



Universidad de Valladolid



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**COMPARACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR, ADIPOCITOQUINAS,
ANTROPOMETRÍA E INGESTA DIETÉTICA DE
PACIENTES OBESOS CON ALT/GPT ALTERADA FRENTE
A PACIENTES OBESOS CON ALT/GPT NORMAL**

Presentada por

María Lizett Martínez Correa

para optar al grado de Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. Daniel A. de Luis Román

Dr. Manuel González Sagrado



Universidad de Valladolid





Universidad de Valladolid



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**COMPARACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR, ADIPOCITOQUINAS,
ANTROPOMETRÍA E INGESTA DIETÉTICA DE
PACIENTES OBESOS CON ALT/GPT ALTERADA FRENTE
A PACIENTES OBESOS CON ALT/GPT NORMAL**

Doctorando:

María Lizett Martínez Correa

para optar al grado de Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. Daniel A. de Luis Román

Dr. Manuel González Sagrado

Valladolid, 2017



Universidad de Valladolid





AGRADECIMIENTOS

Al universo, por permitirme alcanzar lo que había añorado en mi ámbito profesional. Añoranza que encuentra su apoyo en brindar a mis pacientes lo aprendido en este camino.

A mis directores de tesis, Dr. Daniel A. de Luis Román y Dr. Manuel González Sagrado, por aceptarme en este proyecto de investigación. Su dedicación, su paciencia, sus generosas y asertivas respuestas, sus sugerencias siempre oportunas, han sido imprescindibles, para que pueda desarrollar esta tesis.

A mi hija Micaela, por ser el motor de mi vida y animarme a continuar en los momentos que pensé abandonar. Su joven visión optimista y asertiva es un ejemplo de vida para mi existencia.

A mi hermana Virna, quien con su acompañamiento, comprensión y compasión, me apoyó en situaciones adversas que generaron la incertidumbre de no poder cumplir con este sueño.

A familiares y amig@s, por su amistad incondicional y constante, a pesar del abandono parcial e involuntario en l@s que l@s he tenido en el transcurso de este tiempo dedicado a desarrollar este trabajo de investigación.

A las personas que forman parte del programa de doctorado de la Universidad de Valladolid por su colaboración con la información que siempre he solicitado.



Universidad de Valladolid





“Sin embargo, frente a la opresión, el saqueo y el abandono, nuestra
respuesta es la vida.
Ni los diluvios ni las pestes, ni las hambrunas, ni los cataclismos, ni
siquiera
las guerras eternas a través de los siglos y los siglos han conseguido
reducir la ventaja tenaz de la vida sobre la muerte”.

Gabriel García Márquez



Universidad de Valladolid





Universidad de Valladolid



ÍNDICE



Universidad de Valladolid





ÍNDICE

I.- INTRODUCCION.....	21
A.- OBESIDAD.....	23
1.- Consideraciones generales.....	23
2.- Epidemiología.....	24
2.1.- Prevalencia de la obesidad en España.....	28
3.- Factores de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad.....	32
3.1.- Hipertensión arterial.....	32
3.1.1.- Definición y clasificación de la hipertensión arterial.....	32
3.1.2.- Epidemiología de la hipertensión arterial.....	33
3.1.3.- Fisiopatología de la hipertensión arterial en la obesidad.....	35
3.1.4.- Manejo clínico de la hipertensión arterial.....	36
3.1.5.- Tratamiento farmacológico.....	40
3.2.- Diabetes mellitus.....	42
3.2.1.- Definición de diabetes mellitus.....	42
3.2.2.- Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2.....	42
3.2.3.- Diabetes mellitus tipo 2, obesidad y síndrome metabólico.....	46
3.2.4.- Relación entre la DM tipo 2 y la distribución de la grasa en la obesidad.....	49
3.2.5.- Sustancias promotoras de la resistencia a la insulina y la obesidad.....	50
3.2.6.- Defectos genéticos y factores ambientales, obesidad y DM tipo 2.....	54



3.2.7.- Sistema nervioso y obesidad, en relación con la DM tipo 2.....	55
3.2.8.- Diagnóstico de DM tipo 2 en los pacientes obesos.....	56
3.2.9.- Manejo clínico del paciente con diabetes y obesidad.....	58
3.2.10.- Tratamiento farmacológico.....	60
3.2.11.- Tratamiento quirúrgico y DM tipo 2.....	64
3.3.- Dislipemia.....	65
3.3.1.- Definición de dislipemia.....	65
3.3.2.- Epidemiología de la dislipemia.....	66
3.3.3.- Fisiopatología de la dislipemia en la obesidad.....	68
3.3.4.- Manejo clínico de la dislipemia en pacientes con obesidad.....	71
3.3.5.- Tratamiento farmacológico.....	77
3.4.- Tabaquismo.....	80
3.4.1.- Epidemiología del tabaquismo.....	80
3.4.2.- Efectos nocivos del tabaco.....	82
3.4.3.- Tabaquismo como factor de riesgo cardiovascular.....	86
3.4.4.- Tabaquismo y prevención de ECV.....	87
4.- Otras comorbilidades asociadas a la obesidad.....	88
5.- Ingesta dietética.....	91
5.1.- Consideraciones generales.....	91
5.2.- Tipos de métodos de valoración de la ingesta.....	92
5.2.1- Registro dietético.....	95



5.2.2.- Recordatorio de 24 horas.....	96
5.2.3.- Encuesta de frecuencia de consumo de alimentos.....	97
5.2.4.- Historia dietética.....	98
5.3.- Análisis nutricional: tablas, bases de datos y aplicaciones informáticas.....	99
6.- Diagnóstico de obesidad.....	102
6.1.- Anamnesis.....	102
6.2.- Examen físico.....	103
6.2.1.- Evaluación de la adiposidad global y regional.....	103
6.2.1.1.- Evaluación de la adiposidad global.....	105
6.2.1.1.1.- Peso y talla.....	105
6.2.1.1.2.- Índice de masa corporal.....	106
6.2.1.1.3.- Impedancia bioeléctrica.....	110
6.2.1.2.- Evaluación de la adiposidad regional.....	114
6.2.1.2.1.- Circunferencia abdominal.....	116
6.2.1.2.2.- Cintura, cadera. Índice cintura/cadera.....	120
6.2.2.- Presión arterial.....	122
6.3.- Pruebas complementarias.....	122
6.4.- Evaluación del riesgo.....	123
7.- Tratamiento de la obesidad.....	126
7.1.- Consideraciones generales.....	126



7.2.- Beneficios de la pérdida de peso.....	128
7.3.- Objetivos del tratamiento.....	130
7.4.- Pacientes candidatos de tratamiento.....	132
7.5.- Estrategias terapéuticas.....	132
7.5.1.- Medidas no farmacológicas.....	135
7.5.2.- Medidas farmacológicas.....	147
7.5.3.- Medidas quirúrgicas.....	154
B.- ENFERMEDAD POR HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICA.....	158
1.- Consideraciones generales.....	158
2.- Epidemiología.....	159
2.1.- Prevalencia y factores de riesgo.....	162
3.- Etiopatogenia.....	165
3.1.- Factores genéticos.....	168
3.2.- Desarrollo de esteatosis hepática.....	172
3.2.1. Resistencia a la insulina.....	172
3.2.2.- Adipocitoquinas.....	174
3.3.- Progresión a esteatohepatitis no alcohólica.....	175
3.3.1.- Estrés oxidativo.....	175
3.3.2.- Tejido adiposo blanco visceral y citoquinas proinflamatorias.....	177
3.3.3.- Teoría de la lipotoxicidad.....	179
3.3.4.- Adipocitoquinas.....	180
3.3.5. Resistencia a la insulina.....	183
3.3.6.- Sobrecarga de hierro.....	183



3.3.7.- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal.....	183
3.4.- Desarrollo de fibrosis.....	185
4.- Diagnóstico de EHGNA.....	186
4.1.- Consideraciones generales.....	186
4.2.- Evaluación diagnóstica.....	187
4.2.1.- Evaluación clínica.....	188
4.2.2.- Pruebas complementarias.....	195
4.2.3.- Graduación y estadificación.....	198
4.2.3.1.- Método invasivo. Biopsia hepática.....	199
4.2.3.2.- Métodos no invasivos.....	205
4.2.3.2.1.- Marcadores serológicos para diferenciar la esteatosis de la esteatohepatitis y detectar fibrosis.....	206
4.2.3.2.1.1.- Pruebas de función hepática.....	206
4.2.3.2.1.2.- Marcadores relacionados con los mecanismos etiopatogénicos de EHNA.....	206
4.2.3.2.1.3.- Otros marcadores aislados.....	208
4.2.3.2.1.4.- Tests y puntuaciones no invasivos para el diagnóstico de EHGNA.....	209
4.2.3.2.1.5.- Marcadores genéticos como potenciales futuros test pronósticos no invasivos.....	211
4.2.3.2.2.- Nuevas técnicas de imagen.....	211
5.- Tratamiento de EHGNA.....	215
5.1.- Consideraciones generales.....	215
5.2.- Tratamiento no farmacológico.....	216



5.3.- Tratamiento farmacológico.....	220
5.4.- Tratamiento quirúrgico.....	226
5.5.- Otras opciones terapéuticas.....	228
5.6.- Enfoque genético.....	230
II.- JUSTIFICACIÓN.....	233
III.- OBJETIVOS.....	239
IV.- MATERIALES Y METODOS.....	243
1.- Diseño del estudio.....	245
2. - Población.....	245
2.1.- Población diana y población estudio.....	245
2.2.- Selección de la muestra.....	245
2.3.- Criterios de inclusión.....	246
2.4.- Criterios de exclusión.....	246
3.- Protocolo del estudio.....	247
4.- Variables e instrumentación.....	247
4.1.- Metabolismo hepático.....	247
4.2.- Variables demográficas.....	248
4.3.- Variables antropométricas.....	249
4.4. Variables de la impedanciometría.....	251
4.5. Variables clínicas.....	252



4.6. Parámetros de laboratorio.....	256
4.6.1. Bioquímica general.....	256
4.6.2. Metabolismo de los lípidos.....	257
4.6.3. Metabolismo de la glucosa.....	257
4.7.- Adipocitoquinas.....	258
4.7.1.- Leptina.....	258
4.7.2.- Adiponectina.....	259
4.7.3.- Resistina.....	259
4.7.8.- Factor de necrosis tumoral alfa.....	259
4.8.- Síndrome metabólico.....	259
4.8.1.- Circunferencia abdominal.....	260
4.8.2.- Alteración de la glucemia.....	260
4.8.3.- Hipertrigliceremia.....	260
4.8.4.- Disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad.....	260
4.8.5.- Hipertensión arterial.....	261
4.8.6.- Síndrome metabólico.....	261
4.9.- Evaluación ingesta dietética.....	261
5.- Plan de análisis.....	268
5.1.- Recogida y tratamiento de datos.....	268
5.2.- Estadística descriptiva.....	268
5.3.- Estadística analítica o inferencial.....	268
6.- Aspectos éticos.....	269
7. - Búsqueda bibliográfica.....	270



V.- RESULTADOS.....	273
1.- Estadística descriptiva.....	275
2.- Diferencias por edad.....	302
3.- Diferencias por sexo.....	312
4.- Diferencias por niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o transaminasa glutámico pirúvica (GPT).....	323
5.- Diferencias por síndrome metabólico.....	335
6.- Diferencias por consumo de alcohol (abstemios vs bebedores).....	347
7.- Asociación entre varias variables y la ALT/GPT alterada.....	357
VI.- DISCUSION.....	359
1.- Aspectos generales.....	361
2.- Describir la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, (incluido el síndrome metabólico) de una muestra de pacientes obesos con ALT/GPT alterada frente a obesos con ALT/GPT normal.....	363
3.- Describir los valores antropométricos de una muestra de pacientes obesos con ALT/GPT alterada frente a obesos con ALT /GPT normal.....	371
4.- Describir la ingesta dietética y su desviación de las recomendaciones internacionales de una muestra de pacientes obesos con ALT/GPT alterada frente a obesos con ALT/GPT normal.....	373
5.- Describir los valores de adipocitoquinas de una muestra de pacientes obesos con ALT/GPT alterada frente a obesos con ALT/GPT normal.....	381
6.- Evaluar en un modelo de regresión logística las variables independientes relacionadas con los niveles de ALT/GPT.....	388
7.- Limitaciones.....	391



VII.- CONCLUSIONES.....	393
VIII.- BIBLIOGRAFÍA.....	399
IX.- ÍNDICE DE TABLAS.....	451
X.- INDICE DE FIGURAS.....	459
XI.- ABREVIATURAS.....	463



Universidad de Valladolid





Universidad de Valladolid



I.- INTRODUCCIÓN



Universidad de Valladolid





I.- INTRODUCCIÓN

A.- OBESIDAD

1.- Consideraciones generales

La obesidad es definida por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como “una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo, que puede ser perjudicial para la salud”.

En hombres el porcentaje normal de grasa corporal es del 12 y el 20% del peso corporal, mientras que en mujeres es normal un porcentaje entre el 20 y el 30%. En general, se definen como obesos a hombres con un porcentaje de grasa corporal superior al 25% y a mujeres que presenten un porcentaje de grasa corporal superior al 33%. Se considera límite un porcentaje entre el 21 y el 25% en varones y entre el 31 y el 33% en mujeres.¹

El IOTF (International Obesity Task Force), la OMS, diversas sociedades científicas como la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y grupos de expertos, consideran en la actualidad, que el índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla y que se puede utilizar frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Se considera en general que un IMC igual o superior a 25 kg/m² determina sobrepeso y un IMC igual o superior a 30 kg/m² determina obesidad.²

Para la población infantil y juvenil se utilizan las tablas de Cole y Cols en las que para definir el sobrepeso y la obesidad se toman los valores específicos por edad y sexo del percentil 85 y 97 del IMC, respectivamente.³



2.-Epidemiología

La prevalencia de obesidad a nivel mundial no cesa de aumentar, como demuestran recientes estudios que estiman un aumento medio del índice de masa corporal (IMC) de 0,4 kg/ m² por década desde 1980.⁴

El IOTF y la OMS han definido la obesidad como la epidemia del siglo XXI por las dimensiones adquiridas a lo largo de las últimas décadas, su impacto sobre la morbimortalidad, la calidad de vida y el gasto sanitario.⁵ Es un problema que está afectando no solo a los países desarrollados sino también a los países con economías en transición, e incluso a determinadas regiones de los países en vías de desarrollo, en los que conviven los dos extremos, la desnutrición y la obesidad, a veces incluso en una misma familia⁶ y en particular en los entornos urbanos.²

Según los últimos análisis de la IOTF, en el 2010 estimaron que aproximadamente un billón de adultos en el mundo tenían sobrepeso, y cerca de 475 millones tenían obesidad⁷ y según la OMS, alrededor de 40 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso.² En lo que respecta a la población europea, aproximadamente el 60% de los adultos y más del 20% de la población en edad escolar tienen sobrepeso u obesidad, lo que supone alrededor de 260 millones de adultos y 12 millones de niños con sobrepeso y obesidad⁷. La OMS, por otro lado, prevé que en el año 2015, 2300 millones de adultos tendrán sobrepeso y 700 millones serán obesos en todo el mundo. Se calcula, asimismo, que el 60% de la población de la Unión Europea será obesa en el año 2030 (OMS, 2007).



Es así como el sobrepeso y la obesidad constituyen hoy en día un importante problema de salud pública por su magnitud y su repercusión sobre la salud. Cada vez se sabe más acerca de su impacto sobre la mayoría de las enfermedades crónicas, no sólo las enfermedades cardiovasculares, sino también enfermedades tan prevalentes como la artrosis e incluso algunos tipos de cáncer como los de colon, mama y endometrio⁸. Más del 70% de los individuos obesos tienen al menos un problema de salud relacionado con su obesidad. Una revisión sistemática reciente pone de manifiesto que el riesgo relativo en individuos obesos de presentar diabetes de tipo 2, es de 6,74 en hombres y de 12,41 en mujeres; hipertensión arterial, es de 1,84 en hombres y de 2,42 en mujeres; enfermedad coronaria, es de 1,72 en hombres y de 3,10 en mujeres; osteoartritis, es de 4,20 en hombres y de 2,64 en mujeres; cáncer de riñón, es de 1,82 en hombres y de 2,64 en mujeres; cáncer de endometrio, de 3,22⁹. Además el 44% de la carga de diabetes, el 23% de la carga de cardiopatías isquémicas y entre el 7 y el 41% de la carga de algunos cánceres son atribuibles al sobrepeso y la obesidad.

El sobrepeso y la obesidad son el quinto factor principal de riesgo de defunción en el mundo. Según las Estadísticas Sanitarias Mundiales 2012, de la OMS, cada año fallecen por los menos 2.8 millones de personas adultas como consecuencia del sobrepeso o la obesidad¹⁰. En el plano mundial, el sobrepeso y la obesidad están relacionados con un mayor número de defunciones que la insuficiencia ponderal. Por ejemplo, el 65% de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas que la insuficiencia ponderal (estos países incluyen a todos los de ingresos alto y la mayoría de los ingresos medianos).² La OMS prevé que 7 millones de personas perderán la vida a

causa de enfermedades no transmisibles en 2030, debido a factores de riesgo comportamentales y físicos como el sedentarismo, el sobrepeso y la obesidad¹⁰.

A continuación, en las figuras 1 y 2, se muestra la prevalencia estimada de obesidad en hombres y mujeres mayores de 15 años a nivel mundial, para el 2010. Se puede observar que la prevalencia más alta (>40%) de obesidad en hombres la tienen Estados Unidos y Alaska, seguida de México Chile y Canadá (30%-<40%). El resto de países se encuentran en una franja entre el 10% y 20%. La obesidad en las mujeres se distribuye con mayor prevalencia en Estados Unidos, México, Alaska, Bolivia, y Egipto, en contraste con la más baja en varios países de Africa y Asia.

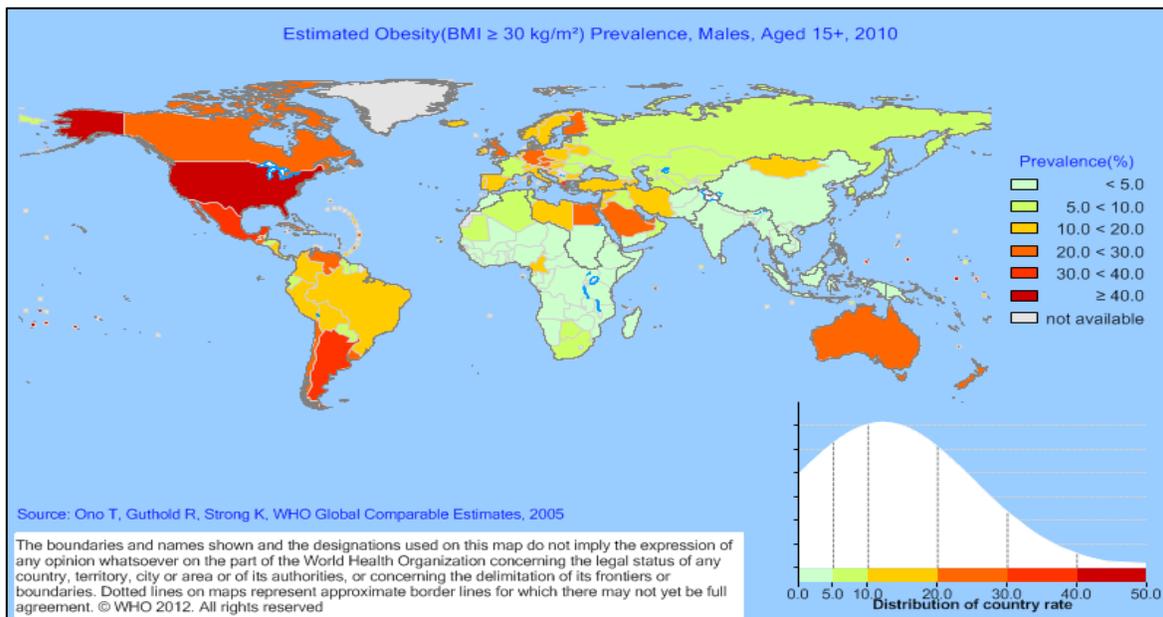


Figura 1. PREVALENCIA ESTIMADA DE LA OBESIDAD (IMC ≥ 30) EN INDIVIDUOS DE SEXO MASCULINO CON EDADES DE 15+ (2010).

