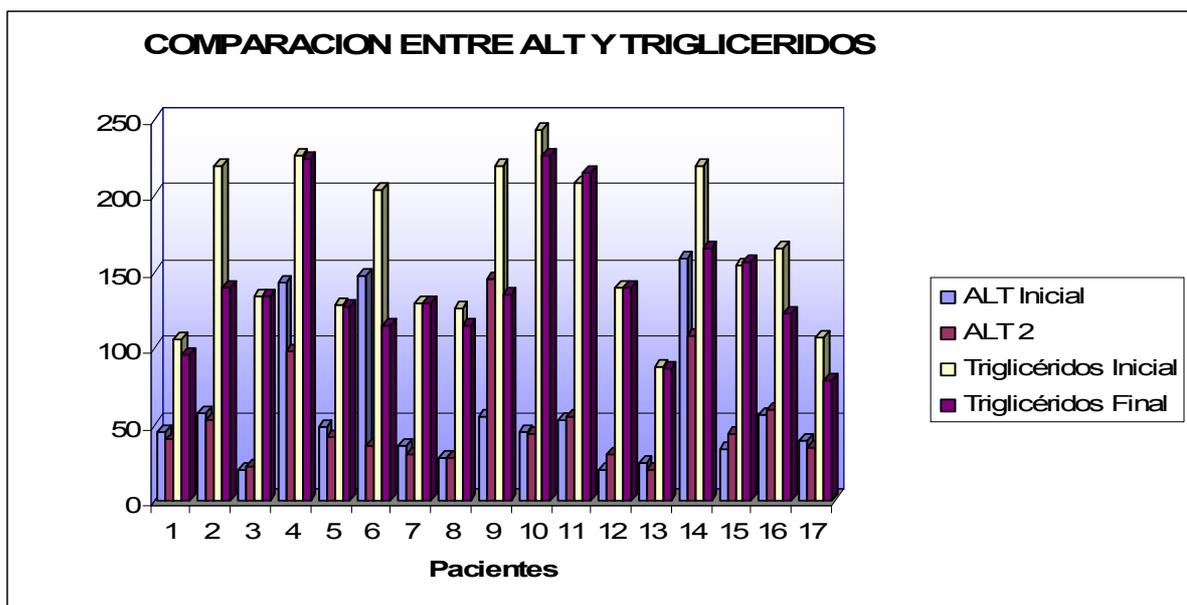
En la gráfica 7 se demuestran los niveles de ALT y el peso al inicio y al final del tratamiento, de igual forma es notable que las pacientes que no lograron disminuir de peso no mejoraron los niveles de transaminasas o incluso los incrementaron específicamente la ALT.

Gráfica 7. Comparación entre peso y transaminasas



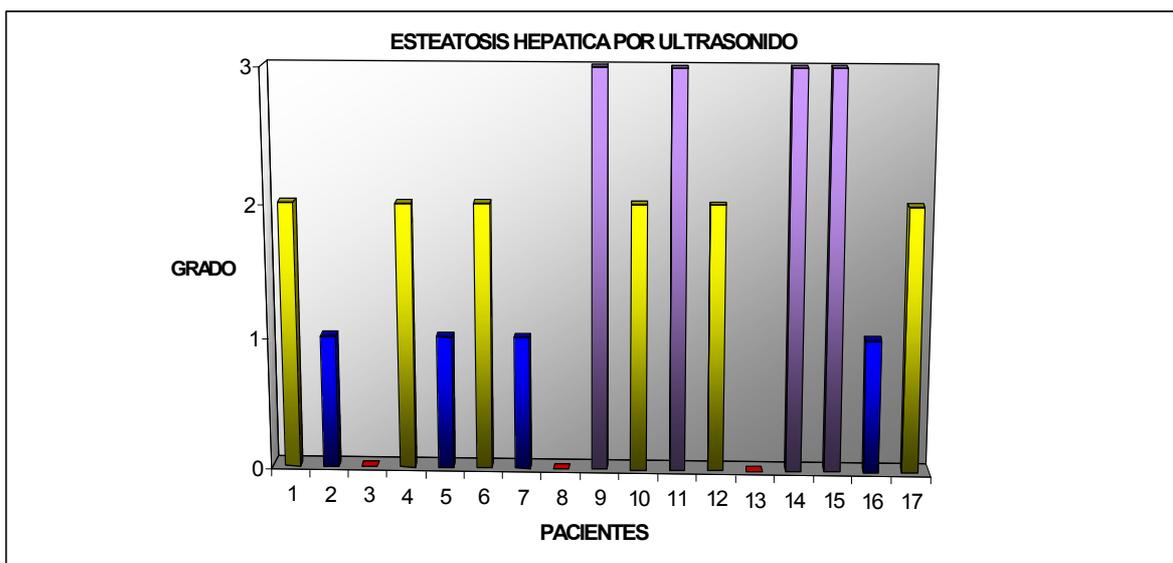
Los niveles de transaminasas se correlacionaron con la disminución de peso y niveles de triglicéridos gráfica 8.

