



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE POSGRADO**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición “Salvador Zubirán”**



**“EFECTIVIDAD COMPARATIVA DE SILIFOS-SELENIO-METIONINA-  
ÁCIDO ALFA LIPOICO MÁS METFORMINA VS TERAPIA  
CONVENCIONAL EN PACIENTES CON PRE DIABETES Y  
ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA”**

Ensayo clínico controlado

**TESIS**

Para obtener el título de  
Especialidad en Gastroenterología

Presenta:

**Dr. Leonardo Alberto Martínez Rodríguez**

Tutor de tesis:

**Dr. Aldo Torre Delgadillo**

MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



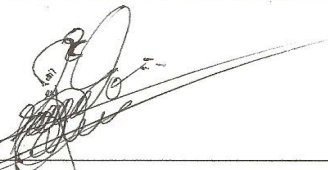
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

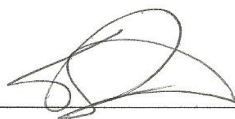
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE  
POSTGRADO EN GASTROENTEROLOGÍA DEL



---

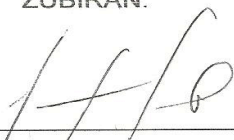
DR. LEONARDO ALBERTO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ



---

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN.



---

DR. MIGUEL ÁNGEL VALDOVINOS DÍAZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN.



---

DR. ALDO TORRE DELGADILLO  
TUTOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO DE GASTROENTEROLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN.

## **DEDICATORIA**

A mi padre celestial ya que sin su voluntad nada sería posible

A mi mamá abuelita, señora tiene mi amor y mis respetos sin medida... sin usted y su amor no lo hubiese logrado

A mi madre y padre que con su amor y enseñanzas han labrado mi camino

A mis hermanos por ser fuente de mis ilusiones y compañeros de aventura

A mis 2 muñequitas: Regina por ser el regalo mas lindo que me ha dado la vida y por regalarme esa sonrisa y alegría que me impregna de motivos ante cualquier duda y a tí Rocío por tu amor, comprensión, apoyo y sobre todo por compartir mi sueño y ayudarme a forjarlo; eres motor y razón principal para que todo esfuerzo valga la pena.

## INDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVOS.....	11
MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	25
ANEXOS.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

## RESUMEN

### ABSTRAC

**BACKGROUND/AIMS:** Disturbances in hepatic methionine and cofactors metabolism promote the development of steatohepatitis. Our aims were to determine the safety and effectiveness of selenium-methionine-alpha lipoic acid in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) on changes in echosonographic parameters and liver biochemistries.

**METHODS:** 40 patients with NAFLD between 19 and 60 years were randomized into two groups. In the selenium(15mcg)-methionine(3mg)-alfa lipoic acid (200mg) group, treatment include metformine 1500mg q.a.d. added to nutritional and exercise advice. Patients in the conventional group received metformine1500mg q.a.d. added to nutritional and exercise advice. Both groups received treatment by 24 weeks

**RESULTS:** Treatment groups were comparable at baseline. All completed the study. Patients randomized to selenium-methionine-alfa lipoic acid group, had a decrease in steatosis grade ( $p < 0.001$ ) and showed lower rates of liver enzymes than control group but without statistical significance ( $p = 0.18$ ). Proinflammatory cytokines and the reduced antioxidant status noted in NAFLD patients did improve with this therapy. Adiponectin was significantly increased in both groups and it change with active therapy. No serious adverse events occurred.

**CONCLUSION:** This is the first study to systematically assess selenium methionine and alpha lipoic acid in NAFLD patients. Treatment for 6 months may protect against worsening steatosis and improve the inflammatory profile in these patients. These findings warrant further investigation

**ANTECEDENTES/ OBJETIVOS:** Trastornos en el metabolismo de la metionina y cofactores promueven el desarrollo de la esteatohepatitis. Nuestros objetivos fueron determinar la seguridad y efectividad de selenio-metionina-ácido alfa lipoico en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHNA) sobre los cambios en ecosonografía y parámetros bioquímicos hepáticos.

**MÉTODOS:** 40 pacientes con hígado graso no alcohólico entre 19 y 60 años fueron asignados al azar en dos grupos. En el grupo de selenio (15mcg)-metionina (3mg)-alfa ácido lipoico (200 mg), el tratamiento incluyó metformina 1500 mg q.a.d. añadido a consejo nutricional y ejercicio. Los pacientes en el grupo convencional recibieron Metformina 1500mg q.a.d. añadido a consejo nutricional y ejercicio. Ambos grupos recibieron tratamiento por 24 semanas

**RESULTADOS:** Los grupos de tratamiento fueron homogéneos y comparables al inicio del estudio. Todos completaron el estudio. Pacientes aleatorizados al grupo de selenio-metionina-ácido alfa lipoico, tuvieron disminución significativa del grado de esteatosis por ultrasonografía ( $p < 0,001$ ) y mostraron menores niveles de enzimas hepáticas que el grupo control pero sin significación estadística ( $p = 0,18$ ). Las citocinas proinflamatorias y la reducción de estado antioxidante observado en los pacientes con NAFLD mostró mejoría con esta terapia. La adiponectina aumentada de manera significativa en ambos grupos cambió favorablemente con

la terapia activa. No se reportaron reacciones adversas graves.

**CONCLUSIÓN:** Este es el primer estudio que evalúa sistemáticamente el empleo de selenio metionina y ácido alfa lipoico en pacientes con NAFLD. El tratamiento durante 6 meses puede proteger contra el deterioro valorado por esteatosis y mejorar el perfil inflamatorio en estos pacientes. Estos resultados justifican una mayor investigación

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas, y en particular el hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés), se ha convertido en un importante problema de salud pública en nuestro país, la evolución ha sido rápida y progresiva pudiendo llegar a tener un impacto grave a nivel de nuestro sistema de salud.

Aproximadamente 52.2 millones de mexicanos sufren de sobrepeso y obesidad, los cuales están en riesgo grave de presentar hígado graso. Se estima que entre el 50-90% de adultos obesos tienen hígado graso del que 15 a 30% es de tipo no alcohólico. La prevalencia de NAFLD en diferentes partes del mundo es alta. Los estimados van del 10 al 30% en la población general y aproximadamente de 2 a 3% de la misma población tiene esteatohepatitis.<sup>(7)</sup> Es más frecuente en hispanos que en los caucásicos o y afroamericanos.<sup>(8)</sup> La prevalencia de NAFLD aumenta en paralelo con el peso o índice de masa corporal. El hígado graso se ha descrito como una enfermedad que no tiene síntomas claros, cuya problemática mayor radica en ser el padecimiento hepático con más prevalencia, el cual además está teniendo un incremento importante relacionado directamente con la obesidad. En 1980 por Ludwig y cols. acuñan el nombre de esteatohepatitis a un síndrome clínico-patológico bien reconocido que se presenta predominantemente en personas con obesidad, del género femenino, con diabetes mellitus en los cuales no existe el antecedente de consumo y/o abuso de alcohol, pero en los que la biopsia hepática muestra cambios histopatológicos similares a los que se observan en hepatitis alcohólica.<sup>(1)</sup> Se cree que hasta el 90% de los casos de alteración de las funciones hepáticas sin causa identificable son causadas en el hígado graso. Se sabe que en general la resistencia a la insulina se encuentra implicada en la patogénesis del NAFLD.<sup>(2)</sup> Puede manifestarse únicamente con síntomas vagos como dispepsias, trastornos digestivos, no específicos, dolor en el área hepática.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) o hígado graso no alcohólico es un padecimiento que va desde la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis) e inflamación hepática (esteatohepatitis), formación cicatrizal del tejido (fibrosis), destrucción de arquitectura normal del hígado (cirrosis) e inclusive cáncer hepático.<sup>(3)</sup> Los hallazgos histológicos pueden ir desde el almacenamiento de grasa en los hepatocitos hasta esteatohepatitis grave con grasa macrovesicular, necrosis de los hepatocitos y una infiltración prominente por neutrófilos junto con los cuerpos de Mallory formados a partir de mitocondrias dañadas. El NAFLD es una entidad caracterizada por hallazgos clínicos, bioquímicos e histológicos esencialmente idénticos a los de la esteatohepatitis inducida por alcohol. El NAFLD se define como la acumulación de grasa que excede en 5 a 10% el peso, aunque en la práctica se estima con base en el porcentaje de los hepatocitos que se observan llenos de grasa bajo el microscopio siendo la biopsia hepática el estándar de oro para diagnosticar esteatohepatitis.<sup>(4)</sup> Aunque se considera que sólo el 5% aproximado de los pacientes con esteatosis hepática grave desarrollarán a lo largo del tiempo fibrosis o cirrosis, la prevalencia de las personas con sobrepeso/obesidad, convierte al hígado graso no alcohólico en una nueva epidemia de cirrosis.<sup>(5)</sup> Se considera a la generación de estrés oxidativo como el eje central de la fisiopatología. Las células de Kupffer se encuentran activadas por la liberación de citocinas proinflamatorias y liberan factor de necrosis tumoral alfa



(TNF-alfa), lo que condiciona el infiltrado por neutrófilos como parte de la necroinflamación y activación macrofágica.<sup>(6)</sup>

La fisiopatogenia exacta del NAFLD se desconoce. La resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la cascada de inflamación juegan un papel integral en la patogénesis y progresión del hígado graso.<sup>(9)</sup> En el contexto de un índice de masa corporal incrementado (IMC). En adultos, se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico. Esta entidad incluye también hipertrigliceridemia, disminución en las lipoproteínas de alta densidad, hipertensión y resistencia a la insulina.<sup>(10)</sup>