Fuente: Ono T. Guthold R. Strong K. Estimaciones comparables globales, 2005. The WHO Global InfoBase

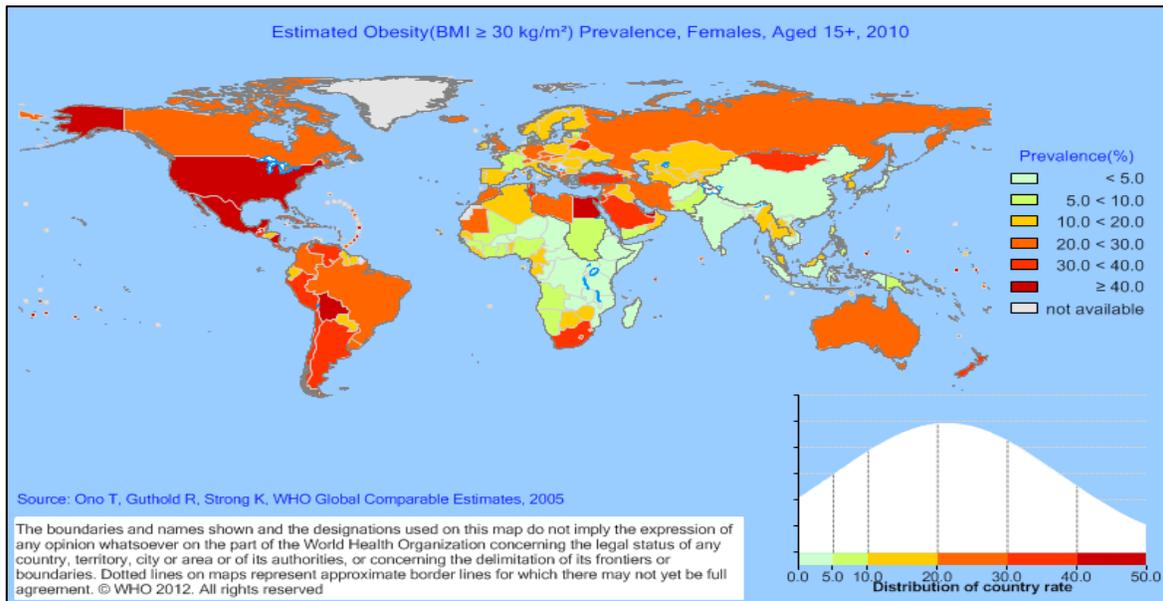


Figura 2. PREVALENCIA ESTIMADA DE LA OBESIDAD (IMC ≥ 30) EN INDIVIDUOS DE SEXO FEMENINO CON EDADES DE 15+ (2010). Fuente: Ono T. Guthold R. Strong K. Estimaciones comparables globales, 2005. The WHO Global InfoBase

En la figura 3 se muestra el porcentaje de la población de 15 años y más, que padece obesidad (IMC > 30.0) en 30 países. Se observa que la tasa más alta la ocupa Estados Unidos con un 32.2% de la población mayor de 15 años, el tercer lugar en obesidad lo ocupa Reino Unido con el 23.0% de su población de 15 años y más, comparativamente con México, existe una diferencia significativa en la prevalencia de la enfermedad de 7.2 puntos porcentuales respecto a los Estados Unidos. Por otro lado, en Grecia, Australia, Nueva Zelanda y Hungría, aproximadamente un quinto de su población de 15 años y más presenta obesidad. España ocupa el 12 lugar, con un 13.1%. Además se puede ver que en Asia el problema es notablemente menor, donde por ejemplo en Corea del Sur y Japón sólo el 3.5%

y el 3.0% de la población de quince años o más es obesa, correspondientemente.

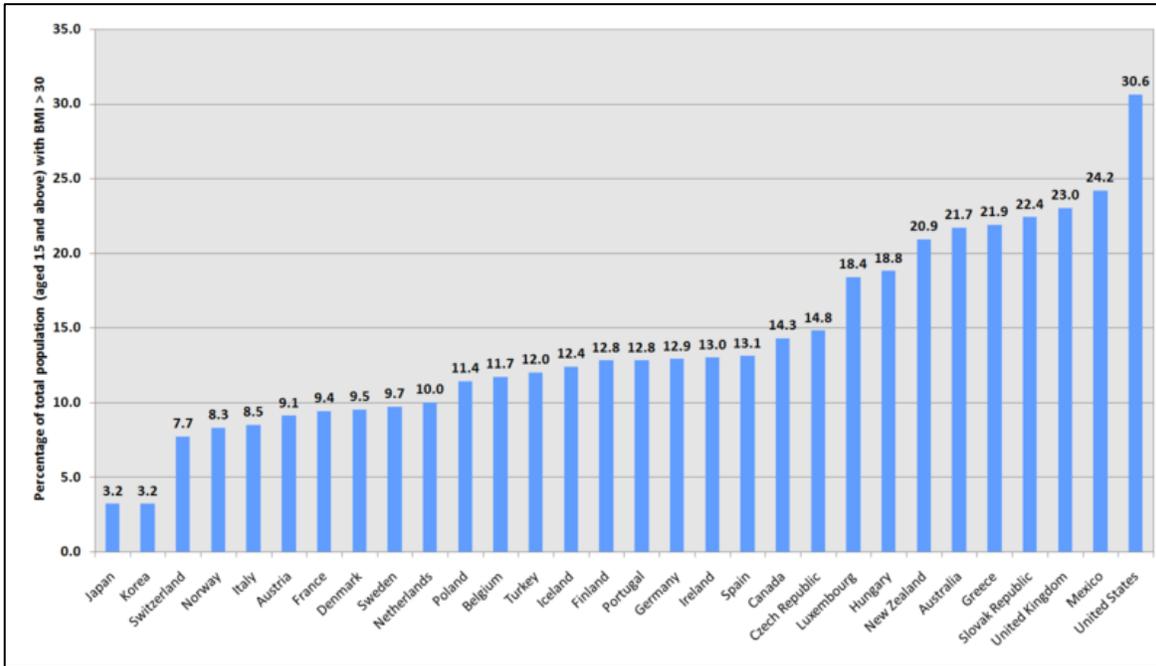


Figura 3 .PORCENTAJE DE POBLACIÓN DE 15 AÑOS O MÁS CUYO ÍNDICE DE MASA CORPORAL ES SUPERIOR A 30 (POBLACIÓN OBESA), MAYO 2005. PAÍSES DE LA OECD MÁS REPÚBLICA CHECA, HUNGRÍA, POLONIA, ESLOVAQUIA Y MÉXICO.

Fuente: OECD FACTBOOK 2005. ISBN 92-64-01869-7

2.1.-Prevalencia de la obesidad en España.

El estudio de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) del año 2000 permitió estimar la prevalencia de obesidad en la población adulta española. Se incluyeron datos obtenidos por medición individual de peso y talla en estudios realizados sobre muestras aleatorias de ámbito estatal, estudios colaborativos y encuestas de nutrición institucionales llevadas a cabo en diferentes comunidades autónomas españolas. En el año 2007 se publicó el Consenso SEEDO 2007 que es la continuación del primero e incorpora datos de la obesidad abdominal en España y actualiza conceptos sobre esta¹¹. En la tabla

1 se presenta la prevalencia de la obesidad en España publicada por el Consenso SEEDO 2007.

Población infanto-juvenil ^{a)}			
Grupos de edad (años)	Hombres (%)	Mujeres (%)	Total (%)
2-9	16,3	11,6	14,0
10-17	18,5	9,1	13,9
18-24	12,6	14,9	13,7
Población adulta ^{b)}			
Grupos de edad (años)	Hombres (%)	Mujeres (%)	Total (%)
25-34	7,1	4,8	5,9
35-44	11,7	12,2	12,0
45-54	16,9	26,4	22,0
55-64	21,5	34,2	28,5
Total todas las edades	13,2	17,5	
Total hombres y mujeres todas las edades: 15.5%			
Población mayor de 65 ^{c)}			
Grupos de edad (años)	Hombres (%)	Mujeres (%)	Total (%)
Ancianos no institucionalizados ¹	31,5	40,8	36
Ancianos institucionalizados ²	20,5	21,7	21

Tabla 1. PREVALENCIA DE OBESIDAD EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO. Tabla modificada. Fuente: Consenso SEEDO 2007¹¹

- a) Resultados del estudio en Kid¹². Para calcular la prevalencia de obesidad se han considerado los valores específicos por edad y sexo del percentil 97 del IMC¹³
- b) Resultados del estudio DORICA.⁵ Se utilizaron para definir obesidad valores de IMC por encima de 30 kg/m².
- c) Se utilizaron para definir obesidad, valores de IMC por encima de 30 kg/m². ¹Ancianos no institucionalizado. ¹⁴²Ancianos no institucionalizados. ¹⁵

En la población infantil y juvenil española (2-24 años), de acuerdo a los resultados del estudio enKid¹², la prevalencia de obesidad se estima en un 13,9% y el sobrepeso en un 12,4%. En conjunto, el sobrepeso y obesidad suponen el 26,3%. La obesidad es significativamente más prevalente en varones (15,6%) que en mujeres (12,0%). Para la prevalencia de obesidad en la población adulta española entre 25 y 64 años, se ha tenido en cuenta el estudio DORICA⁵ llevado a cabo a partir de un conjunto de datos configurados por estudios epidemiológicos nutricionales y de factores de riesgo cardiovascular de



carácter transversal, realizados entre 1990 y 2000 sobre muestras aleatorias representativas de 9 comunidades autónomas (Andalucía, Baleares, Canarias, Cataluña, Galicia, Madrid, Comunidad de Murcia, País Vasco y Comunidad Valenciana)¹⁶. En dicho estudio se estima que la prevalencia de la obesidad es de un 15,5% en la población total, con una prevalencia más elevada en mujeres (17,5%) que en hombres (13,2%), registrándose una mayor proporción de obesos en las regiones del Noroeste, Murcia, Sur y Canarias. El 45% de la población presenta sobrepeso, siendo en este caso mayor la prevalencia en los hombres (45%) que en las mujeres (32%). En conjunto, el exceso ponderal se estima que afecta al 54,7% de la población entre 25 y 64 años. La prevalencia de obesidad aumenta con la edad, tanto en hombres como en mujeres, observándose la proporción más elevada en el grupo de 55 a 60 años (34,2% en mujeres y 21,5% en hombres). La mayoría presenta una obesidad tipo I (IMC 30-34), el 0,79% de los hombres y el 3,1% de las mujeres una obesidad tipo II (IMC 35-39), y el 0,3% de los hombres y el 0,9% de las mujeres una obesidad mórbida (IMC >40). Se han encontrado también diferencias estadísticamente significativas en la distribución del noroeste, sur-sureste peninsular y en Canarias, de forma que las cifras de prevalencia más elevadas se observaron en Galicia, Andalucía y Canarias. Entre los factores ambientales que se relacionaron con una mayor prevalencia de obesidad habría que destacar: una ingesta elevada de grasa, un consumo insuficiente de frutas y verduras, un estilo de vida sedentario, un nivel educativo bajo y una mala situación socioeconómica. Se identificó al colectivo de mujeres mayores de 45 años con un bajo nivel educativo como el principal grupo de riesgo para la obesidad en España¹⁷

La prevalencia de obesidad en la población mayor de 65 años, se estima en un 35% (30,9% en varones y 39,8% en mujeres), lo que supone un aumento significativo en relación con



edades más jóvenes hasta la edad de los 75 años¹⁷. Se consideraron dos estudios realizados en muestras aleatorias de ámbito estatal, uno en población institucionalizada y otro en población no institucionalizada. La prevalencia es mayor en el caso de la población anciana no institucionalizada (36%), en la que alcanza al 31,5% de los varones y al 40,8% de las mujeres¹⁴. En ancianos institucionalizados se estima una prevalencia de obesidad del 21% (un 20,5% en varones y un 21,7% en mujeres)¹⁸. El 44% de los ancianos no institucionalizados y el 32% de los institucionalizados se tipificaron como individuos con sobrepeso. Un estudio más reciente realizado en población anciana no institucionalizada señala que el 84% tiene sobrepeso u obesidad¹⁹. El 56% tiene obesidad central y el 15% obesidad sarcopénica²⁰.

Además de estos estudios existen en España otros muchos que han contemplado en sus protocolos la medición del peso y la talla, a nivel local o estatal. Los resultados de la última Encuesta Nacional de Salud (ENS 2006), realizada sobre una muestra aleatoria de ámbito estatal, y a partir del peso y la talla referidos por el encuestado, permiten estimar una prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población española mayor de 18 años entre el peso y la talla referidos por el encuestado y el peso y la talla medidos, diversos estudios han demostrado que existe un cierto sesgo en el cálculo del IMC por la tendencia de los individuos encuestados de sobreestimar su talla y subestimar su peso.

La prevalencia de obesidad pasó del 9,1% en 1993 al 15% en 2006. Con respecto a otros países, la prevalencia de obesidad en España se sitúa en una posición intermedia entre países como USA, Reino Unido, Canadá o Australia, que tienen las mayores tasas de sobrepeso y obesidad, y Japón, China e Indonesia, que presentan los valores más bajos.²¹



3.-Factores de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad.

3.1.-Hipertensión arterial.

3.1.1.- Definición y clasificación de la hipertensión arterial.

La hipertensión arterial (HTA) es considerada como el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. La relación entre la presión arterial y los eventos cardiovasculares es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. A mayor presión arterial, mayor es el riesgo de eventos coronarios, accidentes cerebrovasculares y enfermedad renal. Para individuos entre 40 y 70 años, cada incremento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica (PAS) o 10 mmHg en la presión arterial diastólica (PAD) duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular²².

La HTA se define como una PAS igual o superior a 140 mmHg una PAD igual o mayor de 90 mmHg, según la evidencia derivada de ECa que indica que, en pacientes con estos valores de PA, las reducciones inducidas por tratamiento farmacológico son beneficiosas.²³

En la tabla 2 se muestran las diferentes categorías de PA, según la clasificación de la guía para el manejo de HTA de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología (ESH/ESC)²³ del 2013 y también recogida en el Documento de Consenso para el manejo de la HTA en España²⁴

Categoría	SISTÓLICA(mmHg)		DIASTÓLICA (mmHg)
Optima	<120	y	<80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
HTA grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA grado 3	≥180	y/o	≥110
HTA sistólica aislada	≥140	y	<90

Tabla 2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA HTA EN CONSULTA (mmHg) SEGÚN LAS SOCIEDADES EUROPEAS DE HTA Y CARDIOLOGÍA (ESH/ESC) 2013. HTA: hipertensión arterial; La HTA sistólica aislada se clasifica también en grados 1,2 o 3 según el valor de la PAS en los intervalos indicados.²³

Esta clasificación no ha variado con respecto a la publicada en las guías europeas del 2007 y se mantiene para jóvenes, adultos de mediana edad y ancianos. Para niños y adolescentes se siguen manteniendo los percentiles de PA para edad y sexo.²³

Las guías americanas del Joint National Committee (JNC-7)²⁵, unifican las categorías de presión arterial normal y presión arterial normal-alta en una nueva categoría denominada prehipertensión, basándose en la evidencia del estudio Framingham de que en individuos con PA entre 120-139/80-89 el riesgo de desarrollar HTA es mayor que en aquellos con niveles de PA < 120/80 mmHg²⁶. Las definiciones de la hipertensión y la prehipertensión no cambian en el Joint National Committee (JNC 8) pero si se definieron umbrales para el tratamiento farmacológico.²⁷

3.1.2.-Epidemiología de la hipertensión arterial.

La HTA afecta aproximadamente a 50 millones de personas en los Estados Unidos, y aproximadamente a un billón de personas a nivel mundial. Los datos comparativos sobre la



prevalencia de la HTA y las tendencias temporales de la PA en distintos países europeos son escasos²³. En términos generales, la prevalencia de la HTA se sitúa alrededor de un 30-45% de la población general, con un marcado aumento a edades más avanzadas. Además, se observan diferencias notables en los niveles medios de la PA en diferentes países, sin tendencias sistemáticas hacia cambios de la PA en la última década²³. En España su prevalencia en adultos es de aproximadamente un 35%, llegando al 40% en edades medias y al 68% en mayores de 60 años, por lo que afecta a unos 10 millones de personas adultas²⁸⁻²⁹. Además, casi otro 35% presenta una PA normal-alta o normal, situación en la que también hay riesgo cardiovascular y muertes relacionadas, además del riesgo de progresión a grados de PA más elevados.³⁰⁻³¹

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en individuos obesos es mucho más alta que en la población general, siendo el riesgo de hipertensión hasta 5 veces mayor en obesos³². El aumento de peso es un factor de riesgo independiente e importante de hipertensión, y es también responsable de gran parte del aumento de la presión arterial relacionado con la edad que tiene lugar en muchas sociedades. Una revisión del estudio de Framingham, en la que se hizo un seguimiento prospectivo de los pacientes durante 44 años, estimó que el exceso de peso, incluyendo el sobrepeso y la obesidad, suponía el 34% de los casos de HTA en varones y el 62% en mujeres³³.

Hallazgos similares se encontraron en el Nurses' Health Study, en el que se concluyó que el IMC y la ganancia de peso suponían un riesgo para el desarrollo de HTA. Además parece que el riesgo de HTA va paralelo al grado de aumento de peso corporal. En este mismo estudio se vio que el riesgo relativo para el desarrollo de HTA en aquellas mujeres que



ganaban de 5 a 9,9 kg de peso era de 1,7 y para aquellas que ganaban más de 25 kg de peso era de 5,2.³⁴ Se encontraron también resultados similares en varones en el Health Professionals Study.³⁵

3.1.3.- Fisiopatología de la hipertensión arterial en la obesidad.

El riesgo de HTA se correlaciona con el grado de exceso de peso (aumento de 4,5 mmHg de PAS por cada 5 kg de peso).³⁶ De hecho cuando los sujetos obesos pierden peso y mantienen el peso perdido, consiguen una disminución sostenida de la PAS y diastólica. Sin embargo, si la pérdida de peso no se mantiene, tampoco lo hace la PA³⁷.

El aumento de PA visto en los sujetos con obesidad se relaciona inicialmente con una elevación del gasto cardíaco y una mayor resistencia vascular periférica³⁷. Además, los sujetos obesos pueden tener una mayor actividad del sistema renina-angiotensina-aldoesterona³⁸. Estas alteraciones hemodinámicas unidas a alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico están relacionadas con la distribución de la grasa corporal, de forma que el riesgo de HTA se correlaciona no sólo con el exceso de peso, sino también con la distribución de la grasa, siendo más frecuente en los sujetos con obesidad abdominal³⁹.

El mecanismo por el cual la obesidad aumenta la PA no está claro. Una de las teorías postula que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, trastornos metabólicos presentes en la obesidad, desempeñan un papel importante en la patogenia de la HTA inducida por la obesidad. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar cómo la hiperinsulinemia puede aumentar la presión arterial. Estos incluyen el aumento de la



actividad del sistema nervioso simpático, la expansión del volumen debido a un aumento de la reabsorción renal de sodio, disfunción endotelial y disminución del péptido natriurético. No obstante, la naturaleza de estos mecanismos por los cuales la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia aumentan la PA siguen siendo objeto de controversia⁴⁰.