Gráfica 8: Comparación entre ALT y triglicéridos.



El ultrasonido abdominal se reportó como normal en 3 pacientes (14.85%); esteatosis grado I en 4 (21.05%), grado II en 6 (47.36%) y grado III en 4 pacientes (21.05%). De las 4 pacientes con esteatosis grado III, (gráfica 7) en 3 pacientes (75%). se reportó el mayor IMC promedio en el grupo de estudio con una media de (39.37 kg m².) Una de ellas (25%) presentó IMC 28.2; en ésta paciente los triglicéridos se reportaron mayores a 220 mg/dl. En las 3 pacientes que se reportó como normal los triglicéridos se encontraban dentro de rangos normales las pacientes tuvieron un IMC menor de 30 sin embargo con ALT >44. Lo anterior sugiere que a mayor obesidad mayor posibilidad de presentar hallazgos ultrasonográficos compatibles con esteatosis.

Gráfica 9. Ultrasonido abdominal y grado de esteatosis hepática.



DISCUSION

La causa más común de anormalidad en pruebas de función hepática (PFH) en adultos en Estados Unidos es la HGNA y probablemente a nivel mundial (41).

Entre los factores predisponentes para el HGNA son actualmente la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipidemia; formando así parte del síndrome metabólico (44) El mecanismo parece ser el mismo; la resistencia a la insulina, ya que la implicación de éste en ambas entidades nos orienta a buscar de manera intencionada su asociación en la práctica clínica.

La ALT es una enzima hepática citosólica que se encuentra en varios órganos (42) sin embargo, se encuentra particularmente elevada a nivel hepático. Cataliza la reacción de transferencia del grupo amino de alanina a alfaacetoglutarato, se ha definido a través de estudios en animales y humanos como una enzima que se encuentra frecuentemente elevada en enfermedades hepáticas sirviendo así como parámetro de tamizaje y seguimiento en pacientes con enfermedad hepática (43)

Nuestro grupo de pacientes es pequeño ya que los criterios de selección fueron estrictos y se intentó incidir sobre mujeres en edad reproductiva en las que el tratamiento tuviera impacto a largo plazo; además, el seguimiento e instalación del tratamiento fue minucioso y exhaustivo, sin embargo los resultados orientan a necesidad de realizar estudios más grandes que empleen y evalúen en forma prioritaria la dieta y ejercicio como principio fundamental del tratamiento de HGNA.

En nuestro estudio el grupo de pacientes con resistencia a la insulina alcanzó un porcentaje de 73.68% antes de la intervención, y un posterior al estudio mostró 52.94% la tendencia a la normalización posterior a intervención en éste grupo de alienta a continuar sobre ésta modalidad de tratamiento. Es importante recalcar que aun a pesar que al inicio del estudio se mostraron éste porcentaje tan alto de resistencia a la insulina ésta no se traduce desafortunadamente como hiperglucemia, lo cual en estudios epidemiológicos subestimaría su presencia ya que el 94.8% de los pacientes obesos de nuestro estudio presentaron glucemias dentro de rangos normales. Además la presión arterial fue normal y no tenían datos clínicos que sugerían insuficiencia hepática avanzada u otras alteraciones bioquímicas. La resistencia a la insulina se ha considerado como un factor pronóstico para la presencia de fibrosis e inflamación y juega un papel primordial en el síndrome metabólico y sus consecuencias a largo plazo, por lo cual éstos hallazgos nos obligan prestar más atención en pacientes con sobrepeso u obesidad que acuden por otra razón a la consulta habitual ya que la mayoría de ellas acude al médico cuando las consecuencias del síndrome metabólico son evidentes o incluso cuando existe enfermedad hepática o cardiovascular avanzada.