La esteatohepatitis, que es la forma más grave del espectro del hígado graso, es mucho más probable que evolucione a fibrosis y/o cirrosis. La progresión de esteatosis a esteatohepatitis o NASH (por sus siglas en ingles) es un proceso que involucra varios eventos sucesivos, con la participación de fenómenos dominantes como la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación.<sup>(11)</sup> Durante la historia natural de la esteatohepatitis no alcohólica, se han diferenciado dos momentos determinantes en la evolución de la NAFLD. La teoría de la agresión múltiple postula dos agresiones; la primera surge a partir del incremento del tejido adiposo que ocasiona una elevación de los ácidos grasos libres y la infiltración grasa del hígado (esteatosis), este cambio estructural "sensibiliza" al hígado ante el estímulo de los metabolitos del estrés oxidativo con la consiguiente necrosis e inducción de apoptosis; así como un incremento en la expresión del TNF- $\alpha$  que favorece la apoptosis, quimiotaxis y la activación de las células estelares; y de los requerimientos de energía por alteración funcional y morfológica mitocondrial, lo que ocasiona la transformación de la esteatosis hacia la esteatohepatitis (segunda agresión). Aunque la exacta fisiopatogenia del hígado graso no se conoce, los estudios se han enfocado en la presencia de marcadores como la peroxidación de los lípidos, la formación de especies reactivas de oxígeno, disfunción mitocondrial, secreción de citocinas inflamatorias y adipocinas, infiltrado por polimorfonucleares, células hepáticas en balón, formación de cuerpos de Mallory y el depósito de colágeno para hacer el diagnóstico de HGNA o desarrollar nuevas estrategias de tratamiento.<sup>(12, 13)</sup>

## JUSTIFICACIÓN

Se han empleado múltiples tratamientos en la esteatohepatitis no alcohólica, sin embargo ninguno de ellos ha mostrado ser más eficaz que el cambio en los estilos de vida mediante dieta y ejercicio y el uso de metformina. Dentro de estos estudios, el potencial que ofrecen es que al disminuir de peso se logran abatir los factores de riesgo y los determinantes más importantes de resistencia a la insulina como son la disminución de la grasa visceral y con esto disminución de las adipocitocinas, además del aumento de la expresión de diferentes transportadores de glucosa (GLUTs) que se expresan en hígado, tejido adiposo o músculo. Muchas de las medidas utilizadas para el tratamiento del NAFLD han mostrado poco impacto en el manejo de estos pacientes. Por ser un problema grave de salud se busca un tratamiento más efectivo que el convencional.

La silimarina es un flavonoglucano extraído de las semillas y el fruto de *Silybum marianum* o «Cardo Mariano», y es una mezcla de tres compuestos diferentes: silibinina, silidianina y silicristina.<sup>(14)</sup> Ha sido utilizada en intoxicación producida por la seta venenosa *Amanita phalloides*, así como en padecimientos hepáticos por su efecto regenerador celular, inhibidor de leucotrienos y efecto antioxidante.<sup>(15)</sup> La silibina inhibe la peroxidación de lípidos en la membrana del hepatocito, microsoma y eritrocitos. La silibina disminuye el daño por los radicales hidroxietil formados en los microsomas por el metabolismo del alcohol. Además incrementa la síntesis de proteínas en el hepatocito vía la estimulación de la RNA polimerasa ribosomal y disminuye la actividad de diversos promotores tumorales. Al promover la síntesis de DNA, RNA y proteínas incrementa la capacidad regenerativa de las células hepáticas. Tiene un efecto antiinflamatorio al inhibir la producción de leucotrienos. La silibina incrementa las concentraciones intracelulares de glutatión, al inhibir la glutatión S-transferasa. El glutatión es utilizado en la mayoría de los sistemas de detoxificación en las células hepáticas. La silibina reduce o normaliza los niveles sanguíneos de bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas hepáticas, reduce la concentración del colesterol en la bilis e induce cambios histológicos positivos en pacientes con hepatitis crónica.

El ácido alfa-lipoico (AAL), o ácido 1,2-diotiolano- 3-pentaenoico, es un compuesto ditiol sintetizado enzimáticamente en la mitocondria a partir del ácido octanoico. Es un factor necesario para las deshidrogenasas de alfacetoácidos mitocondriales, por lo que tiene un papel crucial en el metabolismo energético mitocondrial. Se considera que el AAL actúa indirectamente para mantener el estatus antioxidante celular al inducir la recaptura o promover la síntesis tanto de antioxidantes de bajo peso molecular, o enzimas antioxidantes. Incrementa indirectamente los niveles de ascorbato endógenos, a partir del plasma.<sup>(16)</sup> Incrementa dramáticamente el glutatión intracelular, al reducir la cistina en cisteína, además de aumentar la captura celular de cistina con su posterior reducción, lo que es el paso limitante para la formación de glutatión. Se considera al AAL como un agente efectivo para restablecer tanto el declinamiento asociado a la edad en la razón de reducción del grupo tiol, como incrementando los niveles de glutatión al incrementar también su síntesis de novo.<sup>(17)</sup> actúa como un cofactor en diversas reacciones orgánicas favoreciendo que las células incrementen su producción de energía y se facilite su regeneración, ya que protege el DNA. Por su efecto

antioxidante, hipoglucemiante y energizante, el ácido alfa lipoico se está utilizando recientemente como un ingrediente activo en fármacos hepatoprotectores debido a sus efectos y sus prácticamente nulos efectos secundarios. Además de ejercer sus propias acciones antioxidantes, también es capaz de reciclar a otros antioxidantes como las vitaminas C y E, el Glutatión y la ubiquinona (Coenzima Q10). Su forma reducida, el dihidrolipoato, mediante la reducción del hierro, lo hace reaccionar ante las especies reactivas de oxígeno (ROS) (radicales superóxidos, radicales hidroxilos, ácido hipocloroso, radicales peróxidos y oxígeno) para proteger a las membranas celulares. El metabolito activo llamado lipoato, funciona como un regulador redox sobre proteínas específicas como la mioglobina, la prolactina, la thioredoxina y el factor NF kappa B de transcripción.

El selenio es un componente esencial de varias vías metabólicas mayores, dentro de los que se incluyen el metabolismo de las hormonas tiroideas, los sistemas de defensa antioxidantes y la función inmunológica.<sup>(18)</sup> El selenio es incorporado a la selenocisteína en el sitio activo de varias selenoproteínas, dentro de las que se incluyen las cuatro enzimas de la glutatión peroxidasa (la clásica GPx1, la gastrointestinal GPx2, la plasmática GPx3 y la peroxidasa de fosfolípidos o GPx4) con efecto antioxidante al reducir directamente el peróxido de hidrógeno y los peróxidos de los lípidos retirados por la fosfolipasa A2.<sup>(19, 20)</sup> La glutatión peroxidasa asociada a la membrana celular (GPx4) es directamente responsable de la destrucción de los hidroperóxidos de los lípidos; también es capaz de metabolizar los hidroperóxidos de éster de colesterol o de colesterol solo, contenidos en las lipoproteínas de baja densidad. Esta función es fundamental para evitar la cadena de reacciones desencadenadas por los radicales libres que conllevan a lesión o destrucción de la membrana celular.<sup>(21)</sup> Selenio metionina, un micronutriente esencial que es incorporado como selenocisteína. En concentraciones fisiológicas, el selenio se encuentra completamente ionizado y es un catalizador biológico extremadamente eficaz. Diferentes selenoproteínas juegan un papel central en la defensa antioxidante del organismo. Así, la glutatión peroxidasa citosólica actúa como antioxidante, reduciendo el peróxido de hidrógeno y la formación de hidroperóxidos lipídicos. La thioredoxina reductasa, que cataliza reacciones de reducción dependientes de NADPH, fue identificada recientemente como selenoproteína. Esta enzima es esencial en la regulación del estado oxidativo, presentando un efecto protector en el desarrollo de ciertos tipos de neoplasias. Por otro lado, el selenio puede ser metabolizado a compuestos bioactivos—metilselenio y S-metilselenocisteína— que afectan la transcripción del factor proinflamatorio NFkB y la transducción de la señal.