El síndrome de apnea del sueño es un factor adicional que contribuye al desarrollo de HTA en los pacientes obesos. La activación del sistema nervioso simpático, el aumento de los niveles de aldosterona y el aumento de los niveles de endotelina por los episodios repetidos de hipoxia, son responsables del aumento de PA en estos pacientes⁴¹.

Y existe también evidencia de que la leptina y el receptor de la melanocortina pueden jugar un papel en la hipertensión arterial asociada a la obesidad, fundamentalmente a través del aumento de la actividad simpática⁴².

3.1.4.- Manejo clínico de la hipertensión arterial.

El objetivo del tratamiento es doble: por un lado, reducir la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares asociadas al aumento de la PA, y por otro, evitar la progresión y conseguir la regresión del daño orgánico subclínico. Para ello es necesario tratar, además de las cifras de PA, todos y cada uno de los factores de riesgo asociados. Para orientar, por tanto, correctamente el tratamiento del paciente hipertenso es necesario:

-La detección de factores de riesgo cardiovascular:

La ESH/ESC²³ incluye, además de las cifras de PAS y PAD, sexo masculino, la edad (varones ≥ 55 años o mujeres ≥ 65 años), tabaquismo, dislipemia (colesterol total >190



mg/dl, o LDLc >115 mg/dl, o HDLc < 40mg/dl en varones o <46 mg/dl en mujeres, o triglicéridos >150 mg/dl), glucemia en ayunas (102-125 mg/dl), prueba de tolerancia a la glucosa alterada, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (varones <55 años o mujeres < 65 años), obesidad (IMC \geq 30) y obesidad abdominal (perímetro de cintura >102 cm en varones o >88 cm en mujeres).

-La evaluación de lesiones de órgano diana:

Presión de pulso (en ancianos) \geq 60 mmHG, hipertrofia del ventrículo izquierdo (ECG y ecocardiograma), engrosamiento de la pared carotídea medido por ecografía o la presencia de una placa de ateroma, velocidad de la onda de pulso carotídeofemoral $>$ 10 m/s, un índice tobillo-brazo <0,9, microalbuminuria (30-300 mg/24h) o cociente albúmina/creatinina (30-300 mg/g).

-La evaluación de la presencia o no de Diabetes Mellitus:

Glucemia en ayunas (126 mg/dl) en dos mediciones repetidas y/o HbA_{1c} > 7% y/o glucemia poscarga > 198 mg/dl.

-La evaluación de la presencia de enfermedad cardiovascular o renal establecidas:

enfermedad coronaria (infarto de miocardio; angina; revascularización coronaria), enfermedad cerebrovascular (ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio), insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, arteriopatía periférica y/o retinopatía hipertensiva.

La consideración de todos los factores de riesgo cardiovascular concurrentes en un individuo, unido a la cifra de PA, determinará el pronóstico individual de cada paciente, la estratificación del riesgo y la actitud terapéutica a tomar, como se muestra en la tabla 3²³.

Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR	<ul style="list-style-type: none"> No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varios meses Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varias semanas Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de < 140/90
1-2 FR	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varias semanas Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varias semanas Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de < 140/90
≥ 3 FR	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varias semanas Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de < 140/90
Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90
ECV sintomática, ERC de grado ≥ 4 o daño orgánico/FR	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90

Tabla 3. DECISIONES TERAPÉUTICAS PARA CADA CATEGORÍA DE PA. Guía de las Sociedades Europeas de Hipertensión Arterial y Cardiología. 2013. FR: factor de riesgo. PA: Presión arterial. HTA: Hipertensión arterial. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. ERC: Enfermedad renal crónica. ECV: Enfermedad cardiovascular.²³

Los colores verdes, amarillo, naranja y rojo significan, respectivamente, el riesgo bajo, moderado, alto y muy alto, de desarrollar episodios cardiovasculares fatales y no fatales a 10 años. En las nuevas guías de las sociedades europeas de HTA y cardiología del 2013 los objetivos de presión arterial son: -Reducir la PAS por debajo de 140 mmHg: Se recomienda para pacientes con riesgo cardiovascular bajo moderado, DM y se debe considerar para pacientes con ictus o AIT previos, enfermedad coronaria, ERC diabética o no diabética. - Para ancianos de menos de 80 años con PAS mayor o igual 160 mmHg: Se recomienda la reducción de PAS a 150-140 mmHg. -Para ancianos menores de 80 años con buena forma



física, puede considerarse valores menores a 140 mmHg, pero en individuos frágiles los objetivos de PAS deben adaptarse a la tolerancia individual. -En mayores de 80 años y con PAS inicial mayor o igual a 160 mmHg se recomienda reducir la PAS a 150-140 siempre que tengan buen estado físico y mental. -Un objetivo de PAD menor a 90 mmHg siempre está recomendada, excepto para pacientes con DM, para quienes se recomiendan valores menores a 85 mmHg. No obstante, se debe tener en cuenta que los valores de PAD de 80-85 mmHg son seguros y bien tolerados.²³

-Cambios en el estilo de vida.

La disminución de al menos un 5 a 10% del peso en todo paciente con sobrepeso u obesidad mediante una dieta hipocalórica pobre en grasas saturadas consigue mejorar la resistencia insulínica, el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y el perfil lipídico. Un metaanálisis reciente encontró una disminución media de PA de 6,3/3,4 mmHg con la dieta⁴³. También se debe moderar la ingesta de sodio y alcohol, y aumentar el consumo de calcio y potasio, fomentando una dieta rica en frutas, verduras y lácteos desnatados, así como aumentar el ejercicio físico y el abandono del tabaco. Pero la pérdida de peso es difícil de mantener a largo plazo y no es suficiente en el 80% de los pacientes. El ejercicio físico regular (por ejemplo 30 minutos al día de actividad física moderada) ayuda a mantener la pérdida de peso, por ello debe asociarse siempre a la dieta⁴⁴.

En la tabla 4 se recoge el efecto de las principales medidas no farmacológicas en el tratamiento de la HTA.

Cambio	Recomendación	Reducción estimada de la PAS
Reducción del peso	Mantener el peso ideal (IMC 20-25)	Entre 5 y 20 mmHg por reducción de 10 Kg de peso
Restricción del consumo de sal	Reducir la ingesta a cifras por debajo de 100 mmol/día (6 gr de sal)	2-8 mmHg
Moderar consumo de alcohol	Limitar el consumo por debajo de 210 gr semanales (30 gr/día) en varones y 140 gr semanales (20 gr/día) en mujeres	2-4 mmHg
Adopción de la dieta DASH	Dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos desnatados, con reducción de la grasa total y especialmente la saturada	8-14 mmHg
Ejercicio físico	Práctica habitual (al menos 5 días a la semana) de ejercicio anaeróbico	4-9 mmHg

Tabla 4. CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA Y EFECTO SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL⁴⁵. DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension. Dieta publicada por el Dpto de Salud de EEUU con objeto de disminuir las cifras de TA. (US. Department, 2006) IMC: Índice de Masa Corporal

3.1.5.- Tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico antihipertensivo es una parte fundamental del manejo integral del paciente hipertenso, cuyo objetivo final es reducir el riesgo cardiovascular. Hay cinco clases principales de fármacos con los que se ha demostrado que reducir la PA conlleva una clara mejoría del pronóstico cardiovascular: diuréticos, beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II). La mayoría de los pacientes necesitan más de un fármaco para el control adecuado de la PA.

La pauta de un determinado tratamiento antihipertensivo ha de ser individualizada, basándose tanto en las condiciones favorecedoras como en las contraindicaciones de los



distintos grupos de fármacos. Los pacientes con obesidad presentan una prevalencia elevada de lesión de órgano diana y un aumento del riesgo cardiometabólico (desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes). Por ello el tratamiento antihipertensivo en estos pacientes, fundamentalmente en aquellos con síndrome metabólico, debe basarse en fármacos que no aumenten la posibilidad de desarrollar diabetes y tengan efecto sobre la lesión de órgano diana.

Los beta bloqueantes deberían evitarse en los pacientes con síndrome metabólico, salvo en indicaciones específicas, porque aumenten el riesgo de desarrollo de diabetes, disminuyen la sensibilidad a la insulina y su secreción pancreática, y atenúan la respuesta a la hipoglucemia en los pacientes diabéticos. Los diuréticos tiazídicos, sobre todo a altas dosis, también tienen un efecto diabetogénico, por lo que tampoco se recomienda su uso como primera línea de tratamiento en estos pacientes, y deberían reservarse para la asociación con otros antihipertensivos⁴⁶.

Los fármacos que deben usarse como primera línea en estos pacientes son los bloqueadores del sistema renina-angiotensina (IECA y ARA-II), los cuales se asocian con una menor incidencia de diabetes y tienen efectos beneficiosos sobre la lesión de órgano diana⁴⁷. Si la PA no se controla con monoterapia con uno de esos fármacos se puede añadir un calcio antagonista, dado que son fármacos metabólicamente neutros y que también pueden tener efectos favorables en el órgano diana. Los diuréticos tiazídicos a dosis bajas también representan una opción como tratamiento de segunda o tercera línea; a pesar de que a bajas dosis todavía mantienen cierto efecto dismetabólico, disminuyen la concentración sérica de



potasio, lo cual atenúa el efecto adverso de la hipopotasemia en la resistencia a la insulina, la tolerancia a los carbohidratos y el desarrollo de diabetes.

3.2.- Diabetes mellitus.

3.2.1.- Definición de diabetes mellitus.

De acuerdo con la actual definición de la OMS, la Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos de diversa etiología caracterizados por hiperglucemia crónica y alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, derivado de defectos en la síntesis de insulina, en la acción de la insulina o en ambas. En la DM tipo 1 se produce un defecto en la secreción de insulina por la destrucción de origen autoinmune de las células betapancreáticas. En la DM tipo 2 se produce una progresiva resistencia a la acción periférica de la insulina, con o sin déficit asociado en la secreción.

A partir de ahora nos referiremos a la diabetes mellitus tipo 2, que como se indica a lo largo de este apartado, es la que guarda una estrecha relación con la obesidad.

3.2.2.- Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 varía ampliamente a nivel mundial. En muchas zonas del mundo la DM tipo 2 aparece ya en proporciones epidémicas, siendo especialmente preocupante el aumento de la incidencia en las últimas décadas en los países emergentes y en vías de desarrollo.

Según los últimos datos de la IDF (International Diabetes Federation) el número estimado de adultos que viven con diabetes se ha elevado a 366 millones, lo cual representa el 8,3% de la población mundial adulta. Se calcula que esta cifra aumentará hasta alcanzar los 552 millones de personas para 2030 o, lo que es lo mismo, el 9,9% de los adultos, lo cual equivale aproximadamente a tres nuevos casos de diabetes cada 10 segundos (Tabla 5)⁴⁸.

	2011	2030
Diabetes		
Prevalencia global (%)	8,3	9,9
Nº de personas con DM (%)	366	552
Intolerancia a la glucosa (ITG)		
Prevalencia global	6,4	7,1
Nº de personas con ITG (%)	280	398

Tabla 5. PREVALENCIA MUNDIAL DE DIABETES MELLITUS E INTOLERANCIA A LA GLUCOSA.

Tabla modificado deInternational Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas.

Muchos estudios coinciden además en resaltar la importancia de la diabetes infradiagnosticada. La IDF estima que existen 183 millones de personas en el mundo sin diagnosticar.

En lo que respecta a España, se ha podido comprobar cómo la prevalencia ha ido aumentando desde el 5-6% a principios de la década de los noventa hasta el 12-14% en la actualidad. La situación epidemiológica de la DM tipo 2 en España ha sido recientemente revisada en el estudio di@bet. Se trata del primer estudio representativo a nivel nacional de la prevalencia de diabetes y prediabetes, y su asociación con varios factores de riesgo. Se

realizó un corte transversal entre los años 2009-2010, obteniéndose a partir de muestreo randomizado por grupos una muestra representativa de la población española compuesta por 5072 individuos mayores de 18 años.

El estudio di@bet concluyó que casi un 30% de la población española presentaba alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado. La prevalencia de diabetes mellitus ajustada por edad y sexo fue del 13.8%, y de estos, casi la mitad no sabían que eran diabéticos. Además un 3,4% presentaban glucemia basal alterada, un 9,2% intolerancia a la glucosa y un 2,2% la combinación de ambas (Tabla 6). Se vio que la prevalencia de diabetes aumentaba significativamente con la edad y era mayor en hombres que en mujeres (Tabla 7).

	Prevalencia %	IC 95%
Total DM	13,8	12,8-14,7
DM conocida	7,8	7-8,6
DM ignorada	6	5,4-6,7
Intolerancia a la glucosa (ITG)	9,2	8,2-10,2
Glucemia basal alterada (GBA)	3,4	2,9-4
ITG+GBA	2,2	1,7-2,7

Tabla 6. PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS (DM) Y OTRAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO.

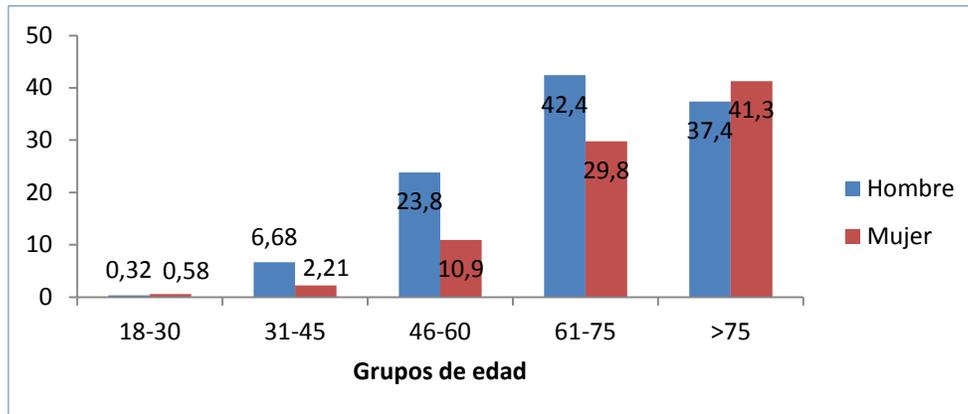


Tabla 7. PREVALENCIA DE DIABETES. DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y GRUPOS DE EDAD (EN %)

Se encontró además una asociación significativa entre la presencia de diabetes con múltiples factores de riesgo como son: bajo nivel de estudios, obesidad, obesidad abdominal, hipertensión arterial, niveles bajos de HDL-colesterol, niveles elevados de triglicéridos y antecedentes familiares de diabetes (primer y segundo grado) ⁴⁹.

La diabetes y sus complicaciones, fundamentalmente la enfermedad cardiovascular, se encuentran entre las principales causas de mortalidad en la mayoría de los países. Según datos de la IDF, alrededor de 4,6 millones de personas de entre 20 y 79 años murieron de diabetes en 2011, lo que representa un 8,2% de la mortalidad mundial por cualquier causa en personas de este grupo de edad. No obstante, calcular la mortalidad por diabetes y su comparación entre distintos países es complicado, dado que las estadísticas rutinarias de sanidad existentes infraestiman el problema. La estimación de la mortalidad por diabetes se obtiene a partir de los certificados de defunción, y un gran porcentaje de los mismos no incluyen la diabetes como causa de muerte.



En los países europeos la tasa de mortalidad oscila entre 8 y 33 por cada 100000 habitantes. En España, la diabetes ocupa la tercera causa de muerte en mujeres y la séptima en hombres, siendo una de las pocas causas que provoca mayor mortalidad en mujeres que en hombres⁵⁰.

3.2.3.- Diabetes mellitus tipo 2, obesidad y síndrome metabólico.

La relación entre obesidad y diabetes mellitus tipo 2 es conocida desde hace tiempo. Marañón, uno de los promotores de la endocrinología moderna en España, ya señaló que “... y debe haber alguna forma de predisposición de carácter general para la asociación de la diabetes con la hipertensión arterial, la obesidad y quizás también con la gota...de manera que la dieta es esencial para la prevención y el tratamiento de todas estas alteraciones” (Marañón G, “Diabetes y tensión arterial”, La Medicina ibera, 1925 (1 marzo), Tomo XIX, pp 252-254.). En 1947, Vague publicó un artículo en el que se llamaba la atención sobre el hecho de que el fenotipo de obesidad con acumulación excesiva de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo (obesidad de tipo androide) se asociaba con las alteraciones metabólicas que se observaban en la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular⁵¹. En 1988 Reaven describió la presencia de un conjunto de alteraciones metabólicas cuyo rasgo fisiopatológico central era la resistencia a la insulina y lo denominó Síndrome X⁵² a lo que hoy se ha denominado síndrome metabólico. Se conocen distintas definiciones por diversas sociedades médicas: la Organización Mundial de la Salud, el National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) o la International Diabetes

Federation (IDF). Cada sociedad ha utilizado para su definición criterios variables y distintas bases fisiopatológicas⁵³ (Tabla 8).

NCEP-ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
<p><u>Tres o más de los siguientes:</u></p> <p>a) Obesidad central (CA >102cm en varones y >88cm en mujeres)</p> <p>b) Triglicéridos >150 mg/dl</p> <p>c) HDL <40 mg/dl (varones) o 50 mg/dl (mujeres)</p> <p>d) Presión arterial >130/85mmHg</p> <p>e) Glucemia basal >100mg/dl</p>	<p><u>Glucemia basal alterada o intolerancia hidrocarbonada más uno de los siguientes:</u></p> <p>a) IMC >25kg/m²</p> <p>b) Triglicéridos >150 mg/dl y HDL <40mg/dl (varones) o 50 mg/dl (mujeres)</p> <p>c) Presión arterial >130/85mmHg</p>	<p><u>Circunferencia abdominal aumentado* más uno de los siguientes:</u></p> <p>a) Triglicéridos >150mg/dl</p> <p>b) HDL<40mg/dl (varones) o 50 mg/dl (mujeres)</p> <p>c) Presión arterial >130/85mmHg</p> <p>d) Glucemia >100 mg/dl</p>

Tabla 8. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO SEGÚN DISTINTOS ORGANISMOS.

* Según etnia. CA: circunferencia abdominal. NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III. AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; IDF: International Diabetes Federation.

En el 2009 se publicó un nuevo consenso de varias sociedades científicas para la definición del mismo que se muestra en la tabla 9. Se establece el punto de corte patológico para la circunferencia abdominal según los valores de referencia de cada población que se describirán más adelante³⁹. Recientemente se han publicado tablas para la estandarización de la circunferencia abdominal para cada rango de IMC en España, y en la actualidad se están haciendo más trabajos al respecto⁵⁴.

MEDIDAS	VALORES
Elevación de la circunferencia abdominal	Población-y definiciones específicas para cada país
Elevación de triglicéridos o pacientes en tratamiento médico con niveles dentro de la normalidad	≥ 150 mg/dl
Disminución de HDL colesterol o pacientes en tratamiento médico con niveles dentro de la normalidad	<40 mg/dl para hombres y < 50 mg/dl para mujeres
Elevación de presión arterial o pacientes en tratamiento médico con niveles dentro de la normalidad	Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg
Elevación de glucemia o pacientes en tratamiento médico con niveles dentro de la normalidad	≥ 100 mg/dl

Tabla 9. DEFINICIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO SEGÚN INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE, AMERICAN HEART ASSOCIATION. Tabla modificada del Consenso de síndrome metabólico³⁹

A pesar de la variabilidad en los criterios, han existido siempre dos protagonistas destacados: la obesidad y la resistencia a la insulina. La relación exacta que las une todavía no está clarificada, pero su interdependencia es manifiesta y las intervenciones sobre una de ellas afectarán invariablemente a la otra.