Después del tratamiento la RI encontrada mejoró, aun sin alcanzar el peso ideal de cada paciente, lo cual refleja la importancia no solo del tratamiento, sino también de los reportes previos de la literatura que señalan que con solo disminuir un 5% del peso real, podría ser suficiente de manera inicial para corregir significativamente la RI y todas las manifestaciones de la

misma. Además se ha demostrado también que el impacto en la modificación de los hábitos higiénico dietéticos en éste grupo de pacientes, ya que en solo 8 semanas logró mejorar dichas alteraciones en la mayoría de nuestros pacientes a pesar de no alcanzar peso ideal. Todo esto, apoya a que la modificación y incremento en la actividad física sean el pilar inicial del tratamiento de pacientes con HGNA que presentan sobrepeso u obesidad, ya que hasta el momento no se ha demostrado en forma contundente que algún tratamiento farmacológico en ausencia de dieta mejore las alteraciones metabólicas encontradas, con la gran ventaja que dicho tratamiento no tiene los potenciales efectos adversos de los fármacos y se puede iniciar en el consultorio en la primera cita al detectar sobrepeso u obesidad.

Así mismo observamos mejoría en las cifras de ALT, que hasta el momento es el es el marcador bioquímico no invasivo más utilizado para sugerir inflamación hepática y que aunque no es específico de enfermedad hepática ni de HGNA, su combinación con la utilización de USG ayuda a determinar la presencia de la enfermedad y por lo tanto su normalización puede sugerir sensiblemente una disminución de la actividad inflamatoria a nivel hepático, lo cual no es así con el ultrasonido abdominal, donde incluso en sujetos normales podría encontrarse algún grado de esteatosis o inclusive incrementar en pacientes que han sido sometidos recientemente a una disminución de peso haciendo poco sensible y específico este método diagnóstico. Es por ello que no tomamos en cuenta éste parámetro para evaluar cambios posterior a tratamiento, ya que además fue un periodo relativamente corto de tiempo con poca probabilidad de encontrar cambios.

Como se comenta en la literatura mundial debemos considerar que los pacientes con sobrepeso u obesidad y que presentan elevación de ALT y probablemente un cociente AST/ALT <1, en ausencia de otras causas de hepatopatía deberían hacernos sospechar en forma primordial de esta entidad clínica e incluso buscarla intencionadamente.

El HGNA tiene una frecuencia de 16-20% en la población general, (41) El uso de ALT como marcador de HGNA mostró una prevalencia de 2.8% según Ruhl et al., siendo de ellos 65% relacionados a sobrepeso definidos como un IMC>25Kg/m². y obesidad definida como IMC>30Kg /m², lo cual demuestra la estrecha relación entre sobrepeso y obesidad con RI e HGNA. Sin embargo, aunque una limitante de nuestro estudio es la falta de adaptación de la definición de obesidad y sobrepeso de acuerdo a la OMS con la población mexicana, actualmente consideramos que esto no limita los hallazgos ni la relación encontrada en éste grupo de pacientes, entre la obesidad y sobrepeso con la RI y presencia de HGNA. En cuanto al valor de referencia de los niveles de transaminasas utilizados en nuestro estudio para determinar la anormalidad, sabemos que aunque podría ser controversial, e incluso algunos autores como Prati et al (47) Han propuesto nuevos valores para transaminasas normales en ALT (30UI/L en hombres y 19UI/L en mujeres), consideramos que éstos valores aplicados en la práctica clínica podrían sobreestimar la presencia de enfermedades hepáticas con niveles de transaminasas que hasta ahora se han considerado como normales, por ello, decidimos conservar los valores de referencia similares a los tomados en el estudio de Ruhl et al (41) donde se observa una distribución mas uniforme.