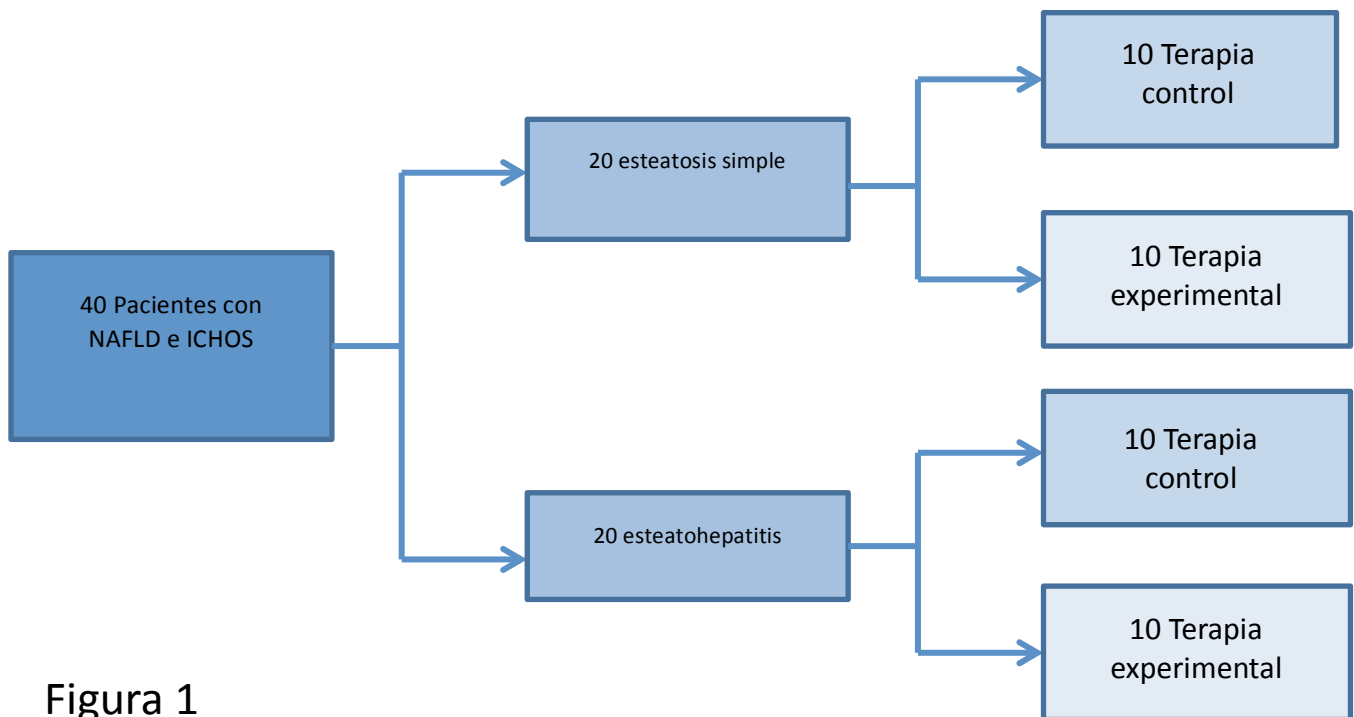
## **OBJETIVO**

Determinar y comparar los cambios en parámetros bioquímicos, ecosonográficos y antropométricos de pacientes con pre diabetes y enfermedad hepática grasa no alcohólica bajo tratamiento convencional (terapia estándar) y con la adición al tratamiento convencional del tratamiento experimental: silifos-selenio-metionina-ácido alfa lipoico

## MATERIAL Y METODOS

Ensayo clínico controlado aleatorizado cegado y exploratorio, Se incluyeron 40 pacientes de la consulta de hígado graso del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con criterios de síndrome metabólico según el ATP-III; entre 18 y 65 años de edad, todos con intolerancia a carbohidratos, con reporte ultrasonográfico e/o histológico compatible; se excluyeron pacientes diabéticos, con consumo significativo de alcohol según las recomendaciones para este tipo de estudios ó mayor a 50 gramos por semana, alcoholismo crónico o estigmas de tal enfermedad, pacientes que en el mes previo hayan recibido multivitamínicos; historia de alergia a metformina; alergia conocida en algún momento de la vida a los activos en estudio. Se utilizó el link de la web [www.randomization.com](http://www.randomization.com) validado ya para otros estudios de esta índole, para asignar a los participantes en cada brazo de estudio: 20 de ellos tenían diagnóstico de esteatosis hepática simple por ultrasonido o biopsia (10/20) y 20 pacientes con esteatohepatitis (NASH) diagnosticado por biopsia (20/20). 20 pacientes se incluyeron al brazo de METFORMINA + DIETA + EJERCICIO (Terapia control) y 20 se incluyeron al brazo de METFORMINA + DIETA + EJERCICIO + Silifos-Selenio-Metionina-A. Alfa Lipoico (Terapia experimental).

**figura 1 y 1.1**



**Figura 1**

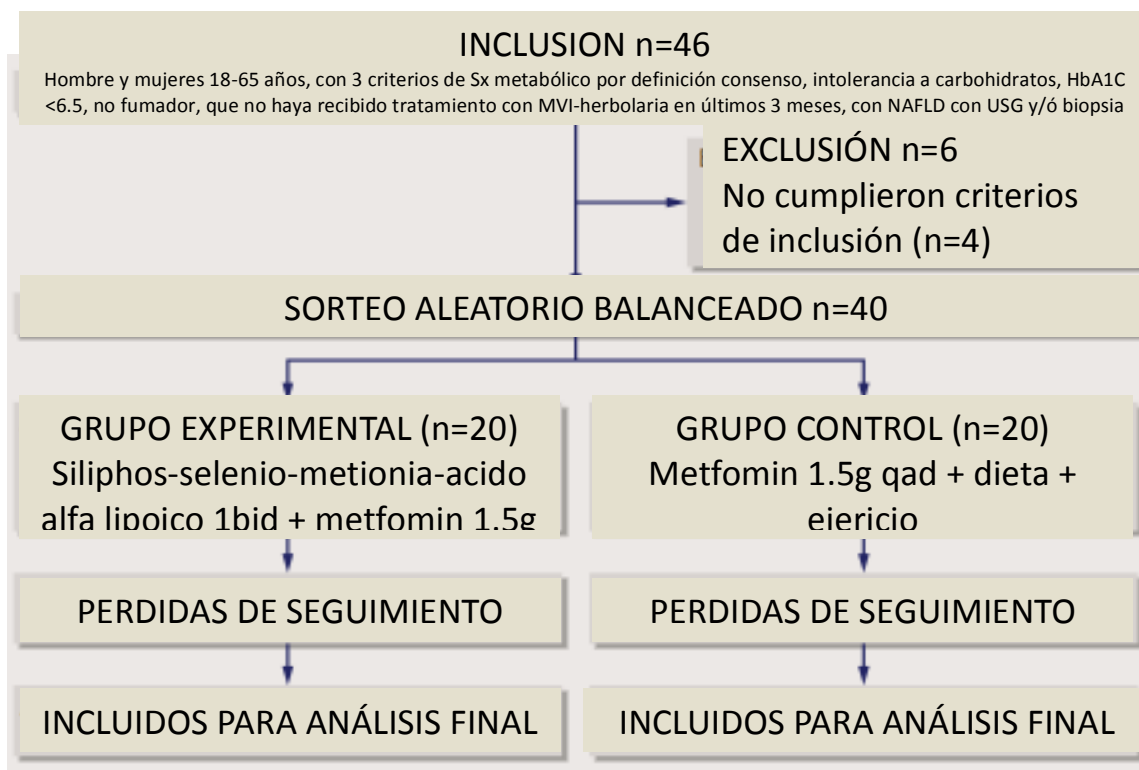


Figura 1.1

Los participantes que recibieron medicamento se les informo que debían tomarse una capsula en la mañana y en la noche, 30 min antes de los alimentos. Todos fueron reclutados desde noviembre del 2011 hasta octubre del 2012, los participantes asistieron a las visitas clínicas en el momento de la asignación al azar, y en intervalos de 1 mes durante 6 meses para hacerles plicometría, recordatorio de 24 hrs. para hacer modificaciones a la dieta si se requería y para entregar medicamento si fuese el caso.

A todos los participantes se les hizo historia clínica y nutricional, su requerimiento calórico fue calculado usando la fórmula de Harris y Benedict con disminución de 500 Kcal. En cada visita se le dió educación alimentaria a cada uno, se les hizo plicometría con plicómetro Lange Skinfold Caliper y bioimpedancia Quantum IV marca RJL systems para conocer su porcentaje de grasa, musculo y agua corporal, se les informo que debían hacer 1 hora de caminata 3 veces a la semana. Se les tomó muestra de sangre en la visita basal y final para determinar concentraciones séricas de aminotrasnferasas, ferritina, gamaglutamil transeptidasa, malondealdehido, adiponectina, leptina, IL-1, IL-6, IL-10 y TNF-a. De manera basal y al final de su seguimiento a cada paciente se les hizo un ultrasonido hepático para ver el nivel de esteatosis en todos los pacientes, ( Índice Kappa para 2 radiólogos cegados y estandarizados 0.92).

## **ANALISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó análisis de intención a tratar, se realizaron pruebas de normalidad para la distribución de variables, se describieron variables categóricas con frecuencias y porcentajes y variables continuas con medianas y percentiles 25 y 75 según correspondiera, se realizó análisis univariado y bivariado con U Mann Withney para comparación de medianas y prueba de wilcoxon y MC Nemar según correspondiera para variables continuas ó categóricas, para variables categóricas se realizó prueba de  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher, se utilizó análisis de porcentajes de cambio de las variables con tendencia o con significancia estadística. se consideró nivel de significancia  $<0.05$ . se utilizó paquete estadístico SPSS v20

## RESULTADOS

Cuarenta pacientes fueron incluidos en el estudio de ellos 14 fueron hombres y 26 mujeres los, 20 pacientes por brazo de estudio; los cuales quedaron distribuidos de la siguiente manera: 6 hombres (30%) y 14 mujeres (70%) para el grupo control y 8 hombres (40%) y 12 mujeres (60%) para el grupo experimental, la mediana de edad fue de 49.5 y 44 respectivamente. Se incluyeron 40 casos de enfermedad hepática grasa no alcohólica acorde a las guías clínicas de esta enfermedad 20 de los cuales (10 por brazo de estudio) cumplieron criterios para esteatohepatitis no alcohólica (NASH), todos los casos de NASH (20) tenían biopsia hepática y ultrasonografía basal. 20 pacientes (10 por brazo de estudio) cumplieron criterios para esteatosis hepática simple (NAFL) de los cuales solo 10 tenían biopsia hepática (5 por brazo de estudio), la revisión por pares de radiólogos certificados y estandarizados estuvo disponible para todos los casos. Las características generales demográficas y clínicas por grupo de estudio se ilustran en la **tabla 1**.