La mayoría de individuos con DM tipo 2 presentan sobrepeso o son obesos⁵⁵ y el incremento en la prevalencia de diabetes a nivel mundial es paralelo al observado con la pandemia de la obesidad⁵⁶. Esta clara asociación entre DM tipo 2 y obesidad ha sido demostrada por numerosos estudios epidemiológicos en diferentes zonas del mundo. El Nurses' Health Study mostró que el riesgo relativo de diabetes aumentaba 40 veces en mujeres con un IMC mayor de 35 kg/m² en comparación con aquellas cuyo IMC era menor de 23 kg/m²⁵⁷. Datos del estudio NHANES en Estados Unidos muestran que el 80,3% de



los pacientes con DM tipo 2 tienen un IMC mayor de 25 kg/m² y el 49,1% un IMC mayor de 30, lo que se asocia a su vez con otros factores de riesgo cardiovascular como la HTA, la dislipemia aterogénica, la microalbuminuria y el incremento en los niveles de factores proinflamatorios y protrombóticos⁵⁷.

El exceso de peso es un factor de riesgo establecido para la DM tipo 2. Sin embargo, ¿por qué no todos los pacientes obesos desarrollan diabetes? En los últimos años se han realizado numerosos estudios que han establecido nexos de unión entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la predisposición a la DM tipo 2: 1) el aumento de adipocitoquinas/citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa y la resistina, que contribuyen a la resistencia a la insulina, así como a reducir los niveles de adiponectina; 2) el depósito de grasa ectópica, como en el hígado y quizás también en el músculo esquelético; 3) la disfunción mitocondrial, que disminuye la sensibilidad a la insulina y compromete la función de la célula beta⁵⁸.

3.2.4.- Relación entre la DM tipo 2 y la distribución de la grasa en la obesidad.

La influencia de la obesidad en el riesgo de DM tipo 2 no sólo depende del grado de obesidad, sino también del lugar donde se acumula la grasa. La obesidad de tipo androide, con acúmulo de grasa en el abdomen, se relaciona con el síndrome metabólico, la DM tipo 2 y el riesgo cardiovascular. Se considera que la obesidad central, medida en la práctica con la circunferencia abdominal, refleja el depósito patológico de grasa visceral, con acciones sobre el metabolismo glucídico, lipídico y acciones proinflamatorias y protrombóticas, aunque los mecanismos subyacentes todavía son inciertos⁵⁹.



También el tipo de grasa se considera trascendente en el desarrollo de la resistencia a la insulina. La grasa parda abunda en ciertos mamíferos y está presente en los recién nacidos, pero desaparece rápidamente en pocos meses. Estos adipocitos contienen mayor número de gotas lipídicas pero una cantidad total de grasa menor que el de la grasa blanca, e interviene en el metabolismo muscular durante el ejercicio. Por otro lado, los adipocitos blancos presentan grandes gotas lipídicas en su citoplasma, segregan sustancias activas en el metabolismo y son menos sensibles a los efectos antilipolíticos de la insulina⁶⁰.

3.2.5.- Sustancias promotoras de la resistencia a la insulina (RI) y la obesidad.

El mecanismo por el que la obesidad predispone a la aparición de DM tipo 2 opera a través de la RI, ya sea por aumento de secreción de sustancias sintetizadas en los propios adipocitos o por incremento de proteínas proinflamatorias a nivel sistémico. La RI se caracteriza por la disminución de la capacidad de la insulina para producir la respuesta fisiológica sobre el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa (hiperinsulinismo con euglucemia) y se encuentra asociada fuertemente a la obesidad y a otros componentes del SM. Puede evaluarse utilizando el modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina (Índice HOMA-IR), derivado de las concentraciones de glucemia e insulinemia plasmáticas en ayunas, que fue desarrollado por Matthews, et al. En los últimos años, este método ha sido utilizado en varios estudios clínicos y epidemiológicos, utilizando en todos ellos individuos sanos para establecer rangos de normalidad. Los valores normales oscilan alrededor de la unidad y los sujetos insulín-resistentes exhiben valores mayores de 2,6. Existen estudios que establecen como punto de corte para el diagnóstico de la



insulinorresistencia el valor de 3,16, mientras que otros determinan este punto para adultos en 2,5.

La liberación de ácidos grasos no esterificados provenientes de la degradación de los triglicéridos está aumentada en los adipocitos que forman parte de la grasa visceral, con drenaje directo vía porta hacia el hígado antes de incorporarse a la circulación sistémica. Los ácidos grasos no esterificados son necesarios para la normal secreción pancreática en individuos sanos, pero la sobreexpresión crónica a altas concentraciones acaba produciendo alteraciones en la síntesis y secreción de insulina. Se produce la competición intracelular con las enzimas piruvato deshidrogenasa, fosfofructocinasa y hexocinasa, con aumento de la glucosa intracelular y disminución de su captación sanguínea a diferentes niveles: las células hepáticas incrementan la producción endógena de glucosa y VLDL; sobre el músculo disminuyen la captación de glucosa sanguínea; sobre las células de los islotes pancreáticos la secreción de insulina; y sobre el propio tejido graso evitan la acción antilipolítica de la insulina, perpetuando el ciclo.

Se han descrito también varias alteraciones que afectan a la acción de la insulina a nivel de señalización intracelular postreceptor y activación de factores de transcripción. Muchas de ellas están mediadas por el aumento de sustancias proinflamatorias que se produce en la obesidad y en la DM tipo 2, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina 6 (IL-6), la proteína quimiotáctica de macrófagos tipo 1 (MCP-1) y el factor de crecimiento transformador beta⁶¹.



Otras proteínas producidas en el tejido adiposo, denominadas **adipocitoquinas**, contribuyen también al desarrollo de la resistencia insulínica. Podemos destacar las siguientes:

- **La adiponectina:**

Se produce en el tejido adiposo, y quizás también en las células estrelladas hepáticas. Está asociada a múltiples funciones biomoleculares, incluyendo efectos anti-diabéticos, anti-inflamatorio y anti-arterioesclerótico^{62, 63,64}. En un modelo experimental de obesidad se ha demostrado que bajos niveles plasmáticos de adiponectina induce insulino-resistencia y aterosclerosis⁶⁵. Esto se debe a que la adiponectina posee efectos anti-arterioesclerótico y promueve la sensibilidad a la insulina mediante la inhibición de la producción hepática de glucosa, aumentado la captación de glucosa plasmática por el músculo, incrementando la oxidación de ácidos grasos en hígado y músculo, y aumentando el gasto de energía in vivo presuntamente mediante la generación de ATP en la mitocondria^{66, 67,68}.

- **La leptina:**

Se ha observado que la expresión y secreción de leptina se incrementa por la insulina, glucocorticoides, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), estrógenos, y se disminuye por actividad β -adrenérgica, andrógenos y agonistas del receptor activador de la proliferación peroxisomal γ (PPAR- γ)⁶⁹. La Leptina juega un rol importante en la ingesta dietaria, el gasto energético y la adiposidad, así como en los sistemas inmune y endocrino⁷⁰. Además, tiene acciones en el cerebro (el hipotálamo, la corteza y zonas límbicas) y en varios de los tejidos periféricos (células α y β del páncreas, hígado y sistema inmunológico). Inhibe la producción hepática de glucosa, incrementa el gasto energético y reduce la concentración



intracelular hepática de triglicéridos. La acción central de la leptina en el cerebro y, en particular, el hipotálamo ha sido mejor caracterizada en lo que respecta a la homeostasis de la energía⁷¹. Se le ha atribuido la propiedad de ser la señal de las reservas energéticas y que es capaz de modularla secreción de neuropéptidos que controlan la ingesta, aunque sólo se han podido contabilizar unos pocos casos de humanos obesos originados por falta de leptina o de su receptor.¹¹

- **La resistina:**

Posee efectos importantes en el metabolismo energético, en la regulación del peso corporal y la ingesta de alimentos. La función más importante está relacionada con la regulación de la insulina, la glucosa y el desarrollo de diabetes tipo 2. Puede tener un importante papel fisiológico en el desarrollo de resistencia a la insulina. La sobreexpresión de la resistina en un modelo de ratón condujo a intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, y deterioro de la supresión de los niveles de ácidos grasos libres⁷². Además, la administración de oligonucleótidos contra el ARNm de resistina, revirtieron por completo el marcado aumento de los niveles de resistina y resistencia grave a la insulina que se desarrolló en los ratones alimentados con dietas altas en grasa⁷³.

También se ha visto que la exposición del animal entero o sus células a resistina se ve acompañada de una menor respuesta a la insulina⁷⁴. Se ha demostrado que la infusión intracerebrovascular de resistina y leptina en ratas normales y diabéticas pancreatomizadas, provocó un aumento de la regulación de la glucosa y la energía⁷⁵.



- **La visfatina:**

Es liberada predominantemente por macrófagos infiltrados en el tejido adiposo visceral, en respuesta a un proceso inflamatorio⁷⁶. La expresión tisular de esta adipoquinina, y las concentraciones séricas, se incrementan en paralelo con la obesidad abdominal⁷⁷⁻⁷⁸. Es conocida por su acción endócrina, parácrina y autócrina, siendo su rol autócrino importante en la regulación de la sensibilidad a la insulina en el hígado⁷⁹. Posee un efecto regulador en la secreción de la insulina, en la fosforilación del receptor de insulina y en la señalización intracelular, así como también en la expresión de células β del páncreas⁸⁰.

- **La omentina:**

Los estudios preliminares sugieren que la incrementa la captación de la glucosa mediada por la insulina en cultivos de adipocitos⁸¹. No obstante, los mecanismos de acción de la omentina, incluyendo los tejidos y órganos diana de la acción, las características del receptor específico, y las vías de trasducción de la señal, están todavía por ser elucidados⁸².

3.2.6.- Defectos genéticos y factores ambientales, obesidad y DM tipo 2.

Se han descrito diversas mutaciones que justifican la aparición de obesidad, en algunos casos desde la infancia. Sobre la leptina se han descrito tanto déficits en su secreción como alteraciones a nivel de su receptor, siendo la mutación más frecuente la del receptor de melanocortina 4, que supone el 4% de los casos de obesidad mórbida.



La sensibilidad insulínica puede verse alterada por defectos en el PPAR- γ , y mutaciones en diversos genes pueden causar disfunción de las células beta pancreáticas, como el factor hepatocítico nuclear 4 α y 1 α , polimorfismos del canal de potasio sensible a ATP kir6.2 y del factor de transcripción 7 tipo 2 y mutaciones del genoma mitocondrial⁶¹.

Otras alteraciones genéticas predisponen preferentemente al desarrollo de DM tipo 2 más que a la obesidad, como mutaciones del receptor de insulina (lepreuchanismo y síndrome de Rabson-Mendehall), los mencionados defectos del receptor del PPAR- γ , las lipodistrofias de los tipos parcial familiar o generalizada congénita, y los defectos en las vías de señalización de insulina.

Sin embargo, aunque se han identificado numerosos genes relacionados con la obesidad y la diabetes, se estima que estos sólo suponen el 15% del riesgo de DM tipo2 y el 5% de obesidad⁸³. Aunque probablemente se descubran en los próximos años más genes implicados, el bajo poder predictivo refleja la importancia de los factores ambientales.

3.2.7.- Sistema nervioso y obesidad, en relación con la DM tipo 2.

Existe un control nervioso sobre el metabolismo lipídico y la resistencia insulínica. El tejido adiposo no sólo funciona como un órgano endocrino capaz de secretar sustancias en respuesta a diversos estímulos humorales, sino que también posee una gran inervación nerviosa. A nivel tisular, la descarga simpática estimula la lipólisis, y la denervación promueve la masa celular adiposa y un descenso en la secreción de sustancias insulinosensibilizantes. A nivel pancreático, el estímulo parasimpático y el estímulo beta



simpático aumentan la secreción insulínica, mientras que el estímulo alfa 2 simpático la disminuye⁶⁰

Todos los fenómenos comentados anteriormente acaban por exigir un sobreesfuerzo a las células betas pancreáticas, que durante un tiempo son capaces de compensar la resistencia mediante hipersecreción, pero que progresivamente van sufriendo apoptosis y defectos en la secreción de insulina. Ello finalmente conlleva la aparición de DM tipo 2 cuando se ha reducido en un 50% la masa celular beta respecto a la inicial y a lo que se añade la glucotoxicidad directa sobre la célula pancreática⁸⁴.

3.2.8.- Diagnóstico de DM tipo 2 en los pacientes obesos.

El método para el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes obesos no difiere del utilizado en los pacientes no obesos. Los criterios para el diagnóstico de diabetes según la American Diabetes Association (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) son los siguientes⁸⁵.

- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (entendiendo el ayuno como la ausencia de ingesta durante al menos 8 horas)
- Glucosa plasmática a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) (75 gramos de glucosa) ≥ 200 mg/dl
- Síntomas clásicos de hiperglucemia y una glucosa plasmática superior a 200mg/dl, en cualquier momento del día, independientemente del tiempo transcurrido desde la última comida.



- Además, desde las guías de 2010 de la ADA se incluye la hemoglobina glicosilada (HbA1c) para el diagnóstico de la diabetes, con un punto de corte de 6,5%. Esta prueba debe realizarse en un laboratorio que utilice un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado respecto al ensayo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Las guías no recomiendan el uso de una prueba con preferencia a la otra. Si el resultado de una prueba es anormal, es preferible repetir la misma prueba para la confirmación. Cuando se realizan dos pruebas distintas, y ambas aportan un resultado anormal, se establece el diagnóstico; si solo es anormal una de ellas, debe repetirse esa prueba.

Existe además un grupo intermedio de individuos, que si bien no alcanzan los criterios diagnósticos de diabetes, sus niveles de glucosa no pueden ser considerados normales y se engloban en la categoría de “prediabetes”, lo que indica el riesgo elevado que tienen estos individuos del desarrollo futuro de diabetes. Los criterios para su diagnóstico son:

- Glucosa basal alterada (GBA): glucosa plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl
- Intolerancia a la glucosa (ITG): glucosa plasmática a las 2 horas de una SOG (75 gramos) entre 140 y 199 mg/dl
- HbA1c entre 5,7-6.4%

Está ampliamente aceptado que a todo sujeto con obesidad hay que hacerle al menos una determinación de glucemia basal. Según la ADA, los criterios para el screening de diabetes en adultos asintomáticos son los siguientes:

-Adultos con sobrepeso ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) y que tienen al menos uno de los siguientes factores de riesgo:



- Inactividad física
- Familiares de primer grado con diabetes
- Raza de alto riesgo (afro-americanos, latinos, habitantes de las islas del Pacífico...)
- Mujeres con diabetes gestacional
- HTA (TA >140/90mmHg o tratamiento farmacológico para la TA)
- HDL colesterol <35 mg/dl y/o Triglicéridos >250mg/dl
- Mujeres son síndrome de ovario poliquístico
- HbA1c $\geq 5,7\%$, GBA o ITG en estudios previos
- Otras condiciones clínicas asociadas con la resistencia a la insulina (obesidad severa, acantosis nigricans...)
- Historia de enfermedad cardiovascular

-En la ausencia de los criterios anteriores el screening de DM debe comenzar a los 45 años.

Si los resultados son normales, el screening debería repetirse al menos cada 3 años, o con mayor frecuencia dependiendo de los resultados iniciales o de las características del paciente.

3.2.9.- Manejo clínico del paciente con diabetes y obesidad.

Como se ha comentado previamente, la mayor parte de los pacientes con DM tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad, lo que se asocia a su vez con otros factores de riesgo cardiovascular.

El tratamiento integral de la DM tipo 2 debería ir dirigido al control de todas las comorbilidades asociadas e incluir como eje fundamental la pérdida de peso, especialmente la grasa visceral. Los grandes estudios de intervención centrados en el control intensivo de



la glucemia no han logrado demostrar una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos⁸⁶, observándose como principales problemas en la rama intensiva la ganancia de peso y el aumento de hipoglucemias, lo que podría haber mitigado los efectos beneficiosos del control glucémico intensivo. Por el contrario, la pérdida de peso en pacientes diabéticos mejora todos los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la hiperglucemia, por lo que algunos autores defienden en la actualidad un enfoque adipocéntrico para el tratamiento de la DM tipo 2, acorde con la fisiopatología de la enfermedad, en lugar del tradicional enfoque glucocéntrico⁸⁷.

-Modificaciones del estilo de vida

La modificación del estilo de vida debe constituir la base fundamental del tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, el mantenimiento a largo plazo de los cambios en el estilo de vida en los pacientes diabéticos es muy complicado en la práctica clínica.

El estudio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) es un ensayo clínico diseñado para determinar si la pérdida de peso a largo plazo mejora el control glucémico y previene la enfermedad cardiovascular en pacientes con DM tipo 2. Los datos de seguimiento a un año de este estudio confirmaron que la intervención intensiva sobre el estilo de vida en diabéticos tipo 2, que incluye una restricción calórica a expensas fundamentalmente de la grasa y una actividad física moderada-intensa, consigue una pérdida ponderal media al año de seguimiento del 8,6% en el grupo de intervención, frente al 0,7% en el grupo control. Y además logra un descenso de la HbA1c del 7,3% al 6,6%, una mejoría de la presión arterial, del colesterol HDL, del nivel de triglicéridos y de la microalbuminuria. Se han publicado ya los resultados del estudio a 4 años, en los que se mantienen diferencias, aunque atenuadas,



en el peso, la HbA1c y otros factores de riesgo. Y en varios años estarán disponibles los resultados para saber si las diferencias entre ambos grupos se traducen en una reducción del riesgo cardiovascular⁸⁸.

No existe consenso sobre cuál es la dieta ideal en estos pacientes. En general, se aconseja realizar una dieta que proporcione un déficit calórico de 500 a 800 kcal/día, con pérdidas de peso iniciales de 0,5-1 kg/semana, para alcanzar una reducción de peso del 5-10%. La dieta mediterránea, ampliamente distribuida en España, ha mostrado la misma eficacia en la pérdida de peso en pacientes obesos que las dietas bajas en carbohidratos o bajas en grasas⁸⁹, y además reduce la incidencia de diabetes en un 52% en comparación con una dieta baja en grasa⁹⁰.

El ejercicio físico habitual, adaptado a las características de cada paciente, es esencial para evitar la recuperación ponderal, por lo que constituye otro pilar del tratamiento. Tanto la práctica de ejercicio aeróbico como el de resistencia se han mostrado eficaces en mejorar el control metabólico en la DM tipo 2. La actividad física promueve el incremento de la sensibilidad a la insulina, atenúa la inflamación propia del síndrome metabólico, favorece la reducción de las dosis de tratamiento farmacológico y mejora el perfil metabólico y cardiovascular, contribuyendo así al tratamiento integral de la DM tipo 2⁹¹.

3.2.10.- Tratamiento farmacológico.

En la actualidad tenemos una amplia variedad de fármacos para el tratamiento de la diabetes, con distintos mecanismos de acción, ventajas e inconvenientes (Tabla 10). Las guías clínicas abogan por líneas de tratamiento que priorizan el nivel de HbA1c, lo cual en



muchas ocasiones conduce a una ganancia ponderal no deseada que repercute negativamente sobre otras comorbilidades del paciente obeso.

La metformina constituye el tratamiento hipoglucemiante de primera elección en todas las guías, incluso de inicio simultáneo a las modificaciones del estilo de vida, dada la reducción observada en la mortalidad total y específica para la DM, la reducción de complicaciones macrovasculares y de infarto de miocardio⁹². Además no produce hipoglucemias ni aumento de peso.