La creciente problemática relacionada con la obesidad, obliga a identificar en forma más temprana a pacientes con HGNA y por supuesto a incidir directamente en el tratamiento y en la prevención. Siendo lo más trascendente el hallazgo de que medidas tan sencillas con el aumento de la actividad física y el apego a un régimen dietético pueden ser medidas simples y de bajo costo que pueden no solo llevarse de primera instancia en todos los pacientes obesos y con RI sino en aquellos con HGNA, lo cual como en nuestro estudio aunque intentamos monitorizar al paciente de forma muy cercana y objetiva, desafortunadamente sabemos que se trata de una medida que depende en su mayoría de la convicción del paciente y el apego que este tenga y por lo tanto la mejoría clínica encontrada a 2 meses de iniciado el tratamiento o inclusive menos en algunos pacientes en nuestro estudio, solo represente ese hallazgo y no una medida definitiva, desconociendo los efectos de este tratamiento a largo plazo en este tipo de pacientes. Todo esto hace pensar que aunque el tratamiento combinado no solo disminuye la obesidad, el sobrepeso y todos los efectos adversos secundarios, el futuro del tratamiento en este tipo de pacientes debería estar encaminado a combinar la dieta, el ejercicio y un tratamiento psicológico adecuado que permita el mantenimiento a largo plazo de estas medidas y así poder valorar hasta que grado y por cuanto tiempo podrían ser necesarias y si existe o no algún punto en el cual sean ya insuficientes. Por todo esto, es probable que además de la medición de la ALT, USG y de los índices de masa corporal y cintura-cadera, también se considere la medición del índice de resistencia a la insulina, que en caso de encontrarse elevado, debería alertarnos a iniciar medidas preventivas y terapéuticas inmediatas para evitar su progresión.

Conclusiones.

El HGNA sigue siendo una enfermedad subestimada en la población general, que puede avanzar de forma generalmente silenciosa hasta la hepatopatía terminal. Actualmente no existe un tratamiento específico, sin embargo la RI es el mecanismo fisiopatológico más consistentemente encontrado. La obesidad o el sobrepeso son los factores de riesgo más importantes y los podemos detectar en el consultorio con solo determinar el IMC. En todo paciente obeso con alteración en las pruebas de función hepática debe buscarse otra causa de ellas y realizarse pruebas de función tiroidea. En nuestro grupo de pacientes se demostró que La RI de forma temprana generalmente se acompaña de normoglucemia, cifras tensionales normales, lo cual puede ser subvalorado y debería ser investigado en todos los pacientes con HGNA de forma inicial. Medidas simples como la adherencia a un programa de aumento en la actividad física y de dieta hipocalórica, son una medida rápida y efectiva en el tratamiento inicial de esta enfermedad traduciéndose en la normalización de las transaminasas, y otros parámetros bioquímicos generalmente alterados en este grupo de pacientes y en una disminución del grado de RI, por lo cual deberían ser tomados en cuenta como piedra fundamental inicial en el tratamiento de todos los pacientes con diagnóstico HGNA.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121:710.
- (2) Caldwell SH, Oeslner DH, Iezzoni JC, et al: Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29:664-669.
- (3) Bacon B, Faracash MJ, Janney CG, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103 -1106.
- (4) Bugianesi E., Leone A., Van E, Marchesani G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-40.
- (5) Galambos J: Natural history of alcoholic hepatitis III: Histologic changes. *Gastroenterology*1972;56:515-522.
- (6) Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Alliday JW, Powell LW. The natural history of non alcoholic steatohepatitis; a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11: 74-80.
- (7) Falck-Ytter, et al. Clinical features and natural history of non-alcoholic steatosis syndromes. *Semin Liv Dis* 2001; 21:17-26.
- (8) Teli MR, James OFW, Burl JA, Bennet MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-9.
- (9) Shimada M. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002; 37(1):154.60.
- (10) Cotrim HP, Parana R, Brago E, Lyra L. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma; natural history? *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3018-9
- (11) Clark JM, Diehl AM. Defining nonalcoholic liver disease: implications for epidemiologic studies. *Gastroenterology* 2003; 24: 248-50.
- (12) Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001;7:608-14.
- (13) Hui JM, Kench JG, Chitturi S., Sud A, Farrell GC, Byt K, et al. Long-Term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38: 420-7.