<b>Tabla 1. Características demográficas y clínicas</b>					
	Terapia estandar (metformin+dieta+ejercicio) n=20		Silifos-selenio-metionina-ácido alfa lipoico + terapia estandar n=20		Significancia estadística P <0.05*
Edad (años)	49.5 (41.25 - 53.75)		44 (36.7-54)		.50
Sexo	HOMBRE MUJER	6 (30%) 14 (70%)	HOMBRE MUJER	8 (40%) 12(60%)	.32
Estado de procedencia	Distrito federal Cuernavaca	19 (95%) 1 (5%)	Distrito federal Puebla	19 (95%) 1 (5%)	
<b>Síndrome metabólico</b>					
ICHOS	20 (100%)		20 (100%)		.59
DISLIPIDEMIA	5 (25%)		3 (15%)		.69
SOBREPESO	4 (20%)		4 (20%)		.15
OBESIDAD	13 (65%)		10 (50%)		.33
HAS	6 (30%)		6 (30%)		.23
<b>Grado de esteatosis basal determinada por ultrasonografía</b>					
Leve	0		2 (10%)		.14
Moderada	11 (55%)		7 (35%)		
Grave	9 (45%)		11 (55%)		
<b>Biopsia hepática</b>					
Esteatosis simple	5 (25%)		5 (25%)		.89
NASH	10 (50%)		10 (50%)		
<b>Composición corporal</b>					
Normal	1 (5%)		2 (10%)		.50
Sobrepeso	5 (25%)		6 (30%)		.72
Obesidad 1	7 (35%)		3 (15%)		.14
Obesidad 2	1 (5%)		3 (15%)		.30
Obesidad 3	1 (5%)		1 (95)		.75

Datos expresados como medianas (MD) y percentilas (P 25-75) ó frecuencias y porcentajes (%)



No se registraron pérdidas de seguimiento, ni retiros del estudio por lo que; 40 pacientes completaron el régimen de tratamiento establecido por el sorteo balanceado, 20 por cada grupo de estudio; quienes recibieron sin excepción 6 meses de seguimiento.

Los parámetros basales para el grupo en terapia control fueron: MDA 51 nmoles/ml (.40-.75) leptina 7.95 ng/ml (4.46-11.57) adiponectina 12358.98 ng/ml (6187.85- 20019.46), Los pacientes en terapia experimental los datos basales fueron: MDA .46 nmoles/ml (.20-1.41) leptina 6.92 ng/ml (2.02-10.68), adiponectina 11516.60 ng/ml (7795.02-21880.32). La distribución por brazo de estudio de las variables relacionadas con perfiles de oxidación e inflamación se ilustra en **la tabla 2**.

<b>Tabla 2. Perfiles basales de oxidación e inflamatorios</b>			
	Terapia estandar (metformin+dieta+ejercicio) n=20	Silifos-selenio-metionina-ácido alfa lipoico + terapia estandar n=20	Significancia estadística P <0.05*
<b>Lipoperoxidación determinada por Malondialdehido (MDA)</b>			
<b>MDA</b>	.46 (.20-.81)	.51 ( .40 - .75)	0.56
<b>Leptina</b>	7.95 (4.46-11.57)	6.92 (2.02- 10.64)	0.31
<b>Adiponectina</b>	12358.98 (6187.85-20019.46)	11516.60 (7795.02-21880.32)	0.85

Datos expresados como medianas (MD) y percentilas (P 25-75)

Características bioquímicas ALT 68.5 u/l(48-99.5), AST 48 u/l (29.5-73.25), GGT 55.5 u/i (39-155.5), ferritina 139.1 ng/mL (94-14.2), glucosa 98 mg/dl (91-104), hemoglobina glucosilada 5.7 % (5.2-6.1), amonio 37.7 mcg/dL (27.4-46.8), triglicéridos 154 mg/dL (121.7-214.25), colesterol 197 mg/dL (179.2-235.3), C-HDL 41 mg/dL (36.7-46.7). Los del grupo experimental tenían características bioquímicas ALT 65.5 (39.2-96), AST 49.5 (29.7-66), GGT 75 (39.5-144.5), ferritina 150.50 (93.2-299.2), glucosa 95.5 (86.5-104), hemoglobina glucosilada 5.4 (5.1-5.8), amonio 29 (23-52.5), triglicéridos 167 (105-208), colesterol 202 (157-234.2), C-HDL 43 (39.7-52). La distribución por brazo de estudio de las variables relacionadas con perfiles bioquímicos se ilustra en **la tabla 3**.

<b>Tabla 3. Características bioquímicas basales</b>			
	Terapia estandar (metformin+dieta+ejercicio) n=20	Silifos-selenio-metionina-ácido alfa lipoico + terapia estandar n=20	Significancia estadística P <0.05
<b>Alt</b>	68.5 (48-99.5)	65.5 (39.2- 96)	0.56
<b>Ast</b>	48 (29.5- 73.25)	49.5 (29.75- 66)	0.85
<b>Ggt</b>	55.5 (39-155.5)	75 (39.5- 144.5)	0.51
<b>Ferritina</b>	139.10 (94-184.2)	150.50 (93.2- 299.2)	0.81
<b>Glucosa</b>	98 (91-104)	95.5 (86.5- 104)	0.43
<b>Hemoglobina glucosilada</b>	5.7 (5.2-6.1)	5.4 (5.1-5.8)	0.18
<b>Amonio</b>	37.75 (27.4-46.8)	29 (23-52.5)	0.60
<b>Trigliceridos</b>	154 (121.7- 214.25)	167 (105-208)	0.70
<b>Colesterol</b>	197 (179.2-235.3)	202 (157-234.2)	0.55
<b>colesterol HDL</b>	41 ( 36.72- 46.7)	43 (39.7- 52)	0.38

Datos expresados como medianas (MD) y percentilas (P 25-75)

Las características basales antropométricas y nutricionales en el grupo control fueron : peso 75.6 (70.2-83.9), IMC: 31.7 (28.6-34.7), ICC: .89 (.83-.93), grasa corporal 40.1 (36-46.2), masa libre de grasa 58.05 (53.7-62.9), ángulo de fase 6.75 (6.2-7.4) Kcal consumidas 1500 (1440-1675). Mientras que el grupo experimental las características basales fueron: Peso 79.5 (75.2-86.7), IMC: 31.14 (27-34.4), ICC: .90 (.85-.94), grasa corporal 40.5 (33.3-45.4), masa libre de grasa 59.95 (54.4-66.4), ángulo de fase 6.70 (6.7.3), Kcal consumidas 1550 (1410-1700). La distribución por brazo de estudio de las variables relacionadas con características antropométricas y parámetros nutricionales se detallan en **la tabla 4.**

<b>Tabla 4. Características basales antropométricas y nutricionales</b>			
	Terapia estándar (metformin+dieta+ejercicio) n=20	Silifos-selenio-metionina-ácido alfa lipoico + terapia estándar n=20	Significancia estadística P <0.05
<b>Variables antropometricas</b>			
<b>Peso</b>	75.6 (70.2- 83.9)	79.5 (75.2- 86.7)	0.38
<b>IMC</b>	31.7 ( 28.6- 34.7)	31.14 ( 27-34.4)	0.69
<b>ICC</b>	.89 (.83-.93)	.90 (.85- .94)	0.67
<b>Parámetros de bioimpedancia</b>			
<b>Grasa corporal</b>	40.10 (36-46.2)	40.5 (33.3-45.4)	0.56
<b>Masa libre de grasa</b>	58.05 (53.7-62.9)	59.95 (54.4- 66.4)	0.35
<b>Ángulo de fase</b>	6.75 (6.2- 7.4)	6.70( 6-7.3)	0.63
<b>Medición de apego y recuento de calorías</b>			
<b>Apego a dieta</b>	70 (40-90)	70 (40-90)	0.69
<b>Kcal consumidas</b>	1500 (144-1675)	1550 (1410-1700)	0.55

**Datos expresados como medianas (MD) y percentilas (P 25-75)**

Se evidenció que el comportamiento de las variables resultado del sorteo balanceado fue homogéneo y por lo tanto los grupos comparables. Siendo los objetivos primarios del estudio determinar el impacto en parámetros bioquímicos y antropométricos, en primer lugar se evidenció mejoría en el grado de esteatosis bajo el tratamiento con silifos-selenio-metionina-acido alfa lipoico ( $p < 0.001$ ). Los Gráficos de anexos 5 al 13 ilustran la distribución inicial y final por brazo de estudio así como los resultados al concluir la fase de tratamiento. A continuación los gráficos 2 y 3 detallan la severidad de esteatosis por ultrasonografía según brazo de estudio



De manera ulterior y en forma dirigida se re-categorizaron las variables de manera dicotómica (grave-no grave) y se definió el grado de mejoría de cada uno de los pacientes, definiendo ésta como el hecho de ser estimados SIN ESTEATOSIS (grado 0) en el ultrasonido final por brazo de estudio. V.G. de 3 a 0, de 2 a 0, de 1 a 0. La tabla 5 ilustra a detalle estos resultados.

**Tabla 5. Comparativo de mejoría en patrón ecosonográfico por grupo de estudio  
Datos expresados como medianas (MD) y percentilas (P 25-75)**

	Terapia estandar (metformin+dieta+ejercicio) n=20	Silifos-selenio-metionina- ácido alfa lipoico + terapia estandar n=20	Significancia estadística P <0.05*
<b>Grado de esteatosis final determinada por ultrasonografía</b>			
Sin-leve- moderada	20 (100)	19 (95)	.023*
Grave	0	1 (5)	
<b>Grado de mejoría de esteatosis por ultrasonografía</b>			
Si	3 (15)	14 (70)	.031*
No	17 (85)	6 (30)	

**Datos expresados como medianas (MD) y percentilas (P 25-75)**

Aunado a lo descrito se documentaron mejorías en los niveles séricos de ALT (p <0.001), AST (p < 0.001), GGT (p 0.001), Ferritina (p 0.001) y glucosa (p 0.008) todos ellos de manera predominante en el brazo de tratamiento activo. Niveles séricos de bilirrubina, albúmina, fosfatasa alcalina y protrombina permanecieron en rangos normales durante el tratamiento en todos los pacientes. El comportamiento de éstas y las demás variables de estudio se detallan en la **tabla 6**.