Clase	Mecanismo	Ventajas	Inconvenientes	Coste
Metformina	<ul style="list-style-type: none"> • Activación de la AMP-kinasa • ↓Producción hepática de glucosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Amplia experiencia • No hipoglucemia • No aumento de peso • Probable ↓ECV (eventos cardiovasculares) (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos secundarios gastrointestinales • Riesgo de acidosis láctica (raro) • Déficit de vitamina B12 • Contraindicaciones: IR, hipoxia tisular... 	Bajo
Sulfonilureas <ul style="list-style-type: none"> • Glibenclamida • Glicazida • Glimepirida 	<ul style="list-style-type: none"> • Cierra los canales K-ATP de las membranas plasmáticas de las células β • ↑secreción de insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Amplia experiencia • ↓riesgo microvascular (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia • Aumento de peso • Baja durabilidad 	Bajo
Glinidas <ul style="list-style-type: none"> • Repaglinida 	<ul style="list-style-type: none"> • Cierra los canales K-ATP de las membranas plasmáticas de las células β • ↑secreción de insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ glucosa posprandial • No contraindicadas en IR 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia • Aumento de peso • Frecuencia de dosificación 	Alto
Glitazonas <ul style="list-style-type: none"> • Pioglitazona 	<ul style="list-style-type: none"> • Activación del factor nuclear de transcripción PPAR-g • ↑sensibilidad a la insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • No hipoglucemia • Durabilidad • Mejora el perfil lipídico 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso • Edema / insuficiencia cardiaca • Fracturas óseas • ↑ Cáncer de vejiga 	Alto
Inhibidores de la DPP-4 <ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptina • Vildagliptina • Saxagliptina • Linagliptina 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhiben la actividad de la DPP-4 • Incrementan GLP-1, GIP • ↑ insulina y ↓glucagón (dependiente de glucosa) 	<ul style="list-style-type: none"> • No hipoglucemia • Efecto neutro sobre el peso • Reducen la glucemia postprandial 	<ul style="list-style-type: none"> • Se han notificado casos de pancreatitis aguda • Beneficio y seguridad a largo plazo desconocidos 	Alto
Agonistas del receptor GLP-1 <ul style="list-style-type: none"> • Exenatida • Liraglutida • Lixisenatide 	<ul style="list-style-type: none"> • Activación del receptor GLP-1 • ↑ insulina y ↓glucagón (dependiente de glucosa) • Enlentecimiento del vaciado gástrico • ↑saciedad 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de peso • No hipoglucemia • Mejoría del perfil lipídico • Disminución de la PA • Reducen sobre todo la glucemia postprandial 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos secundarios gastrointestinales (náuseas/vómitos) • Administración subcutánea • Se han notificado casos de pancreatitis aguda • Beneficios y seguridad a largo plazo desconocidos 	Alto
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozina • Empagliflozina • Canagliflozina 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhiben al SGLT2 en la nefrona proximal • Bloquea la reabsorción de glucosa renal y aumenta la glucouria • glucose reabsorption 	<ul style="list-style-type: none"> • No hipoglucemia • ↓peso • ↓tension arterial 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones genitourinarias • Poliuria • Polyuria • Hipotensión, mareo • ↑ LDL-C • ↑ Creatinina 	Alto

Tabla 10. CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES ANTIDIABÉTICOS ORALES.
 Tabla modificada⁹³. ECV: Enfermedad Cardiovascular. IR: Insuficiencia renal.

No existe consenso sobre el siguiente escalón terapéutico tras la metformina. Según el documento de consenso promovido por la Sociedad Española de Diabetes para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la DM tipo 2⁹³ así como las recomendaciones de la ADA-EASD 2012⁹⁴, el siguiente paso ha de ser individualizado según las características de cada paciente y el grado de control. En la tabla 11 se resume el efecto sobre el peso y el control metabólico (HbA1c) de los distintos fármacos hipoglucemiantes.

Intervención	Efecto sobre el peso	Descenso de la HbA1c en monoterapia (%)
Modificación del estilo de vida	±/↓	1,0-2,0
Metformina	±/↓	1,0-2,0
IDPP-IV	±	0,5-0,8
Glitazonas	↑	0,5-1,4
Sulfonilureas	↑	1,0-2,0
Glinidas	↑	0,5-1,5
Insulina	↑	1,5-3,5
Análogos de GLP-1	↓	0,5-1,0
Inhibidores SGLT2	↓	0,5-1,0

Tabla 1. TRATAMIENTOS HIPOGLUCEMIANTES: EFECTO SOBRE EL PESO Y EL CONTROL METABÓLICO. Tabla modificada⁹⁵. ±: Efecto neutro. ↑: Aumento de peso. ↓: Descenso de peso.

Del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la hiperglucemia, los únicos fármacos que producen una clara pérdida ponderal son los análogos de GLP-1 como exenatida, liraglutida o en futuro próximo preparados de administración semanal como exenatida LAR o semaglutida⁹⁶. Estos fármacos inducen una pérdida ponderal mediada por un efecto anorexigénico central y un retardo en el vaciamiento gástrico, una mejoría prolongada del control glucémico inducida por el efecto incretínico y la pérdida de peso, y



una reducción de otros factores de riesgo cardiovascular como la tensión arterial o los lípidos. Su eficacia es similar o mayor que las insulinas basales y otros antidiabéticos orales (tabla 10), con la ventaja añadida de no producir hipoglucemias. Se especula además sobre un potencial efecto protector sobre la célula beta por inhibición de la apoptosis que lograría modificar la historia natural de la enfermedad. Las principales limitaciones de este grupo terapéutico son la vía de administración, el coste, los efectos adversos gastrointestinales, la dificultad para predecir el perfil del paciente que obtendrá una buena respuesta glucémica y ponderal, y la falta de experiencia sobre su seguridad a largo plazo⁹⁷.

3.2.11.- Tratamiento quirúrgico y DM tipo 2.

Los resultados más espectaculares en el tratamiento de la DM tipo 2, centrado en la pérdida de peso, se han obtenido en pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Las guías de práctica clínica recomiendan este procedimiento a pacientes con IMC mayor de 40, que no pierden peso con medidas dietéticas y farmacológicas, extendiendo la indicación a pacientes con IMC superior a 35 y comorbilidades mayores como la DM tipo 2, la HTA, la dislipemia, la enfermedad cardiovascular, la osteoartritis severa o la apnea del sueño⁹⁸. Varios estudios han demostrado que con la cirugía se puede obtener una importante y mantenida reducción ponderal y la mejoría e incluso curación de la mayoría de las comorbilidades asociadas a la obesidad. La mejoría del control glucémico se obtiene a los pocos días de la intervención, cuando todavía no se ha producido una pérdida ponderal relevante, por lo que se piensa que la modificación anatómica del intestino y/o el vaciamiento gástrico acelerado inducen un cambio en la secreción de péptidos gastrointestinales (incretinas y anti-incretinas), que son parcialmente responsables de la resolución de la DM tipo 2 en estos pacientes⁹⁹.

Existen varias técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad, cuyos objetivos principales son disminuir la ingesta calórica, disminuir la absorción de calorías o ambas. No todas las técnicas de cirugía bariátrica tienen el mismo impacto sobre la pérdida de peso y la resolución de la DM tipo 2. Los mejores resultados se han obtenido con las intervenciones que combinan restricción con malabsorción, si se las compara con las técnicas meramente restrictivas. En la tabla 12 se representa una relación entre pérdida de peso en función del tipo de cirugía y el tiempo de remisión de la DM¹⁰⁰.

	Resolución total (%)	Resueltos en <2 años (%)	Resueltos en >2 años (%)
Banda gástrica	56,7	55,0	58,3
Bypass gástrico	80,3	81,6	70,9
Gastrectomía tubular	80,3	80,7	88,9
Derivación biliopancreática	95,1	94,0	95,9

Tabla 12. TASA DE REMISIÓN DE DM TIPO 2 EN FUNCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA. Tabla modificada¹⁰⁰.

Estudios futuros ayudarán a identificar qué pacientes tienen más posibilidades de beneficiarse de la cirugía, cuáles son los factores predictivos de éxito, la disminución de la morbimortalidad a largo plazo y la tasa real de remisión de la DM a largo plazo.

3.3.- Dislipemia

3.3.1.- Definición de dislipemia.

Dislipemia es cualquier alteración en los niveles normales de lípidos plasmáticos (fundamentalmente colesterol y triglicéridos). El metabolismo de los lípidos puede sufrir

diferentes trastornos que resultan en cambios de la función y/o de las concentraciones de lipoproteínas en plasma. Las dislipemias pueden estar relacionadas con otras enfermedades, como es el caso de la obesidad (dislipemias secundarias), o con la interacción entre la predisposición genética y los factores del entorno (Tabla 13).

Dislipemias primarias	Dislipemias secundarias
Hipercolesterolemia familiar monogénica	Dislipemia diabética
Hipercolesterolemia poligénica	Hipotiroidismo
Hipertrigliceridemia familiar	Enfermedad renal
Hiperlipemia familiar combinada	Alcohol
Disbetalipoproteinemia	Anticonceptivos orales
Déficit familiar de LPL	Hepatopatías
Deficit familiar de Apo CII	Obesidad
Hiperalfalipoproteinemia	Medicamentos

Tabla 2. CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DE LAS DISLIPEMIAS. LPL: lipoproteína lipasa

3.3.2.- Epidemiología de la dislipemia.

Un estudio recientemente realizado en España, el estudio HISPALID, muestra una prevalencia de dislipemia en la población adulta española del 24,4%¹⁰¹. La prevalencia de hipercolesterolemia en adultos es cercana al 20% si tomamos como valor de corte un colesterol mayor a 250 mg/dl, y al 50% si el valor de corte de colesterol es mayor o igual a 200 mg/dl. La prevalencia de dislipemia aumenta con la edad hasta alcanzar un máximo en la sexta década en los varones y la séptima en las mujeres. Existe además una relación directa entre la prevalencia de dislipemia y el índice de masa corporal (Tabla 14).

Clasificación según IMC	Prevalencia (%)
Normopeso	15,5 (14,8-16,2)
Sobrepeso	29 (28,2-29,8)
Obesidad I	38 (36,6-39,4)
Obesidad II	37,7 (34,8-40,6)
Obesidad III	44,2 (38,7-49,7)

Tabla 14. PREVALENCIA DE DISLIPEMIA SEGÚN ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC).

Otro estudio más reciente, el estudio ENRICA, muestra una prevalencia de hipercolesterolemia (definiéndola como niveles de CT \geq 200mg/dl o pacientes con tratamiento hipolipemiante) del 50,5%, y niveles elevados de cLDL (\geq 130 mg/dl o tratamiento hipolipemiante) en el 44,9% de la población adulta española, sin diferencias significativas por sexos. Además, el 25,5% de los hombres mostró niveles de cHDL $<$ 40mg/dl, y el 26,4% de las mujeres $<$ 50mg/dl. Entre los pacientes con niveles elevados de LDL el 44,1% recibía tratamiento hipolipemiante, y de ellos sólo el 55,7% tenían buen control lipídico¹⁰².

La investigación de los últimos años ha puesto de manifiesto la importancia de la dislipemia en términos de morbilidad, mortalidad y alto coste sanitario. La dislipemia constituye uno de los principales factores de riesgo modificables para la enfermedad cardiovascular, la cual supone la mayor causa de muerte prematura y discapacidad ajustada por años de vida en Europa.

En 1977 el estudio Framingham demostró que concentraciones elevadas de colesterol unido a proteínas de baja densidad (cLDL) y concentraciones reducidas de colesterol unido a proteínas de alta densidad (cHDL) predicen de una forma independiente el riesgo de



desarrollar enfermedad cardiovascular. Desde las recomendaciones de la primera guía de tratamiento para disminuir los lípidos y el riesgo de enfermedad coronaria diseñada por el National Cholesterol Education Program (NCEP) en 1988, las directrices cada vez más severas se han centrado en el manejo de los niveles de cLDL^{103, 104,105}. Además de la elevación de las concentraciones de colesterol total (CT) y cLDL, existen otros tipos de dislipemias que podrían originar la aparición prematura de EC, como el patrón denominado tríada lipídica aterogénica, característico de la obesidad como se explica a continuación.

3.3.3.- Fisiopatología de la dislipemia en la obesidad.

La dislipemia en el obeso está representada fundamentalmente por hipertrigliceridemia y la disminución de la concentración de cHDL. Un análisis lipoproteico más preciso en el obeso demostrará la existencia de una mayor concentración de VLDL y de un aumento de su tamaño respecto a las del individuo en normopeso, así como la aparición de unas LDL pequeñas y densas que globalmente expresan un aumento de Apo B y que son más aterogénicas. Es decir, el obeso tiene un perfil lipídico aterogénico, lo que unido a los otros factores de riesgo cardiovascular que aparecen en la obesidad, como la diabetes, la hipertensión arterial hace que el perfil de riesgo cardiovascular del obeso sea muy alto¹⁰⁶. Estas alteraciones están ligadas fundamentalmente a la obesidad central, y muy especialmente a la obesidad intraabdominal visceral, característica del síndrome metabólico, cuya definición y características se han comentado en apartados anteriores (Tabla 8). El área de tejido adiposo visceral es mejor predictor del perfil lipídico y lipoproteico que cualquiera de las áreas de tejido adiposo subcutáneo.



El depósito de grasa intraabdominal depende de múltiples factores de base genética y medioambiental, entre los que se encuentran el balance calórico positivo, la acción de enzimas como las lipasas, de hormonas como la insulina y las catecolaminas, e incluso de la acción del sistema nervioso autónomo. El tejido adiposo visceral tiene un sistema extremadamente sensible para la movilización de ácidos grasos libres debido al predominio de receptores betaadrenérgicos, a la escasa inhibición alfaadrenérgica y a la baja densidad de receptores para la insulina y los adipocitos. Así pues, el punto de partida de la dislipemia estaría desencadenado por la aumentada lipólisis en el tejido adiposo visceral y, por tanto, por un incremento en la producción de ácidos grasos libres por ese tejido. En los estados de resistencia a la insulina, como es el síndrome metabólico, los ácidos grasos libres del tejido adiposo visceral son conducidos a través de la porta hacia el hígado, lugar al que también llegan los ácidos grasos libres procedentes del tejido adiposo subcutáneo, producidos en menor cuantía. Ya en el hígado los ácidos grasos libres son utilizados en su mayor parte en la resíntesis de triglicéridos, a la vez que actúan como estímulo para la formación de Apo B 100 y, por tanto, para la formación de VLDL bajo la acción de la proteína microsomal transferidora de triglicéridos. Las VLDL así formadas, además de presentar una concentración plasmática mayor de lo normal, se caracterizan por ser más grandes por su mayor contenido en triglicéridos. En condiciones normales las VLDL van desprendiéndose de los triglicéridos por la acción de la lipoproteína lipasa (LPL) y cargándose de colesterol procedente de las HDL y las LDL mediante la acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (PTEC). En la obesidad visceral aumenta la actividad de la PTEC, lo que se traduce por un lado en una disminución de la concentración de HDL y, por otro, en que las



VLDL con su gran carga de triglicéridos transfieren una mayor cantidad de estos tanto a las LDL como a las HDL. Sobre estas lipoproteínas tendrán que actuar tanto la LPL como la lipasa hepática para proceder a la hidrólisis de los triglicéridos y dejar lipoproteínas que contienen exclusivamente colesterol. Sin embargo, esto no siempre ocurre, produciéndose modificaciones estructurales y metabólicas tanto de las LDL como de las HDL. En condiciones normales, las VLDL ya con menos carga de triglicéridos y con la adquisición de ésteres de colesterol, es decir, en forma de VLDL residuales o IDL vuelven al hígado para, por un lado, ser captadas por el receptor hepático de LDL (ApoB100/E) y, por otro, y bajo la acción de la LH (lipasa hepática) perder su carga de triglicéridos y transformarse en LDL, operación en la que se pierden todas las apoproteínas menos la Apo B 100, cuya carga permanece intacta. De esta forma, en condiciones normales, tendremos unas LDL morfológica y funcionalmente normales. Sin embargo, cuando al hígado llegan las IDL excesivamente cargadas de triglicéridos, la hidrólisis por la LH puede ser incompleta, dando lugar a unas LDL estructuralmente anormales por su contenido en triglicéridos. Estas LDL cuyos triglicéridos terminan siendo hidrolizados por la LPL y la LH, se transforman en unas lipoproteínas pequeñas y densas que son más aterogénicas¹⁰⁷.

La otra alteración que caracteriza a la obesidad abdominal es el descenso de las cifras de HDL. Como consecuencia del intercambio de triglicéridos y colesterol por acción de la PTEC aumentan las cifras de LDL, a expensas de una disminución de las cifras de HDL, clásicamente asociadas a la protección cardiovascular.



3.3.4.- Manejo clínico de la dislipemia en pacientes con obesidad.

Existe amplio consenso sobre que el principal objetivo terapéutico para la reducción de los eventos cardiovasculares, a través de la modificación de los factores de riesgo lipídico, es la reducción del cLDL. Ello deriva de la amplia evidencia que relaciona el cLDL con el proceso aterosclerótico y que los tratamientos que reducen el cLDL reducen el riesgo de enfermedad coronaria e ictus.

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) recientemente han publicado una guía para el manejo de la dislipemia como parte esencial en la prevención de la enfermedad cardiovascular¹⁰⁸. Esta guía recomienda la evaluación del riesgo cardiovascular total porque, en la mayoría de las personas, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es el producto de una serie de factores de riesgo. El riesgo cardiovascular (RCV) se define como la probabilidad de que una persona desarrolle un evento cardiovascular aterosclerótico en un periodo de tiempo. Recomiendan para su cálculo el uso del sistema SCORE, basado en series de datos derivados de cohortes europeas grandes y representativas, y que estima el riesgo absoluto a 10 años de tener un evento cardiovascular fatal (Figura 4).

Establece las siguientes categorías de riesgo cardiovascular:

1. Riesgo muy alto:

- ECV documentada, IM previo, SCA, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización, ictus cerebral isquémico, enfermedad arterial periférica



- DM tipo 2 o DM tipo 1 con daño a órgano diana (como microalbuminuria)
 - Enfermedad renal crónica moderada a severa
 - SCORE calculado a 10 años $\geq 10\%$
2. Riesgo alto
- Marcada elevación de factores de riesgo como dislipemia familiar e hipertensión arterial severa
 - SCORE $\geq 5\%$ y $< 10\%$ a 10 años
3. Riesgo moderado
- SCORE $\geq 0\%$ y $< 5\%$ a 10 años
4. Riesgo bajo
- SCORE $< 1\%$ a 10 años

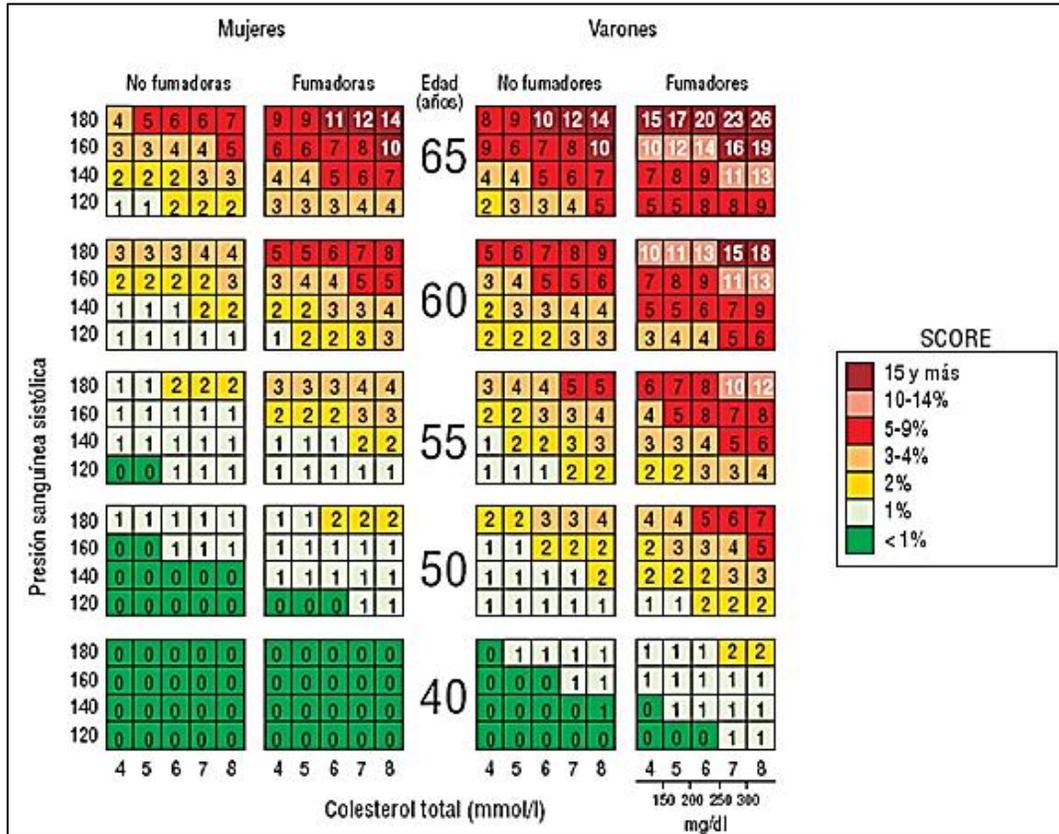


Figura 4. TABLA DEL SISTEMA SCORE: RIESGO A 10 AÑOS DE ECV MORTAL EN POBLACIONES CON BAJO RIESGO CARDIOVASCULAR BASADO EN LOS SIGUIENTES FACTORES: EDAD, SEXO, TABAQUISMO, PRESIÓN SISTÓLICA Y COLESTEROL TOTAL. Modificado de Rev Esp Cardiol. 2011; 64 (12): 1168, e1-e60¹⁰⁸

En función de estas categorías de riesgo y los niveles de cLDL se establece la estrategia de manejo (Tabla 15).