- (14) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-48
- (15) Matteoni C, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.
- (16) Donati, B Stagni, F F Pscaglia, N Ventruoli, et al. Increased prevalence of fatty liver in hypertensive patients with normal liver enzymes : Role of insulin resistance. *Gut* 2004; 53: 1020-1023
- (17) Kral JG, Schnaffner F, Pierson RN Jr, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 1993;42: 548.51.
- (18) Acosta B, Escalona M, Maiz G, Pollac C, Leighton F. Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la región metropolitana. *Rev. Med. Chile* 2002; 130: 1227-1231.
- (19) Sleisenger and Fordtran. Gastrointestinal and liver disease. Ch 73 Anatomy and Physiology of the liver. 2002.1127-1137.
- (20) Laguna J, Piña E. Bioquímica. 4ta edición 2000. Organización bioquímica de la célula. 335-350.
- (21) Perez C, Del Hoyo P, Miguel M, Rubio J, Castellano G. et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38:999-1007
- (22) Yun-feng piao, Jing T, Yang S. Relationship between genetic polymorphism of cytochrome p450IIE1 and fatty liver. *World Journal of Gastroenterol* 2003;9(11): 2612-2615
- (23) Alba L.M., Lindor K. Review article: non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:977-986
- (24) Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.
- (25) Mc Cullough A. The clinical features, diagnosis and natural history of non alcoholic fatty liver diasease. *Clinics in liver disease* Aug 2004; 8(3): 785-798
- (26) American Gastroenterological Association Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002;123;1705-1725

- (27) Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2042-7.
- (28) Mofrad P, Contos M, Haque M, Sargeant C, Fisher R. et al. Clinical and histologic Spectrum of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated with Normal ALT Values. *Hepatology*; 2003:1286-1292.
- (29) Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1018-1022.
- (30) Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L. Non alcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. *Acta Med Scand* 1986;220:83-88
- (31) Kanders BS, Blackburn GL, very low calorie diets for the treatment of obesity. In: Blackburn GL, Kanders BS.cds. *Obesity: Pathophysiology, Psychology and Treatment*. New York: Chapman and Hall, 1994:197-215
- (32) Willet W, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, Hennekens CH, Speizer FE. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985;122:51-65.
- (33) Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernández-Ávila J, Madrigal H, Willet W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1998;40:133-40
- (34) Ainsworth B, Haskell W, Leon S, Jacobs D, Nontoye H, Sallis J, Paffenbarger R. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:71-80
- (35) Cömert B., Mas MR, Erdem H, Dine A, Saglamkaya U, Ciguerin M, Kuzhan O, Unal T. Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Disease* 2001; 33(4); 353-8
- (36) Haynes P, Liangpunsakul S, Chalasani N. Non alcoholic liver disease in individuals with severe obesity. *Clinics in liver disease* 2004; 8(3): 345-350
- (37) Harrison A, Brent A. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease* 2004;8 (4), 568-575

- (38) Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care* 2002;25:431-8
- (39) Wallace TM, Mathews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002; 19 (7): 527-34
- (40) WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series No. 854: Geneva, Switzerland; WHO. 1995
- (41) Ruhl C, Everhart J. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-79
- (42) Karmen A, Wroblewski F, LaDue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest.* 1955;34:126-33
- (43) Kallei L, Hahn A, Roder VZ. Correlation between histological findings and serum transaminase values in chronic diseases of the liver. *Acta Medica Scandinavica.* 1964;175:49-56.
- (44) Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes- A world wide epidemic. *Br J Nutr* 2000; 24:248-250
- (45) Agarwal SR, Malhotra V, Sakhja P, Sarin SK. Clinical, biochemical and histological profile of nonalcoholic steatohepatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2001 Nov-Dec;20(6):125-6
- (46) Youssef W, Maccullough A, Schwartz A. Steatohepatitis in obese individuals. *Best practice and research clinical gastroenterology.* 2002;16 (5): 733-747
- (47) Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vaccio E. Et al. Updated Definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137: 1-9