<b>Tabla 6. Características bioquímicas, comparativo basal VS final</b>			
	Terapia estandar (metformin+dieta+ejercicio) n=20	Silifos-selenio-metionina-ácido alfa lipoico + terapia estandar n=20	Significancia estadística P <0.05*
<b>Alt</b>			
Basal	68.5 (48-99.5)	65.5 (39.2- 96)	<b>&lt;0.001*</b>
final	42.50 (32.5-68.25)	35.50 (33-57.5)	
<b>Ast</b>			
basal	48 (29.5- 73.25)	49.5 (29.75- 66)	<b>&lt;0.001*</b>
final	30 ( 24-40)	29 (23.25- 31)	
<b>Ggt</b>			
basal	55.5 (39-155.5)	75 (39.5- 144.5)	<b>0.001*</b>
final	55 (35.5- 132.5)	43.5 (30- 73.75)	
<b>Ferritina</b>			
basal	139.10 (94-184.2)	150.50 (93.2- 299.2)	0.001*
final	131 (112-184.2)	115 (71.5- 204.75)	
<b>Glucosa</b>			
Basal	98 (91-104)	95.5 (86.5- 104)	<b>0.008*</b>
Final	96 ( 87.7- 98.5)	88.5 (80-98)	
<b>Hemoglobina glucosilada</b>			
Basal	5.7 (5.2-6.1)	5.4 (5.1-5.8)	0.42
final	5.7 (5.2-6.1)	5.2 (4.9-5.4)	
<b>Amonio</b>			
Basal	37.75 (27.4-46.8)	29 (23-52.5)	0.89
Final	33.40 (16.75- 48)	45.79 (31.2-65)	
<b>Trigliceridos</b>			
basal	154 (121.7- 214.25)	167 (105-208)	0.48
final	139.50 (101-247.2)	155 (99.2-232.25)	
<b>Colesterol</b>			
basal	197 (179.2-235.3)	202 (157-234.2)	0.13
final	184 (148.5- 227.2)	187.50 (152.5-218)	
<b>colesterol HDL</b>			
basal	41 ( 36.72- 46.7)	43 (39.7- 52)	0.71
final	43 (36-49.5)	43.5 (38-35.5)	

**Datos expresados como medianas (MD) y percentilas (P 25-75)**

En relación a la determinación de marcadores de oxidación y adipocitocinas en la **tabla 7** se ilustra a detalle su comportamiento por brazo de estudio, resaltando que en el grupo de tratamiento experimental se evidenciaron mayor disminución de niveles de leptina y mayores aumento de las cifras de adiponectina comparadas con la terapia estándar.

<b>Tabla 7. Perfiles de oxidación e inflamatorios, comparativo basales VS finales</b>			
	Terapia estandar (metformin+dieta+ejercicio) n=20	Silifos-selenio-metionina-ácido alfa lipoico + terapia estandar n=20	Significancia estadística P <0.05*
<b>Lipoperoxidación determinada por Malondialdehido (MDA)</b>			
Basal	.46 (.20-.81)	.51 ( .40 - .75)	0.06
Final	.65 (.53-.80)	.41 (.34-.68) .	
<b>Leptina</b>			
Basal	7.95 (4.46-11.57)	6.92 (2.02- 10.64)	<b>0.08*</b>
Final	9.54 (4.46- 15.13)	5.6 (1.79 - 9.85)	
<b>Adiponectina</b>			
Basal	12358.98 (6187.85-20019.46)	11516.60 (7795.02-21880.32)	<b>0.04*</b>
Final	10622.20 (7319.78-19154.04)	12944.10 (9687.56- 20501.88)	

En relación a las variables antropométricas, se evidenciaron cambios significativos en el índice de masa corporal ( $p < 0.001$ ), peso ( $p = 0.001$ ) y ángulo de fase (0.019), evidenciándose medianas de peso mayores para el grupo de terapia activa. La **tabla 8** muestra a detalle el comportamiento por grupo y su análisis estadístico.

<b>Tabla 8. Características antropométricas y nutricionales comparativo basal VS final</b>			
	Terapia estandar (metformin+dieta+ejercicio) ) n=20	Silifos-selenio-metionina- ácido alfa lipoico + terapia estandar n=20	Significancia estadística P <0.05
<b>Variables antropometricas</b>			
<b>Peso</b>			
Basal	75.6 (70.2- 83.9)	79.5 (75.2- 86.7)	<0.001
final	73.8 (68.5- 80.4)	79.2 (71.4- 84.3)	
<b>IMC</b>			
Basal	31.7 ( 28.6- 34.7)	31.14 ( 27-34.4)	<0.001
final	30.55 (28.6- 33.6)	30.20 (26.7- 33.3)	
<b>ICC</b>			
Basal	.89 (.83-.93)	.90 (.85- .94)	0.09
Final	.89 (.84-.94)	.90 (.81-.91)	
<b>Parametros de bioimpedancia</b>			
<b>Grasa corporal</b>			
basal	40.10 (36-46.2)	40.5 (33.3-45.4)	0.48
final	39.45 (36.62- 46.05)	37.85 (32.8- 44.9)	
<b>Masa libre de grasa</b>			
Basal	58.05 (53.7-62.9)	59.95 (54.4- 66.4)	0.37
Final	59.35 (53.8-63)	62.15 (54.7-67.2)	
<b>Angulo de fase</b>			
basal	6.75 (6.2- 7.4)	6.70( 6-7.3)	0.019
final	6.35 (5.9-7.17)	6.70 (6.1-6.9)	

<b>Medición de apego y recuento de calorías</b>			
<b>Apego a dieta</b>			
Basal	70 (40-90)	70 (40-90)	0.06
final	80 (70-90)	80 (70-90)	
<b>Kcal consumidas</b>			
Basal	1500 (144-1675)	1550 (1410-1700)	0.06
final	1500 (1300-1600)	1500 (1500-1675)	

**Datos expresados como medianas (MD) y percentilas (P 25-75)**

Por implicaciones éticas en este estudio no se ha realizado biopsia hepática ulterior al tratamiento independientemente del grupo de estudio.

No se documentó efecto adverso grave, del total de pacientes bajo terapia activa: 2 presentaron urticaria y exantema autolimitable con duración menor a 24 horas, 2 refirieron náusea no discapacitante, 3 refirieron aliento a ajo y el resto (13 pacientes) no reportaron reacción adversa alguno. Ninguno de los 20 bajo terapia estándar documentó y reportó evento o reacción adversa alguna. De los pacientes que refirieron reacciones adversas ninguno requirió atención hospitalaria o de urgencias para el control de los síntomas, ninguno de los efectos adversos limitó la dosis de administración y los 20 pacientes del grupo de terapia activa completaron los 6 meses de tratamiento. No hubo demostración de alteraciones relacionadas a la terapia experimental en la citología hemática y/o química sanguínea.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio exploratorio sugieren que el de silifos-selenio-metionina-ácido alfa lipoico podría ser una terapia prometedora para pacientes con NAFLD en el subgrupo específico de pacientes con intolerancia a los carbohidratos en el cual los beneficios de la metformina son indiscutibles. En los pacientes se pudo documentar una significativa mejoría/normalización de aminotransferasas, ferritina, GGT, glucosa y mejoría del perfil inflamatorio y de lipoperoxidación determinado por malondialdehído aunado a una marcada mejoría ecosonográfica posterior a 6 meses de tratamiento con silifos-selenio-metionina-ácido alfa lipoico.

La enfermedad hepática grasa es un concepto abstracto de enfermedad que incluye un espectro de patología que incluye desde la esteatosis simple, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis e inclusive carcinoma hepatocelular, siendo los pacientes con esteatohepatitis los que evidencian porcentajes de progresión a cirrosis de alrededor del 20 –30% . A la fecha no existe terapia efectiva. La pérdida de peso gradual y sostenida es la única medida que ha sido reproducible en varios estudios como terapia para mejorar la esteatosis; sin embargo, la pérdida rápida de peso o la desnutrición pueden precipitar o empeorar NAFLD. En la literatura existen estudios con diversos antioxidantes V.G. betaína, alfa-tocopherol , lecitina, vitamina C, n acetil cisteína, vitamina E, beta-carotenos, selenio y complejo B; la mayoría de ellos han sido probados bajo estudios exploratorios sin resultados del todo satisfactorios. Los sensibilizadores de insulina como metformin y las tiazolinedionas, en particular troglitazona han mostrado normalizar aminotransferasas y a pesar de que guías internacionales al día de hoy ya no recomiendan el uso de la metformina como terapia para NAFLD, países como el nuestro en vías de desarrollo debemos procurar agotar al máximo la evidencia que contradiga lo señalado puesto la nobleza del fármaco para con componentes del síndrome metabólico y las bondades para con el bolsillo de los pacientes. Desafortunadamente y debido a la falta de adecuadas modalidades terapéuticas y de estudios prolectivos de gran peso, el abordaje de tratamiento para NAFLD deja abierta la posibilidad de nuevas ofertas de tratamientos basados en evidencia de peso.

Si bien es cierto el tamaño de muestra representa una limitante para poder realizar inferencias de mayor peso; la reproducibilidad de logros de estudio previos podrían generar que se siga insistiendo en el tema con estudios con mayor poder. En este estudio se podría inferir la relación de la mejoría de la severidad de la esteatosis hepática no solo por mejoría en la composición corporal sino mediada por mecanismos de base molecular como mejoría del perfil inflamatorio y de lipoperoxidación en aquellos que se someten a la terapia activa. Si bien es cierto que las ponderaciones en estudios de este tipo no están exentas de sesgo, los autores ponderamos los porcentajes de cambio de las variables significativas y las sometimos a análisis estadístico resaltando que la significancia estadística se mantiene de manera consistente en GGT y ferritina, aunado a lo evidenciado en el perfil de adipocitocinas y de lipoperoxidación, éste último incluido en el análisis por la importancia biológica de la entidad patológica en estudio como se detalla en la **tabla 9**.