RCV total (SCORE %)	Niveles de colesterol LDL				
	<70mg/dl	70 a <100mg/dl	100 a 155mg/dl	155 a 190mg/dl	>190mg/dl
Muy alto	Intervención estilo de vida y considerar fármaco	Intervención estilo de vida y fármaco inmediato	Intervención estilo de vida y fármaco inmediato	Intervención estilo de vida y fármaco inmediato	Intervención estilo de vida y fármaco inmediato
Alto	Intervención estilo de vida y considerar fármaco	Intervención estilo de vida y considerar fármaco	Intervención estilo de vida y fármaco inmediato	Intervención estilo de vida y fármaco inmediato	Intervención estilo de vida y fármaco inmediato
Moderado	Intervención estilo de vida	Intervención estilo de vida	Intervención estilo de vida y considerar fármaco si no se controla	Intervención estilo de vida y considerar fármaco si no se controla	Intervención estilo de vida y considerar fármaco si no se controla
Bajo	No intervención	No intervención	Intervención estilo de vida	Intervención estilo de vida	Intervención estilo de vida y considerar fármaco si no se controla

Tabla 35. ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN EN FUNCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL Y LOS NIVELES DE LDL. LDL: COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD. RCV: RIESGO CARDIOVASCULAR. Tabla modificada de Rev Esp Cardiol. 2011; 64 (12): 1168,e1-e60¹⁰⁸.

Todos los pacientes con obesidad abdominal deberían ser evaluados con un perfil lipídico. La evaluación básica debe comprender la determinación de las cifras de CT, triglicéridos y cHDL. El cLDL se puede calcular con la fórmula de Friedewald, a menos que los triglicéridos estén elevados (<400 mg/dl):

$$cLDL = CT - cHDL - Triglicéridos/5$$



De poder, sería también útil conocer la concentración plasmática de Apo B. La lipoproteína (a) se recomienda en casos seleccionados de alto riesgo y en sujetos con historia familiar de ECV prematura.

- **Modificaciones del estilo de vida**

La pérdida de peso es la primera maniobra terapéutica para disminuir tanto el grado de obesidad como la dislipemia. A la pérdida de peso llegamos por dos vías convergentes: la dieta y el ejercicio físico.

El tipo de dieta en cuanto a su contenido calórico y su composición en nutrientes ha sido muy estudiado en los últimos años. Las recomendaciones nutricionales para la obesidad en el contexto del síndrome metabólico, incluyen conseguir una pérdida mínima del 5-10% del peso corporal, el cual es suficiente para inducir efectos clínicamente relevantes, con una restricción calórica moderada (500-1000 kcal/día sobre el gasto energético basal). Se recomienda una disminución de la ingesta de grasa saturada (<7% de la energía) y de los ácidos grasos trans (<2% de la energía), así como un incremento en el aporte de ácidos grasos monoinsaturados hasta el 20-25% de la ingesta energética, siguiendo un patrón de alimentación de estilo mediterráneo, y un aumento en el consumo de ácidos grasos ω -3. Con respecto a los hidratos de carbono, los azúcares simples deben comportar menos del 20% de la ingesta energética, desaconsejándose la ingesta de bebidas azucaradas. El predominio de alimentos con bajo índice glucémico (frutas, verduras, legumbres, cereales integrales...) ayudará a controlar la sensibilidad a la insulina y las concentraciones de lípidos, así como un consumo de fibra de al menos 20 gr/día, lo que conlleva una mayor

sensación de saciedad y una menor ingesta energética. La cantidad de grasa monoinsaturada junto a los hidratos de carbono debe aproximarse al 60-70% de las calorías totales de la dieta. La ingesta de proteínas debe aportar la cantidad suficiente para mantener la masa magra. Otras medidas como la reducción de la ingesta de sal (<6 g de cloruro sódico/día) y limitar la ingesta de alcohol, contribuyen al manejo dietético (Figura 5)¹⁰⁹.

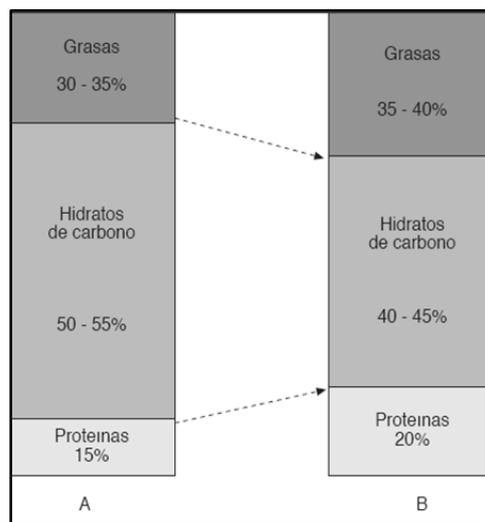


Figura 5. DIETA PROPUESTA PARA EL SÍNDROME METABÓLICO. A: dieta recomendada para la población general. B: dieta recomendada para el síndrome metabólico. Modificado de Supl Rev Esp Obes 205; 2:5-12¹⁰⁹

Para que sean efectivas a largo plazo, las recomendaciones sobre el estilo de vida deben estar integradas en un programa intensivo de educación del paciente. Para mantener el peso en una franja cercana al objetivo deseado, siempre es conveniente recomendar al paciente con dislipemia que realice ejercicio físico de intensidad moderada. Debe recomendarse la actividad física con el objetivo de que el paciente realice ejercicio físico al menos durante 30 minutos al día todos los días de la semana.



3.3.5.- Tratamiento farmacológico.

Si con las medidas dietéticas no se consigue normalizar la dislipemia del paciente con obesidad, hay que recurrir al uso de fármacos que mejorando o normalizando la alteración lipídica disminuyan el riesgo cardiovascular.

Hay mucha controversia acerca del empleo de las estatinas o fibratos como tratamiento de primera línea en los pacientes con obesidad y riesgo cardiovascular. Según la ATP III y la guía de la ESC/EAS, el tratamiento con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas) es el tratamiento de elección en los pacientes que presentan niveles elevados de cLDL, y deberían ser lo suficientemente potentes para reducir las concentraciones de cLDL en un 30-40%. Las estatinas han ocupado este primer lugar en el tratamiento del cLDL al demostrar reducir los eventos vasculares en pacientes con DM tipo 2 y con síndrome metabólico. Según los resultados de un metaanálisis, el tratamiento con estatinas reduce la incidencia a 5 años de los eventos cardiovasculares graves en un 20% por cada reducción de 1,0 mmol/L en las concentraciones de cLDL, independientemente de los valores o características basales¹¹⁰.

Con respecto a los triglicéridos, aunque su papel como factor de riesgo de ECV ha sido objeto de polémica, datos recientes apuntan claramente a que las lipoproteínas ricas en triglicéridos son un factor de riesgo cardiovascular. En un análisis *post-hoc* del estudio FIELD, con el tratamiento con fenofibratos se observó una reducción de los eventos cardiovasculares de un 27% en los pacientes con triglicéridos elevados (>204 mg/dl) y cHDL bajo¹¹¹. El estudio ACCORD confirmó estos hallazgos: los pacientes con títulos de



triglicéridos en el tercio superior (≥ 204 mg/dl) y títulos de cHDL en el tercio inferior (≤ 34 mg/dl), parecían beneficiarse de la adición de fenofibrato al tratamiento con simvastatina¹¹². En concordancia con estos hallazgos, un metaanálisis de estudios sobre el uso de fibratos en la prevención de ECV, mostró que los fibratos reducen el riesgo de IM no mortal en un 21%, pero que no tienen ningún efecto en el riesgo de mortalidad total, ni en la mortalidad coronaria¹¹³.

El uso de fármacos debe ser considerado en sujetos con triglicéridos > 200 mg/dl, que no han podido lograr una reducción de estos a pesar de los cambios en el estilo de vida, y que además tienen un RCV total alto. Entre las estrategias farmacológicas disponibles se encuentran las estatinas, los fibratos, el ácido nicotínico y los ácidos grasos ω -3.

Las estatinas siguen siendo el tratamiento de primera elección en los pacientes con niveles moderadamente elevados de triglicéridos, dado que reducen tanto el RCV total como los niveles de triglicéridos. Las estatinas más potentes (atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina) han demostrado un fuerte efecto reductor de las concentraciones de triglicéridos.

Los fibratos tienen buena eficacia en disminuir los niveles de triglicéridos, son generalmente bien tolerados y tienen pocos efectos adversos. Sin embargo, su eficacia total sobre los factores de riesgo cardiovascular es menos que la de las estatinas.

La combinación de estatinas y fibratos, particularmente fenofibrato por su bajo potencial miopático, tiene un efecto superior para la reducción del cLDL y triglicéridos y el aumento



del cHDL, que la monoterapia con uno de los dos, lo que resulta eficaz para el tratamiento de la dislipemia aterogénica en los pacientes con obesidad.

El ácido nicotínico reduce no sólo los niveles de triglicéridos, sino también el cLDL, y aumenta el cHDL. Los datos de estudios clínicos sobre los efectos del ácido nicotínico sobre el riesgo cardiovascular son escasos. Su efecto adverso más frecuente es el flushing facial, lo que se ha reducido con la combinación ácido nicotínico/laropiprant.

Los ácidos grasos ω -3 (ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexanoico) están presentes en el aceite de pescado y en la dieta mediterránea y se utilizan para reducir los triglicéridos. A dosis farmacológicas (>2 g/día), los ácidos grasos ω -3 afectan a las concentraciones séricas de lípidos y lipoproteínas, especialmente las VLDL. La dosis recomendada varía entre 2 y 4 gr/día. La reducción media de triglicéridos es de un 30%; los beneficios parecen depender de la dosis y son mayores en personas con valores basales de triglicéridos mayores de 500 mg/dl.

Por último, el tercer objetivo en los pacientes con dislipemia aterogénica es aumentar el cHDL. Las herramientas de las que disponemos son limitadas, y la primera opción son las intervenciones del estilo de vida. Los niveles de cHDL pueden incrementarse en un 10% con cambios en el estilo de vida, incluyendo reducción del peso, ejercicio, suspensión del tabaquismo y consumo moderado de alcohol. Con respecto al tratamiento farmacológico, el ácido nicotínico es el más eficaz para elevar el cHDL.



3.4.- Tabaquismo.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el tabaquismo es la primera causa evitable de enfermedad, invalidez y muerte prematura en el mundo¹¹⁴. El tabaco es el

principal factor de riesgo coronario, especialmente en personas jóvenes y mujeres. El estudio de Framingham estableció que por cada 10 cigarrillos consumidos diarios se producía un incremento del 18% en la mortalidad masculina y del 31% en las mujeres.¹¹⁵.

3.4.1.- Epidemiología del tabaquismo.

A nivel mundial, en el año 2007, los cinco principales consumidores de cigarrillos eran, por este orden, China, EE.UU., Rusia, Japón e Indonesia. De hecho, el consumo en China supone más de un tercio del total. Como dato alentador, el consumo ha disminuido en EE.UU. y Japón en los últimos diez años. El consumo en Europa representa el 23%, destacando países como Grecia, Ucrania y Eslovenia en lo que se refiere al consumo anual por habitante (con una edad superior a los catorce años). Por detrás se encuentra España, en el grupo de consumo de 1500-2499 cigarrillos por habitante y año; donde están también Italia, Rusia, Bélgica, Austria y Suiza. Les siguen, con un consumo inferior (500-1499 cig./habitante/año), países como Reino Unido, Francia, Alemania, Portugal, Suecia, Finlandia, Dinamarca o Irlanda. Finalmente, el noruego es el europeo que menos cigarrillos consume anualmente.

En España, según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del 2011-2012, el número de fumadores desciende al 24,0%, desde el 26,4% del año 2006. Es la cifra más baja en 25 años. En España cada vez se fuma menos. Siguen fumando más los hombres, pero entre los

jóvenes hay poca diferencia. El 24,0% de la población de 15 y más años afirma que fuma a diario, el 3,1% es fumador ocasional, el 19,6% se declara exfumador y el 53,5% nunca ha fumado. Por sexo, el porcentaje de fumadores es del 27,9% en hombres y del 20,2% en mujeres. Desde 1993 a 2012 el porcentaje de población que consume tabaco a diario muestra un continuo descenso, fundamentalmente a expensas de los hombres. Desde 2003 también se aprecia un declive en mujeres, aunque menos acusado. Así, mientras que en 1993 un 32,1% de la población de 16 y más años (44,0% de los hombres y 20,8% de las mujeres) consumía tabaco a diario, en 2001 ese porcentaje fue del 31,7% (39,2% de los hombres y 24,7% de las mujeres) y en 2012 (población de 15 y más años) en promedio el 24,0% (27,9% de los hombres y 20,2% de las mujeres) ¹¹⁶.

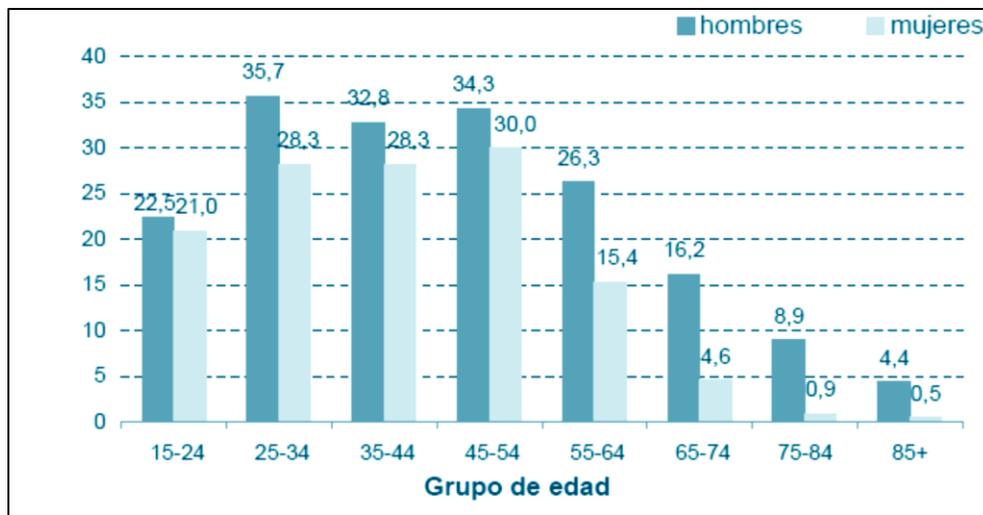


Tabla 16. POBLACIÓN FUMADORA HABITUAL EN PORCENTAJES DESDE LA EDAD DE 15 AÑOS. 2012. Fuente: Instituto Nacional de Estadística. (INE) ¹¹⁶.

En España, en el año 2006 se produjeron 53.155 muertes en adultos de 35 o más años atribuibles al tabaco, lo que supone el 14,7% (25,1% en varones y 3,4% en mujeres) de



todas las muertes (362.762) ocurridas en esos adultos en España en el año estudiado¹¹⁷. Dos tercios de las muertes atribuibles al tabaquismo en España fueron producidas por cuatro causas: cáncer de pulmón (28.8%), Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (20%), cardiopatía isquémica (12.4%) y enfermedad cerebrovascular (8.9%). Una cuarta parte de ellas son muertes prematuras ocurridas antes de los 65 años¹¹⁸.

3.4.2.- Efectos nocivos del tabaco.

En el humo del tabaco hay más de 4.000 sustancias, muchas de ellas tóxicas o con efecto carcinogénico¹¹⁹. El humo, que se produce por la combustión incompleta del tabaco, es un conjunto de gases y partículas, donde destacan la nicotina, el monóxido de carbono y más de sesenta carcinógenos. En la figura 6 se resume la fisiopatología cardiovascular del tabaquismo. Habría que añadir que los fumadores presentan un perfil lipídico más aterogénico comparado con el de los no fumadores: valores más elevados de triglicéridos, colesterol total y cLDL y valores más bajos de cHDL y apoproteína A-1¹²⁰. Además, el tabaco aumenta el estrés oxidativo, en parte al hacer a las LDL más susceptibles a la oxidación, probablemente al inhibir la actividad de la paraoxonasa, enzima que protege a las lipoproteínas de la peroxidación. Estos cambios se detectan ya con tan sólo 6 cigarrillos diarios¹²¹. La respuesta inmunitaria probablemente desempeñe un papel importante en los efectos tóxicos del tabaco y en su variabilidad interindividual¹²². Todas estas acciones explican en buena parte el efecto del tabaco en el aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, hay una considerable variabilidad interindividual frente los efectos del tabaco, lo que apunta a una base genética que modula la susceptibilidad al efecto del tabaco¹²³.

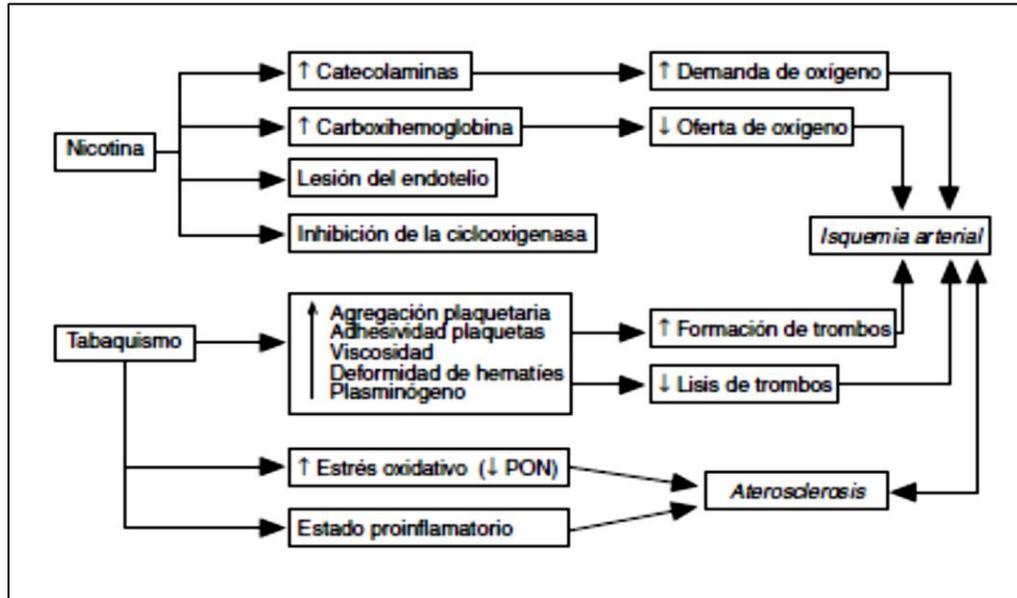


Figura 6. FISIOPATOLOGÍA CARDIOVASCULAR DEL TABAQUISMO. Fuente: Zamora A, et al, 2004.¹¹⁹

Los efectos nocivos del tabaco se extienden a todos los órganos de nuestro cuerpo y se asocia a un aumento de la morbilidad total asociada a : a) enfermedades tumorales: pulmón (causa principal); laringe (causa principal); boca (causa mayor); vejiga, páncreas y riñón (factor de contribución); estómago y cérvix (factor asociado); b) enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica (causa mayor); aneurisma de aorta (causa mayor); enfermedad vascular periférica (causa mayor) y enfermedad cerebrovascular (factor de contribución); c) enfermedad pulmonar: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica y enfisema, causa principal); d) enfermedad digestiva: úlcera péptica (factor agravante); e) embarazo: causa de fetos de bajo peso y abortos, y f) otros efectos: causa de enfermedad, incluso cáncer, en fumadores pasivos; asociación con enfermedades orales no malignas y facilita reacciones adversas a fármacos¹²⁴ (Tabla 17).