<b>tabla 9. Porcentaje de cambio en variables significativas, según brazo de estudio</b>			
	Terapia estandar (metformin+dieta+ejercicio ) n=20	Silifos-selenio-metionina- ácido alfa lipoico + terapia estandar n=20	Significancia estadística P <0.05*
Alt	-28.01 (-49.7, -12.5)	-29.01 (-47.1,-8.2)	0.74
Ast	-19.75(-52.5,-15.5)	-33.80 (-49,8,-15)	0.80
Ggt	-6.4 (-14,5.7)	-23.2 (-30.6,-23.3)	0.004*
Ferritina	-1.0 (-8.3,2.9)	-18.7 (-40.13,7.1)	0.003*
Glucosa	-1.5 (-8.7,7.3)	-7.5 (-12.5,-1.6)	0.06
MDA	19.4 (1.2,39.4)	-8.2 (-27.1,-5.1)	0.001*
Leptina	-0.1000 (-18.2,12.7)	-13.8 (-40.6,2.8)	0.055
Adiponectina	3.3 (-26,31.2)	17.7 (3.9,35.9)	0.10
Peso	-2.0 (-3.4,0.13)	-2.4 (-5.9,0.93)	0.66
IMC	-1.9 (-4.6,0.15)	-3.11 (-6.4,1)	0.49
Angulo de fase	-1.5 (-8.7,1)	-0.72 (-5.5,2.11)	0.23
Datos expresados como medianas (MD) y percentilas (P 25-75)			

<b>Tabla 10. Perfiles de oxidación comparativo basales VS finales en NASH y NAFL</b>			
	Terapia estandar (metformin+dieta+ejercicio ) n=20	Silifos-selenio-metionina- ácido alfa lipoico + terapia estandar n=20	Significancia estadística P <0.05*
<b>Lipoperoxidación determinada por Malondialdehido (MDA)</b>			
Basal	.46 (.20-.81)	.51 ( .40 - .75)	0.06
NASH	.38 (.26-.79)	.42(.38-.75)	0.15
NAFL	.23 (.20-.56)	.26 (.21-.58)	0.21
Final	.65 (.53-.84)	.41 (.34-.68)	0.04*
NASH	.36 (.30-.86)	.29(.23-.70)	0.03*
NAFL	.23 (.20-.50)	.22 (.20-.47)	0.32
Datos expresados como medianas (MD) y percentilas (P 25-75)			

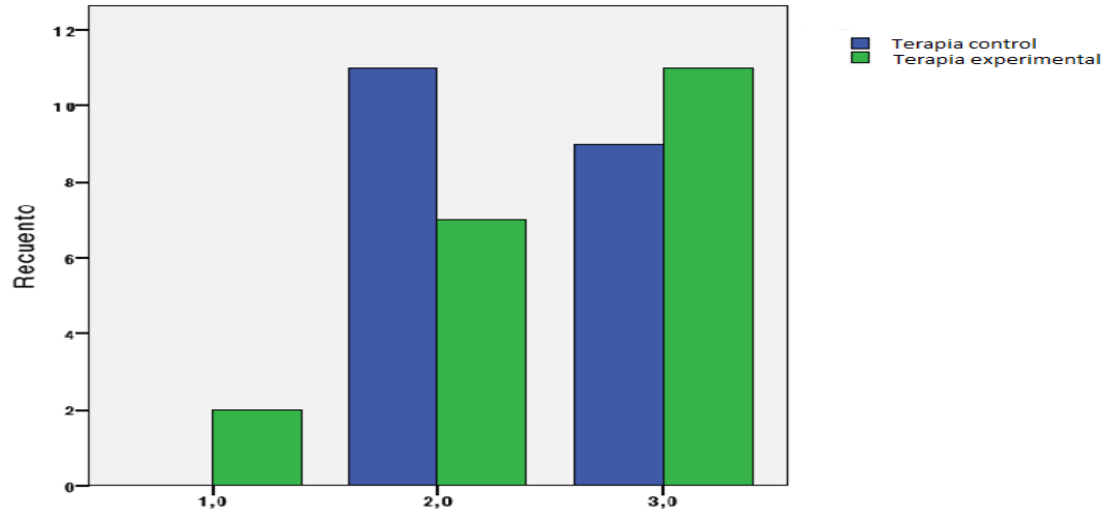
Las principales limitantes del estudio son: que fue un estudio sin placebo y sin evaluación histológica final. Del análisis estadístico la principal limitación está relacionado al tamaño de muestra y la factibilidad de un análisis multivariado. Los autores no escatimaron esfuerzos para la disminución de sesgos.

## CONCLUSIÓN

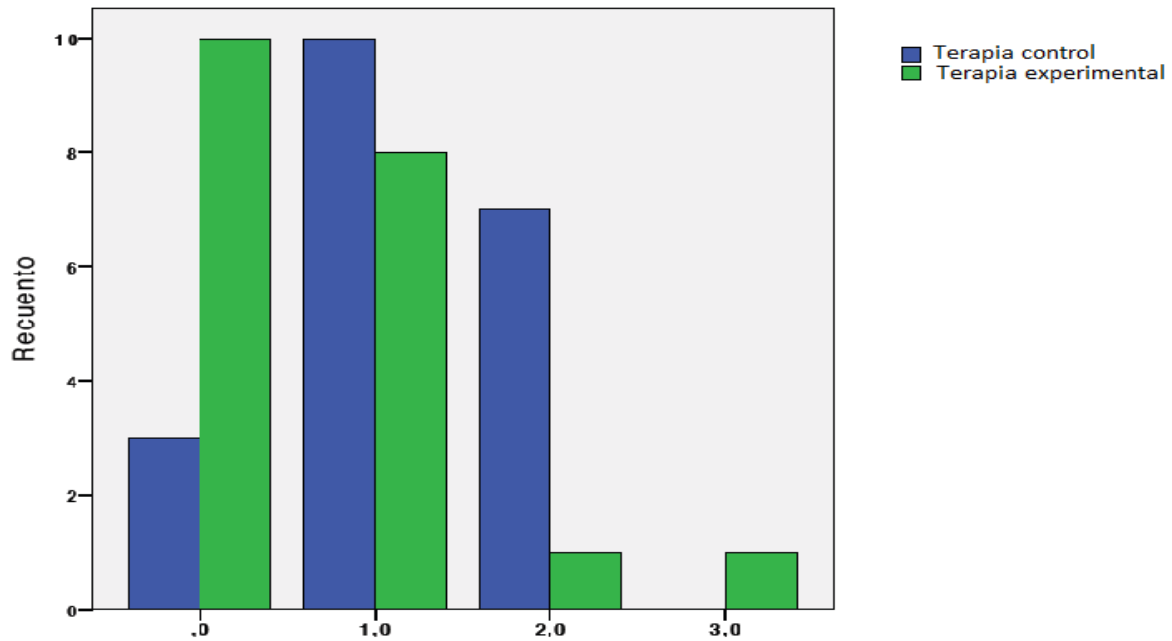
La combinación siliphos-ácido alfa-lipoicoico y la selenio- metionina tiene sustento teórico y científico adecuado para tener una actividad sinérgica y complementaria en la actividad antioxidante a nivel hepático en pacientes con intolerancia a carbohidratos bajo régimen de tratamiento con metformina. Nuestro estudio sugiere que ésta novedosa combinación es segura y bien tolerada, añadida a la terapia estándar en pacientes con ICHOS; mejora o normaliza los niveles de aminotransferasas, GGT, ferritina y glucosa con 6 meses de tratamiento; en adición a la marcada mejoría de la esteatosis evaluada por ecosonografía. Dado lo evidenciado en malondealdehído, adiponectina y leptina se podría especular que la mejoría en el grado de esteatosis es secundaria a la mejoría del perfil inflamatorio y de lipoperoxidación que eventualmente pueden revertir la cascada de daño necroinflamatorio. Basados en los resultados de este estudio consideramos que necesario realizar estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo para poder establecer su eficacia real y demostrar si las propiedades teóricas se aterrizan en una buena opción disponible para el tratamiento del hígado graso.

## ANEXOS

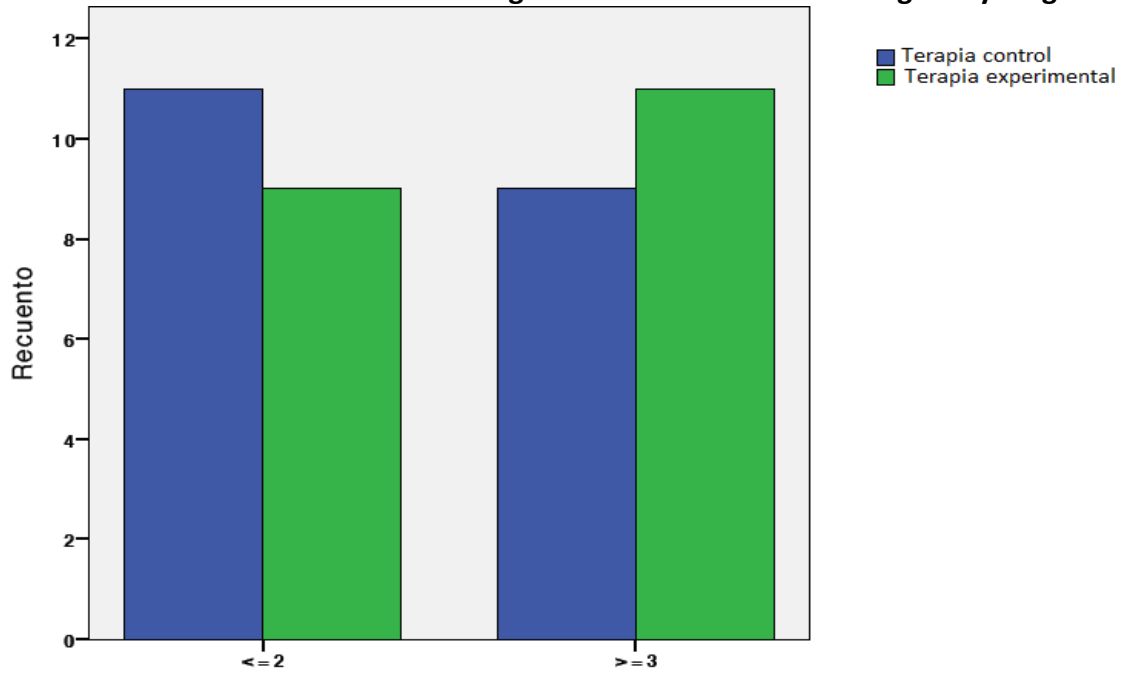
Grafica 5. Grado de esteatosis basal determinada por ultrasonografía según grupo de tratamiento.



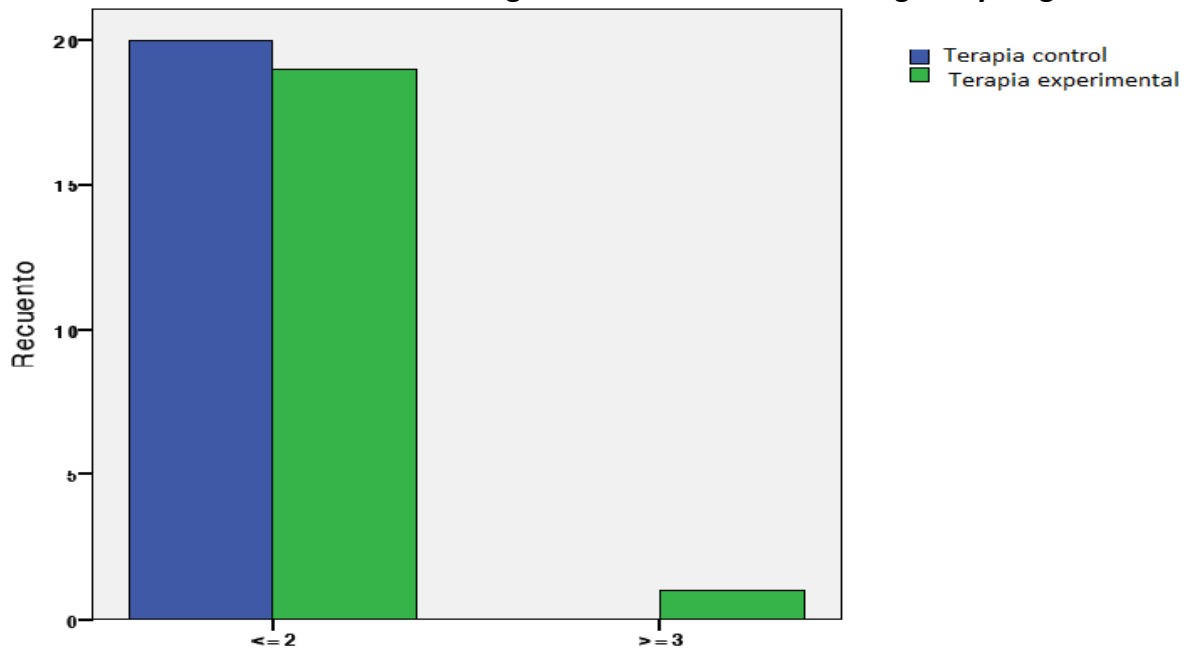
Grafica 6. Grado de esteatosis final determinada por ultrasonografía según grupo de tratamiento.



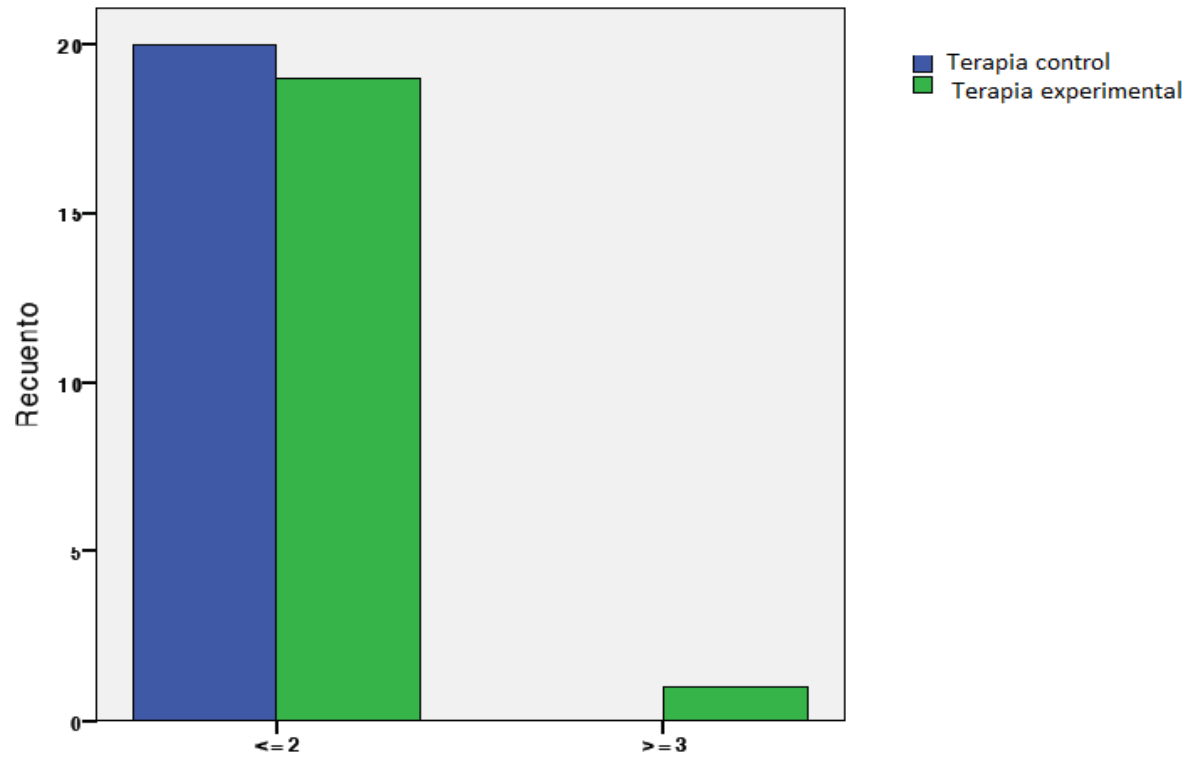
**Grafica 7. Grado de esteatosis basal según severidad dicotomizada: grave y no grave**



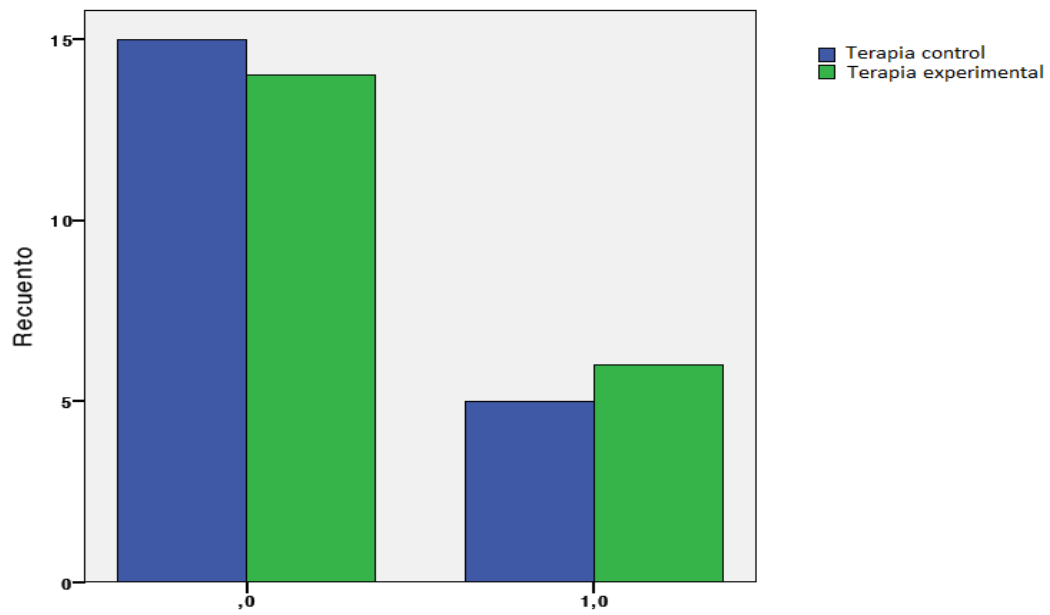
**Grafica 8. Grado de esteatosis final según severidad dicotomizada: grave y no grave**