ASOCIACIÓN DEL TABACO A DIFERENTES PATOLOGÍAS		
	TIPO DE ENFERMEDAD	TIPO DE ASOCIACIÓN
ENFERMEDADES TUMORALES	Pulmón	Causa principal
	Laringe	Causa principal
	Boca	Causa mayor
	Vejiga, páncreas y riñón	Factor de contribución
	Estómago y cervix	Factor asociado
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	Cardiopatía isquémica	Causa mayor
	Aneurisma de aorta	Causa mayor
	Enfermedad vascular periférica	Causa mayor
	Enfermedad cerebrovascular	Factor de contribución
ENFERMEDAD PULMONAR	EPOC (bronquitis crónica y enfisema)	Causa principal
ENFERMEDAD DIGESTIVA	Úlcera péptica	Factor agravante
EMBARAZO	Fetos de bajo peso y abortos	Causa
OTROS EFECTOS	Enfermedad, incluso cáncer, en fumadores pasivos	Causa
	Enfermedades orales no malignas	Asociación
	Reacciones adversas a fármacos	Facilitador

**Tabla 17. ASOCIACIÓN DEL CONSUMO DE TABACO A DIVERSAS PATOLOGÍAS¹²⁴.
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

El tabaquismo, considerado un factor de riesgo cardiovascular mayor, favorece la progresión de la aterosclerosis, especialmente en pacientes con hipertensión o diabetes Mellitus¹²⁵

Cabe mencionar que el tabaco también se asocia con variaciones en los estados hormonales, como la aparición prematura de la menopausia, eliminando el efecto protector de los estrógenos en la progresión de la aterosclerosis y sus complicaciones.

La exposición involuntaria al humo del cigarrillo (tabaquismo pasivo) se ha relacionado con el cáncer, enfermedades respiratorias y cardiovasculares, y a efectos adversos en la salud de los niños¹²⁶ (Figura 7).

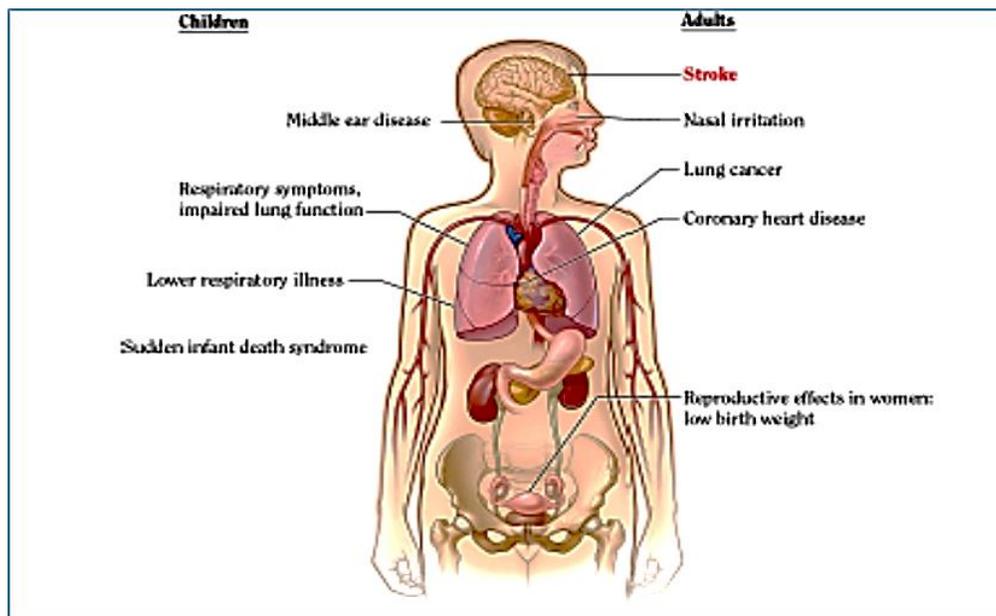


Figura 7. EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN DEL HUMO DEL CIGARRILLO EN NIÑOS Y ADULTOS. Nota: En rojo la enfermedad encontrada por el reporte de las consecuencias en la salud del tabaquismo¹²⁶.



En cuanto al tabaco y la obesidad, el peso y el índice de masa corporal de los fumadores suele ser inferior al de los no fumadores debido al efecto directo de la nicotina sobre el apetito¹²⁷. Por lo general, al año de abandono del tabaco se ganan entre 2 y 8 kg de peso. Este aumento no modifica de forma relevante la presión arterial, el colesterol total y la glucemia por lo que el efecto neto resultante sobre el riesgo cardiovascular es beneficioso¹²⁸.

3.4.3.- Tabaquismo como factor de riesgo cardiovascular.

El tabaco es el factor de riesgo cardiovascular más importante de coronariopatía, actuando de forma independiente y también sinérgica con los otros factores de riesgo, y siendo responsable por sí solo de alrededor del 27% de muertes en varones por esta enfermedad. La mortalidad por cardiopatía isquémica es un 70% mayor en los fumadores que en los no fumadores, y el riesgo coronario es aproximadamente dos veces mayor en personas que consumen cigarrillos que en las que no lo consumen. La muerte súbita, que puede ser una de las manifestaciones de inicio de la enfermedad, ocurre 2-3 veces más en varones fumadores de 35 a 45 años que en no fumadores. En las mujeres, el riesgo de cardiopatía isquémica y otras enfermedades cardiovasculares es similar al de los varones. Las mujeres fumadoras que utilizan contraceptivos orales presentan un riesgo de coronariopatía 10 veces superior al de las no fumadoras¹¹⁸. El hábito tabáquico aumenta las probabilidades de un reinfarto si se continúa fumando después de sufrirlo^{129, 130}.

El tabaquismo es un factor de riesgo independiente de accidente cerebrovascular hemorrágico y trombótico, con un riesgo entre 1,4 y 5,7 veces más elevado que las personas que nunca han fumado; la magnitud de este efecto es directamente proporcional a la



cantidad de cigarrillos fumados¹³¹. Tanto la hemorragia subaracnoidea como el infarto cerebral resultan más frecuentes en el grupo de personas que fuman. Sin embargo, no existe relación entre el tabaco y la hemorragia intracerebral¹³². El cese del tabaquismo disminuye el riesgo de acontecimientos cerebrovasculares, igualándose al de los no fumadores en 5 años con un mayor beneficio en los pacientes hipertensos¹³³.

En cuanto a la relación del tabaquismo con la enfermedad arterial periférica, las amputaciones de miembros inferiores a causa de esta patología son el doble de frecuentes en fumadores respecto a personas que no han probado nunca un cigarrillo¹³⁴.

El tabaquismo se asocia a aterosclerosis extensa de la aorta y aumenta las tasas de mortalidad por rotura de aneurisma aórtico torácico y abdominal¹¹⁹.

3.4.4.- Tabaquismo y prevención de ECV.

Es objetivo primordial de la prevención primaria (y también de la secundaria) de la enfermedad cardiovascular es conseguir el abandono del hábito tabáquico. El índice de dependencia del sujeto, así como la necesidad de utilizar reemplazo nicotínico, puede conocerse mediante la realización de cuestionarios, como el de Fagerström tanto en las versiones de 1978, como la que modificaron los mismos autores en 1991, para mejorar su consistencia interna y validez¹¹⁸.

En general, con los programas de modificación de conducta y con las pautas de reemplazo de nicotina se consigue unas tasas de abandono del 15-20%, doble que con el consejo simple del médico.

En la actualidad se dispone de diversos fármacos para conseguir abandonar la dependencia al tabaco. Se han realizado diversos estudios, de entre los cuales cabe destacar el análisis que se realiza entre los diversos agonistas parciales de los receptores de la nicotina, en



concreto, en la comparación entre vareniclina y bupropion. La vareniclina aumentó la probabilidad de abandonar exitosamente el hábito de fumar a largo plazo entre dos y tres veces en comparación con los intentos de abandono sin ayuda farmacológica. Más participantes abandonan el hábito exitosamente con vareniclina que con bupropión. Un ensayo abierto de vareniclina frente al tratamiento de reemplazo de nicotina demostró un beneficio moderado con vareniclina. No se ha establecido claramente la efectividad de la vareniclina como una ayuda para prevenir las recaídas. El principal efecto adverso de la vareniclina son las náuseas, que en su mayoría eran leves a moderadas y con tendencia a ceder con el transcurso del tiempo. Actualmente se evalúa la posible relación del uso de la vareniclina con eventos adversos graves, incluida la depresión del estado de ánimo, la agitación y los pensamientos suicidas¹³⁵.

4.- Otras comorbilidades asociadas a la obesidad.

El aumento de grasa corporal, particularmente de grasa visceral, incrementa el riesgo de padecer numerosas enfermedades. El aumento de riesgo puede ser el resultado del efecto mecánico derivado de un mayor peso corporal o bien una consecuencia de las alteraciones metabólicas generadas por el exceso de grasa. En la figura 8 se resumen las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la obesidad. En los anteriores apartados se ha mencionado algunos de ellas.

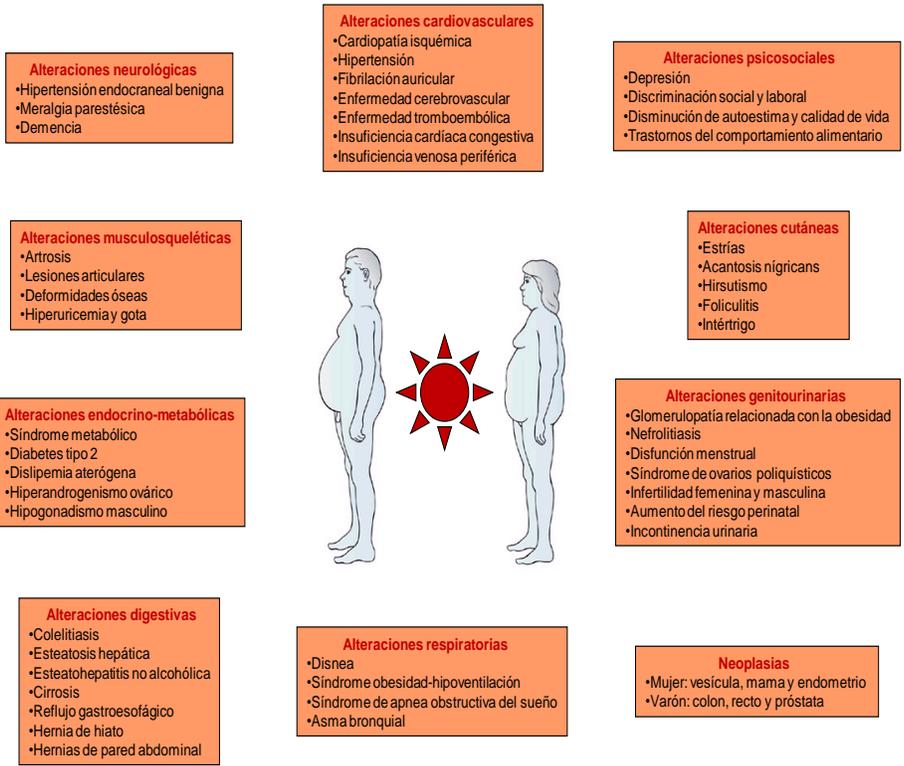


Figura 8. COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD.

El riesgo que tiene un paciente obeso de presentar comorbilidades es variable: así, por ejemplo la diabetes tipo 2 y el síndrome de apnea obstructiva del sueño se presentan con una frecuencia 3 veces más elevada en obesos que en sujetos con normopeso; sin embargo, algunos tipos de neoplasias o el síndrome del ovario poliquístico se asocian con una frecuencia menor (Tabla 18). No obstante, si nos limitamos a pacientes con obesidad grave, los riesgos relativos son mucho mayores. Así, comparados con los adultos en normopeso, aquellos con obesidad mórbida presentan mayor riesgo relativo (RR) de padecer diabetes (7.2), hipertensión arterial (6.4), hipercolesterolemia (1.9), asma (2.7), artritis (4.4) y mala calidad de vida (4.2). La asociación con ciertas neoplasias es sensiblemente superior en el

caso de la obesidad mórbida, como sucede con el cáncer de útero (RR: 6.3) y mama (RR: 2.3) en la mujer y con el hepatoma (RR: 4.5) en el hombre.

Alto (>3)	Moderado (2-3)	Bajo (1-2)
<ul style="list-style-type: none"> • DM-2 • Resistencia a la insulina • Dislipemias • Colelitiasis • SAOS • Hipoventilación • Hipertensión arterial 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad coronaria • Artrosis (rodillas) • Hiperuricemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Algunos tipos de cáncer • Síndrome de ovario poliquístico • Alteraciones reproductivas • Lumbalgia

Tabla 18. RIESGO RELATIVO DE COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD. SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

El Documento de consenso sobre cirugía bariátrica de las sociedades SEEDO y SECO (Sociedad española de cirugía de la obesidad) sugiere dividir las comorbilidades asociadas a la obesidad en mayores y menores (Tabla 19), según el riesgo vital o la repercusión sobre la calidad de vida, criterio útil tanto en la valoración de la indicación quirúrgica como en la evaluación de los resultados⁹⁸.

Mayores	Menores
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes Mellitus tipo 2 • Apnea del sueño • Obesidad-hipoventilación • Hipertensión arterial • Enfermedad cardiovascular • Osteartropatía severa en articulaciones de carga • Dislipemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Colelitiasis • Reflujo gastroesofágico • Esteatosis hepática • Alteraciones menstruales • Infertilidad • Incontinencia urinaria de esfuerzo • Varices • Hipertensión intracraneal benigna

Tabla 19. COMORBILIDADES MAYORES Y MENORES DE LA OBESIDAD



En cuanto a las alteraciones psicosociales aproximadamente del 20 al 30% de los individuos obesos que consultan para perder peso presentan depresión y otras alteraciones psicológicas acompañadas de incapacidad laboral y discriminación social. Sin embargo existen pocos estudios que apoyen que los pacientes obesos presenten una prevalencia de alteraciones psiquiátricas superior a la de la población no obesa¹³⁶. Por la prevalencia y gravedad de las enfermedades asociadas con la obesidad, esta se convierte en un problema de gran trascendencia sociosanitaria y económica.

5.- Ingesta dietética.

5.1.- Consideraciones generales

El enfoque terapéutico fundamental en la obesidad continúa siendo la intervención sobre el estilo de vida, mediante la mejora de los hábitos alimentarios y el incremento de la actividad física¹¹. La complejidad del comportamiento alimentario y las diferentes variables que lo condicionan hacen difícil la identificación de sus distintos componentes y el diseño de un tratamiento personalizado. Por ello, en el enfoque terapéutico general de la obesidad, el análisis de la ingesta y los hábitos alimentarios del paciente son fundamentales para evaluar y planificar las adaptaciones dietéticas que este precisa.

Es necesario usar métodos para conocer de la forma más precisa posible los hábitos nutricionales de los pacientes (encuestas de frecuencias) e ingesta detallada de los mismos (registros y recordatorios). El conjunto de métodos disponibles para estimar la ingesta a nivel colectivo o individual se denominan encuestas dietéticas. Su uso es frecuente en



estudios de investigación y su aplicación en la práctica clínica cotidiana muchas veces resulta complicada. Por esto puede ser útil disponer de material práctico educativo (atlas visuales de porciones, modelos de alimentos) e informático (páginas web de análisis nutricional online y tablas de composición de alimentos) que hagan más accesibles estos métodos de recogida de datos nutricionales.

5.2.- Tipos de métodos de valoración de la ingesta.

Existen diferentes modelos de encuestas dietéticas que estiman de modo indirecto la ingesta de alimentos (Tabla 20).

MÉTODOS	CARACTERÍSTICAS
A) Individuales. -Registro dietético. -Recordatorio de 24 horas. -Encuesta de frecuencia de consumo de alimentos. -Historia dietética.	- Periodo analizado: Prospectivos. Retrospectivos.
	- Tipo de datos: Cuantitativos. Cualitativos. Semi-cuantitativos.
	- Método de obtención: Entrevista. Auto-contestados.
B) Colectivos. -Hojas de balance alimentario. -Encuestas familiares.	

Tabla 20. TIPOS DE MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA INGESTA

Los métodos colectivos (nacional o familiar) estiman el consumo de nutrientes en grupos a través de herramientas específicas, como los métodos de recuento o las hojas de balance alimentario. Dan una visión global pero carecen de datos para aplicar a nivel individual con los pacientes.

Los métodos individuales tienen mayor utilidad clínica. Pero a nivel práctico, cuando hablamos de registros de ingesta o hábitos, la principal limitación de estos datos es la



validez y precisión de los mismos. Los cuatro modelos principales son los registros dietéticos, recordatorios de 24 horas, las encuestas de frecuencia de consumo y la historia dietética. Cada uno de ellos tiene sus ventajas y limitaciones y no existe un método ideal, por lo que se debe seleccionar aquel que mejor se adapte a los objetivos y necesidades individuales (Tabla 21).

VENTAJAS	LIMITACIONES
REGISTRO DIETÉTICO	
<ul style="list-style-type: none"> • Personas voluntarias colaboradoras • Precisión depende del cálculo o medida de las cantidades ingeridas (pesada > estimación). • No depende de memoria 	<ul style="list-style-type: none"> • Complejidad técnica y coste elevado • Requiere gran colaboración • Modifica los hábitos • Problema para estimar ingestas fuera de casa • Registros incompletos
RECORDATORIO DE 24 HORAS	
<ul style="list-style-type: none"> • Sencillo y rápido • Poco molesto para el paciente • Aplicable a. la mayoría de casos • Coste medio-bajo • No altera la ingesta • Práctica clínica con entrenamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Fallos de memoria • No recoge variabilidad intra-individual • No aplicable a niños y e. mentales • Olvidos selectivos(tóxicos) • Difícil estimar raciones
ENCUESTA DE FRECUENCIAS	
<ul style="list-style-type: none"> • Método simple y rápido • No produce modificación en hábitos • Permite conocer hábitos estables • Bueno para describir patrones de ingesta • Coste bajo • A veces puede prescindir de encuestador 	<ul style="list-style-type: none"> • Lista limitada de alimentos • Influenciado por dieta reciente • No útil en analfabetismo • Puede ser largo • Poco útil en vitaminas y minerales • Problemas de diseño y validación
HISTORIA DIETÉTICA	
<ul style="list-style-type: none"> • Mejor método para ingesta habitual • No produce modificación en hábitos • Útil en analfabetismos • Considera variaciones estacionales • No depende de memoria 	<ul style="list-style-type: none"> • Difícil estandarizar • Encuestador experto • Componente subjetivo elevado • Fallos de memoria • Coste medio-alto

Tabla 21. VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LOS DIFERENTES MODELOS DE ENCUESTAS DIETÉTICAS.