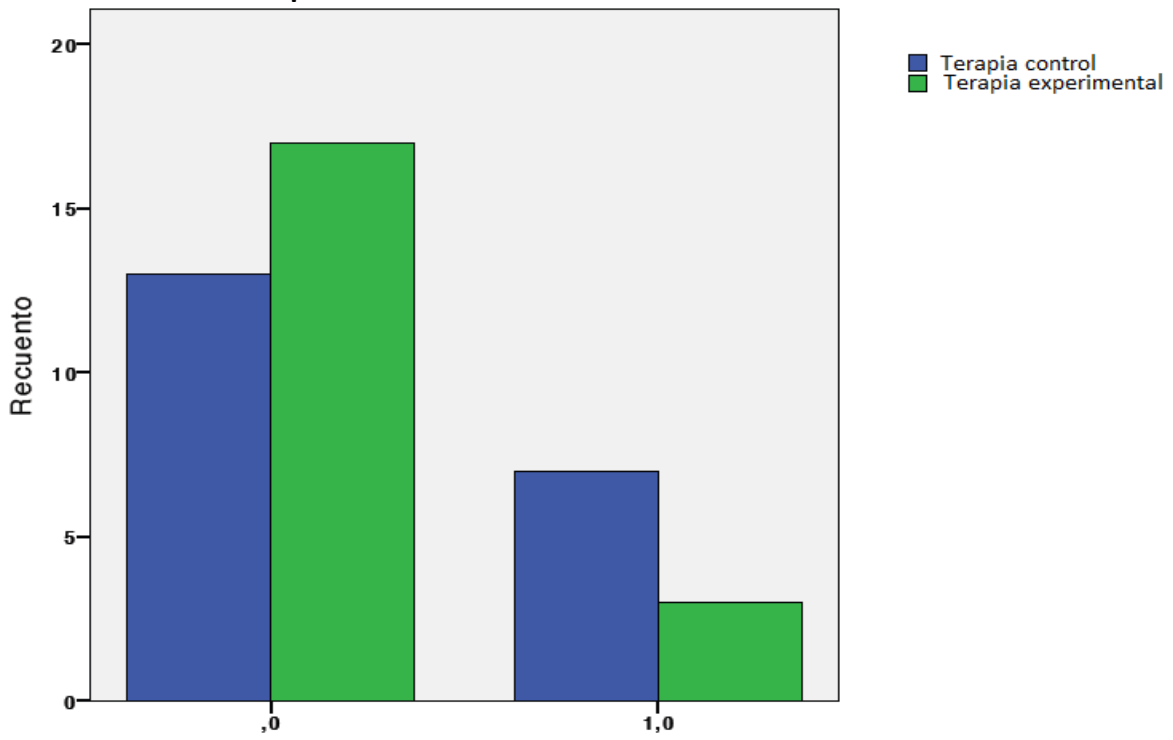
Grafica 9. Peso normal



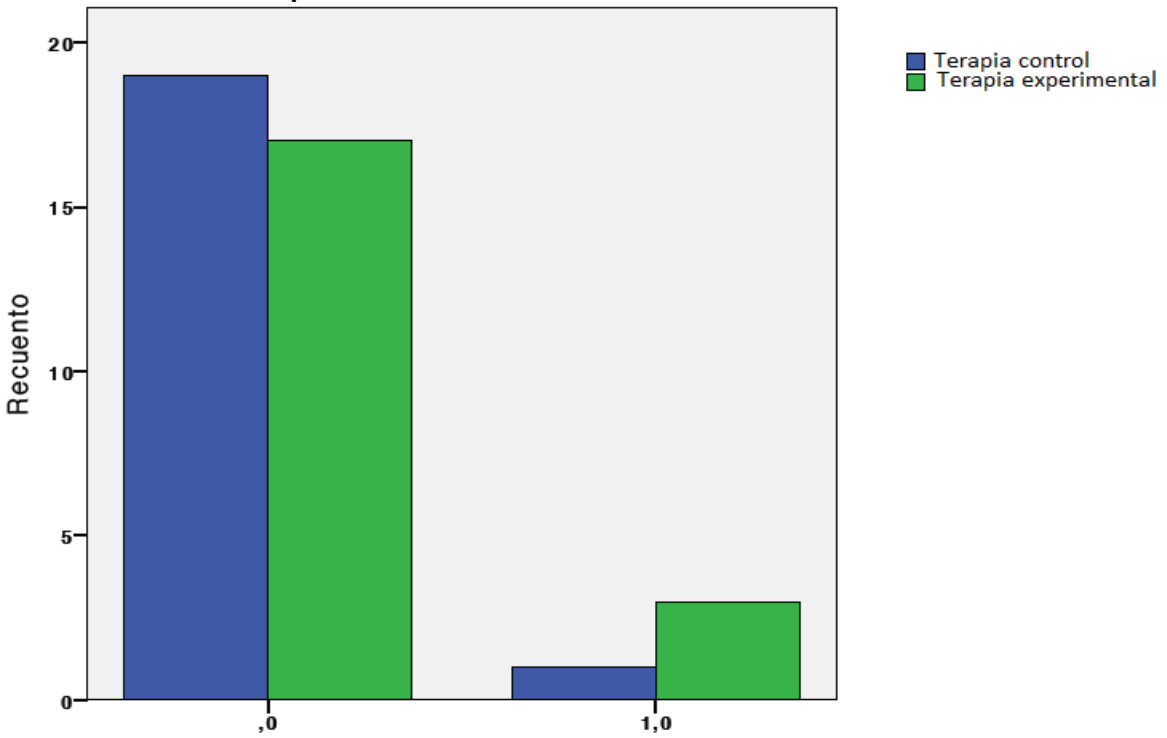
Grafica 10. Sobrepeso



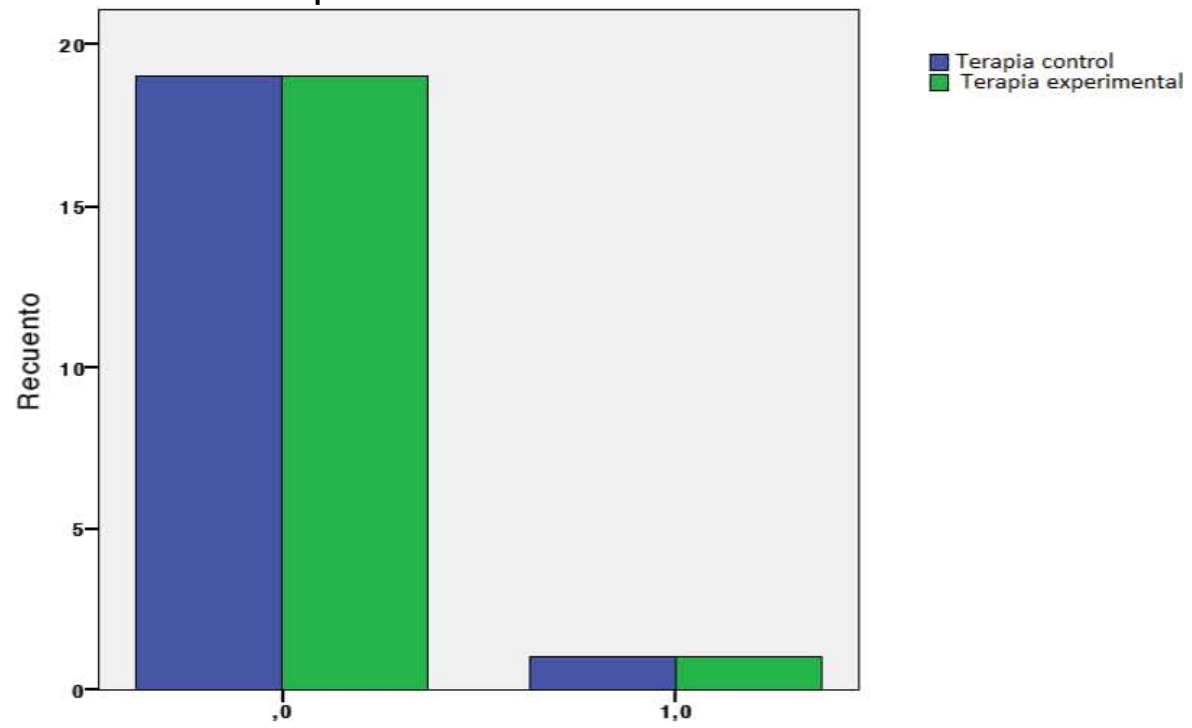
**Grafica 11. Obesidad tipo 1**



**Grafica 12. Obesidad tipo 2**



**Grafica 13. Obesidad tipo 3**



## **Bibliografia**

- 1.- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55 (7): 434-438.
- 2.- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.
- 3.- Nagata K, Suzuki H, Sakaguchi SH. Common pathogenic mechanism development progression of liver injury caused by non-alcoholic or alcoholic steatohepatitis. *J Toxicol Sci* 2007; 32 (5): 453-468.
- 4.- Cairns SR, Peters TJ. Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subjects. *Clin Sci (Lond)* 1983; 65 (6): 645-652.
- 5.- Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006; 44 (3): 521-526.
- 6.- Williams R. The pervading influence of alcoholic liver disease in hepatology. *Alcohol alcohol* 2008; 43 (4): 393-397.
- 7.- Ruhl Ce, Everhart JE. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver. *Clin Liv Dis* 2004; 3: 501-519.
- 8.- Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 560-578.
- 9.- Flores-Huerta S, Acosta-Cázares B, Gutiérrez-Trujillo G. ENCOPREVENIMSS 2003. Prevalence of low weight, overweight, general obesity and central obesity. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44 (Suppl 1): S55-62.
- 10.- Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci* 2008; 115: 141-150.
- 11.- Das K, Kar P. Non-alcoholic steatohepatitis. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 195-199.
- 12.- Brunt EM, Tiniakos DG. Pathological features of NASH. *Front Biosci* 2005; 10: 1475-1484.
- 13.- Malhi H, Gores GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology* 2008; 134: 1641-1654.
- 14.- Valenzuela A, Garrido A. Biochemical bases of the pharmacological action of the flavonoid silymarin and of its structural isomer silibinin. *Biol Res* 1994; 27: 105-112.
- 15.- Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008; 15 (1): 9-20.
- 16.- Lykkesfeldt J, Hagen TM, Vinarsky V, Ames BN. Age associated decline in ascorbic acid concentration, recycling and biosynthesis in rat hepatocytes-reversal with R-alpha-lipoic acid supplementation. *FASEB J* 1998; 12: 1183-1189.
- 17.- Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochem Biophys Acta* 2009; 1790:1149-1160
- 18.- Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr* 2001; 4 (2B): 593-599.
- 19.- Arthur JR, Brown KM, Fairweather-Tait SJ, Crews HM. Dietary selenium; why do we need it and how much is enough? *Nutr Food Sci* 1997; 6: 225-228.
- 20.- Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588-590.
- 21.- Ursini F, Maiorino M, Gregolin C. The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta* 1985; 839: 62-70.