5.2.1- Registro dietético.

El Registro o diario Dietético (RD) consiste en un recuento de los alimentos consumidos durante una serie de días (habitualmente 7-14 días) por diferentes métodos como el de “pesada (doble)”, “pesada precisa con análisis químico (mayor validez)”, por estimación o mixto, en formulario libre recogido por el propio individuo. Lo más frecuente es que se



realice un sistema mixto con aproximación a medidas culinarias conocidas (vasos, cucharadas soperas, etc) y con pesada de aquellos otros alimentos difíciles de valorar por este sistema. Exige una adecuada preparación por parte del paciente para aumentar la precisión del registro y frecuentemente tiene que ser revisado por personal de dietética para poder recuperar información referente a olvidos frecuentes en los registros como las tomas intermedias, los aderezos con aceite, las bebidas alcohólicas, etc. Presentan una serie de ventajas como su relativa precisión (dependiente del número de días registrados: 3 - 7 días para macronutrientes y 10 - 14 para vitaminas, oligoelementos y colesterol), la posibilidad de estimación con medidas culinarias y la independencia relativa de la memoria del sujeto.

Se usan frecuentemente en estudios epidemiológicos prospectivos para la detección de alimentos de riesgo. En la práctica asistencial estos registros pueden tener utilidad en el seguimiento dietético de patologías como la obesidad, si transformamos la información nutricional recibida en un instrumento de educación para inducir cambios en la dieta. En pacientes obesos incluidos en programas específicos de tratamiento podemos, a través de los registros periódicos, hacer cambios en la dieta recomendada.

La información recogida debe interpretarse mediante instrumentos que contengan los valores nutricionales (energía, agua, macro y micronutrientes) de los alimentos registrados, mediante tablas de composición de alimentos.

5.2.2.- Recordatorio de 24 horas.

El Recordatorio de 24 horas es el método de mayor difusión, frecuentemente incorporado a la historia clínica habitual de la obesidad. Es un método retrospectivo de entrevista que



cuantifica la ingesta de las 24 -48 horas previas. Se realiza una estimación con medidas caseras, álbum de fotos o modelos tridimensionales y requiere recuperar el gramaje de las recetas consumidas, lo cual exige un elevado conocimiento de los métodos culinarios habituales del individuo o grupo estudiado.

Presenta la ventaja de no alterar los hábitos al ser retrospectivo, ser algo más corto en su realización, no precisa alfabetización y presenta una aceptable precisión dependiendo del número de días encuestados. Entre sus limitaciones destaca la marcada dependencia de la memoria y la direccionalidad que puede ocurrir por parte de las preguntas del encuestador, lo cual induce un mayor error en la estimación nutricional. El principal problema práctico para extraer conclusiones es que en un registro de sólo 24 horas no se recoge la variabilidad intra-individual, que sólo puede reducirse aumentando el número de días del recordatorio.

5.2.3.- Encuesta de frecuencia de consumo de alimentos.

Debido a las dificultades para evaluar el consumo habitual de nutrientes a través de los métodos de registro o recordatorio, surgieron las “Encuestas de Frecuencia de consumo de alimentos”. Estas tienen como objetivo conocer, a partir de un listado de alimentos, los datos sobre la frecuencia de ingesta de un alimento o grupo de alimentos en el periodo de tiempo que se especifica. El cuestionario de frecuencia se estructura en tres partes bien diferenciadas: una lista de alimentos, una sección en donde se sistematizan las frecuencias de consumo en unidades de tiempo, y una ración/porción estándar (o raciones alternativas) de referencia para cada alimento.



Existe múltiples escalas para la recogida de la frecuencia propiamente dicha, de carácter cualitativo (Nunca; Raramente; Ocasionalmente; Habitualmente; Casi siempre; Siempre) o de respuestas múltiples y cerradas (Nunca; < 1 vez/mes; 2 veces/semana...)

Para estimar la ración habitual, puede hacerse de forma cualitativa (no se hace referencia a la cantidad ni tamaño de ración), semi-cuantitativa (a cada alimento del cuestionario se le asigna una ración o porción estándar o de referencia) o cuantitativa (medidas caseras, modelos de alimentos tridimensionales o fotográficos).

Es un método barato y su carácter estructurado facilita la codificación y el posterior tratamiento informático de los datos. El inconveniente fundamental es que su elaboración puede ser compleja y siempre necesita ser validada. Está limitada por la capacidad de memoria y síntesis de la persona encuestada.

Los recursos Web interactivos son limitados, por las dificultades de diseño y aplicación en red que presentan. Ribefood, diseñada por el Laboratorio de Toxicología y Salud Medioambiental (Universitat Rovira i Virgili) permite seleccionar de manera visual la frecuencia de consumo semanal y tamaños de porción ingerida de un listado de 52 alimentos agrupados en 8 grupos.

5.2.4.- Historia dietética.

La Historia Dietética es un método mixto. Combina un recordatorio de 24 horas, junto a un cuestionario de frecuencias reducido, específico de alimentos más relevantes, y en el formato inicial un registro dietético por estimación de 3 días. Este último normalmente no



se utiliza por exigir grandes recursos. La limitación fundamental es que precisa de un encuestador experto en dietética.

5.3. Análisis nutricional: tablas, bases de datos y aplicaciones informáticas.

La información recogida se debe analizar con tablas de composición de alimentos, que recogen los datos nutricionales analizados en los mismos. Estos pueden ir desde el análisis de composición en energía y macronutrientes, hasta tablas más completas con datos más precisos sobre micronutrientes, aminoácidos. Disponemos de diversas tablas nacionales e internacionales (Tabla 22).

En los últimos años estas tablas cada vez se sustituyen y complementan más con información disponible en soporte informático, en forma de bases de datos de composición de alimentos. Existen diversas bases de datos que pueden consultarse en la red. Una de las fuentes con mayor número de alimentos y precisión en información nutricional es la procedente de USDA National Nutrient Database (<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/>).

También existen tablas nacionales de acceso gratuito, por ejemplo a través de la página oficial de la Sociedad Española de Hipertensión Arterial-Liga Española de la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) (<http://www.seh-lelha.org/alimento.htm>). Estos recursos pueden permitirnos consultar la información nutricional de forma más rápida por su mayor accesibilidad.



Así mismo, también disponemos de herramientas nutricionales más sofisticadas en forma de programas de análisis nutricional como DIETOWIN® (biológica tecnología)

TABLAS DE COMPOSICIÓN DE ALIMENTOS DE ÁMBITO NACIONAL E INTERNACIONAL

- Tabla de Composición de alimentos españoles. J Mataix, y cols., INTA- Universidad de Granada; 1ª edición 1994 y última edición 2003. (Con CD)
 - La composición de los alimentos. O Moreiras, y cols. Pirámide. Madrid; 1ª edición 1992 y última edición 2005.
 - Tablas de composición de alimentos. Jimenez Cruz A, y cols. Barcelona: Novartis Nutrición, 1ª edición 1988 y 7ª edición 2002.
 - Tablas de composición de alimentos CESNID. Farran, A y cols .Publicacions de la Universitat de Barcelona (UB). Barcelona, 2003
 - Otras: Van den Boom A. Madrid, Nuer Ediciiones, 2000; Alter, Nutribén, 1993-1994; Martín Peña G. Madrid. Nutricia, 1997; M luz-Carretero. Ministerio de Sanidad y consumo. Madrid; 1995; Varela G, Instituto de Nutrición del CSIC, 1980; Casamitjana N, Fundació Sardà Farriol, 1986.
- Nutrient Data Laboratory .USDA (United States Department of Agriculture) .
 - The composition of foods (5th ed). Mc Cance and Widdowson's. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, and the Royal Society of Chemistry; 1991
 - Table de composition des aliments. Institut Paul Lambin, Clos Chapelle-aux-champs 43; 1200 Bruxelles;1995
 - Répertoire 101eneral des aliments: Table de composition. JC Favier, et all. INRA Editions, CNEVA-CIQUAL. Paris; 1995
 - El pequeño "Souci-Fachmann-Kraut": Tablas de composición de alimentos. Editorial Acribia, SA. Zaragoza; 1999
- **GRATUITOS O FACILITADOS POR CASAS COMERCIALES:**
 - **PNUTRI** (Hospital Carlos Haya. Malaga) - tablas de Moreiras y composición de pescados españoles- actualizado hasta 2005 - gratuito)
 - **DIETSOURCE** (elaborado por Nestlé Healthcare Nutrition). Permiten hacer dietas personalizadas. No está pensado primariamente para hacer encuestas.
 - **SATN2001** (distribuido por Novo-Nordisk). Permiten hacer dietas personalizadas.
 - **DIETSTAT**. Hospital Carlos Haya de Málaga .Programa para realizar encuestas y exportar datos nutricionales. Usa datos de varias tablas (de Novartis y de Mataix, principalmente).
 - **NUTRISOL**. Universidad de Málaga. Usa las tablas del Consejo superior de investigaciones científicas (Moreiras). Permite hacer encuestas y dietas.
 - **PROGRAMAS NO GRATUITOS: DIETOWIN, DIAL, ARINKA, CESNID, ETC.**
- USDA (United States Department of Agriculture of USA (base de datos de alimentos, (<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/>) ; también se pueden descargar bases de datos alimentos y permite hacer encuestas dietéticas y de ejercicio físico (<http://mypyramid.gov/>)
 - OMS (información sobre múltiples bases de datos de composición de alimentos http://www.fao.org/infoods/directory_es.stm
 - SEH-LELHA (tabla de alimentos y calculadora de composición nutricional del programa de nutrición DIAL, encuestas de un día). <http://www.seh-lelha.org/alimento.htm>
 - KELLOGGS (tabla de composición de alimentos y programa de análisis nutricional) <http://www.kelloggs.es/tablasnutricionales/tumenu.swf>
 - IENVA (tabla de composición de alimentos y programa de análisis nutricional) <http://www.http://www.ienva.org/CalcDieta/?lang=es>
 - RIBEFood es un Web site interactivo para encuestas online de frecuencias. Calcula calorías macro y micronutrientes y tóxicos procedentes de los alimentos. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus. Se basa en los datos de Souvimax (<http://www.fmcs.urv.cat/ribefood/index.php?l=es>)

Tabla 22. COMPOSICIÓN DE ALIMENTOS



médica, S.L.) o DIETSOURCE® (Novartis Health Consumer) que pueden utilizarse tanto para analizar la ingesta obtenida de un registro o recordatorio como para confeccionar dietas individualizadas.

También hay que destacar la posibilidad de acceder a registros dietéticos “online” (<http://www.kelloggs.es/nutricion/tablasnutricionales/tumenu.html>).

En caso de estudios epidemiológicos donde necesitamos registrar datos nutricionales de un número importante de pacientes es necesario disponer de programas de análisis con posibilidad de salida en formato de base de datos para el posterior análisis de los mismos. En este sentido disponemos de algunos programas que ofrecen esta posibilidad como DIETSTAT® (H. Carlos Haya. Málaga) o NUTRISOL® (Departamento Med. Preventiva. Universidad de Málaga).

6.- Diagnóstico de obesidad.

6.1.- Anamnesis

Para hacer el diagnóstico de obesidad se sugiere realizar una historia clínica completa donde se recojan antecedentes personales y familiares de cualquier enfermedad metabólica relacionada con la obesidad, medicamentos habituales, la evolución de la obesidad a lo largo de la vida del paciente, intentos de pérdidas de peso, tratamientos utilizados, hábitos alimentarios, actividad física cotidiana y programada y en general hábitos de vida de



interés. Es necesario registrar una revisión por aparatos y sistemas para descartar complicaciones asociadas a la obesidad, así como causas de obesidad secundaria. Es importante conocer la percepción que tiene el paciente de su enfermedad y recabar información en cuanto a las posibles dificultades que existen en la realización de cambios en el estilo de vida (limitaciones físicas, económicas, sociales, etc.).

6.2.- Examen físico.

En la exploración se observa la presencia de signos de obesidad secundaria (hipotiroidismo, Cushing, hiperinsulinismo, hipogonadismo, síndrome de ovarios poliquísticos, etc.) y a veces consecuencias de la propia obesidad (signos de insuficiencia cardíaca, dislipemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, etc.)¹¹.

6.2.1.-Evaluación de la adiposidad global y regional.

Los tejidos sólidos y el agua forman parte de la composición corporal. Estos tejidos sólidos corporales se distribuyen fundamentalmente en:

-Masa celular corporal (MCC) o masa magra, que corresponde a vísceras y músculos; en los hombres sanos toma valores del 40-45% de su peso, en las mujeres sanas del 30-35%, y en los pacientes musculosos por encima del 45%¹³⁸. La masa celular corporal se correlaciona positivamente con el peso del individuo, así como con la altura, la ingesta proteica y la realización de ejercicio físico¹³⁸. La masa celular corporal es el compartimento tisular metabólicamente activo del organismo¹³⁹. Cuando el porcentaje de masa celular corporal es menor del 25%, la salud del individuo se encuentra en situación crítica, con una debilidad

extrema que impide mantener las funciones vitales, como mover los músculos de la respiración y controlar los esfínteres, pudiendo producirse la muerte^{138, 140, 141}.

-Masa de tejido graso, que es el compartimento de reserva utilizado como fuente de energía en casos de emergencia, como el ayuno. Los valores normales deben ser del 15 al 20% del peso corporal en hombres y del 25 al 30% en mujeres. Su aumento indica obesidad y su disminución, malnutrición calórica. Las causas más frecuentes de ésta son la anorexia y los vómitos.

-Tejido óseo y tejido conjuntivo (ligamentos, huesos, cartílagos y piel). Este compartimento es el que contiene el agua extracelular y la mayor parte de la grasa.

En la tabla 23, se expone brevemente la composición de los distintos compartimentos corporales, el porcentaje que supone cada uno de ellos, tanto en hombres como en mujeres, así como las posibles causas de un aumento o disminución de dichos compartimentos

Compartimento	Constitución	Hombres	Mujeres	Aumento	Disminución
Masa Celular Corporal o Masa magra	Vísceras y músculos	40-45%	30-35%		
Masa Tejido Graso	Materia de reserva	15-20%	25-30%	Obesidad	Malnutrición calórica
Tejido óseo y conjuntivo	Ligamentos, huesos, cartílago				

Tabla 23. PORCENTAJE SEGÚN SEXOS DE LOS COMPARTIMENTOS CORPORALES Y CAUSAS DEL AUMENTO O DISMINUCIÓN

Existen métodos complejos capaces de valorar con exactitud los diferentes compartimentos, como son la dilución con isótopos radioactivos, la hidrodensitometría, el DEXA (Absorciometría de energía dual de rayos X, dual energy X-ray absorptiometry), la



resonancia magnética nuclear, la tomografía axial computarizada o la activación neutrónica. No todas se realizan de manera rutinaria en la clínica, por coste, invasividad, accesibilidad y/o por necesidad de colaboración por parte del paciente. Existen otras técnicas más simples como la plicometría o, al menos más accesibles, como la ecografía, que son muy dependientes del operador y exactas, sólo en condiciones de estabilidad y regularidad de la composición corporal.

Todavía no existe un consenso internacional sobre la mejor manera de medir la grasa corporal y mucho menos, sobre los puntos de corte a partir de los cuales se puede considerar que una persona presenta un exceso. Es por esto que para medirla se tienen en cuenta técnicas que proporcionan información sobre la adiposidad global tales como el peso y talla, Índice de masa corporal (IMC), la bioimpedancia eléctrica y los pliegues cutáneos. Para medir la adiposidad regional y más específicamente la grasa abdominal, se emplean métodos tales como las técnicas de imagen (TAC y RNM), el Índice cintura-cadera (ICC), la circunferencia abdominal (CA) entre otros. A continuación, nos referiremos a los que se han utilizado para el desarrollo del presente estudio.

6.2.1.1.- Evaluación de la adiposidad global.

6.2.1.1.1.- Peso y talla.

El peso es el método más sencillo para valorar el estado nutricional, de hecho el sobrepeso es un estado en el que el peso corporal excede de unos límites establecidos según estudios poblacionales que relacionan niveles de peso corporal con morbimortalidad elevada. Antes de 1980 se usaba el término de peso ideal para una talla determinada, siendo las tablas de la Metropolitan Life Insurance Company una referencia de uso común. Posteriormente se



establecieron las limitaciones de estas tablas de peso-talla, y se evolucionó al desarrollo de los índices ponderales, como el IMC empleado en la actualidad para discriminar entre peso ideal, sobrepeso y obesidad¹⁴².

Existen diversas tablas de referencia para nuestra población en percentiles del 5-95% como las de Alastrue y las de Ricart para población adulta o las de Esquiús para la tercera edad. Valoran globalmente el peso y la talla y otros parámetros antropométricos^{143, 144, 145}.

Para obtener datos fidedignos del peso y la talla, el paciente debe ser pesado sin zapatos y en ropa interior. Se procurará pesar siempre a la misma hora al enfermo, preferiblemente en ayunas si es posible después de evacuación vesical y rectal, con una báscula de 100 g de precisión. El sujeto permanece de pie inmóvil en el centro de la plataforma con el peso del cuerpo distribuido entre ambos pies. La talla se tomará de pie con los talones juntos, con la espalda en contacto con el estadiómetro, cuidando que el mentón se ubique recogido de manera que el borde inferior de la cavidad orbitaria se encuentre en línea horizontal con la parte superior del trago de la oreja. (Plano de Frankfurt). Se utilizarán altímetros de precisión, controlados por el operador a través de una cinta métrica. El brazo móvil del estadiómetro se baja hasta tocar la parte superior de la cabeza y se mide la altura hasta valores de 1 milímetro.

6.2.1.1.2.- Índice de masa corporal.

El índice de masa corporal (IMC) aparece por primera vez en la obra de Alphonse Quetelet, *Sur l'homme et le développement de ses facultés. Essai d'une physique sociale* (1835)¹⁴⁶. Su nombre fue asignado por Keys en 1972¹⁴⁷ y su uso fue recomendado en 1983, por el Royal College británico. Fue adoptado en 1988 por la OMS¹⁴⁸. Hoy día, es utilizado



internacionalmente, para determinar y clasificar la obesidad de un individuo. Es de fácil medida y uso imprescindible en la valoración clínica y clasificación del paciente obeso,¹⁴⁹. Se calcula dividiendo el peso corporal en kilogramos por la talla en metros al cuadrado. Su fórmula es: $IMC = \text{Peso(kg)}/\text{Talla(m}^2\text{)}$. Tiene una relación directamente proporcional con la comorbilidad asociada al exceso de peso. Existen estudios epidemiológicos que han confirmado la correlación entre el IMC y el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2¹⁴⁸. Bray, en estudios prospectivos observó que a partir de un IMC de 25Kg/m^2 aumentaba la mortalidad y que a partir de 30 Kg/m^2 la mortalidad se incrementaba aún más¹⁵⁰.

No obstante, debe tenerse en cuenta que, aunque el IMC tiene buena correlación con la cantidad de grasa corporal total (GCT), esta relación puede variar en función del sexo, la edad y la raza. En la raza blanca la influencia de la edad y el sexo es determinante, existiendo diferentes valores de porcentaje de grasa corporal para un mismo valor de IMC según el grupo de edad y sexo que estemos considerando¹⁵¹. En el sexo femenino los sujetos con IMC elevado tienen también elevados los compartimentos de la masa grasa (MG) y la masa libre de grasa (MLG) respecto a los sujetos con IMC bajo, a diferencia de los varones en los que la MG en caso de IMC alto se eleva respecto a los sujetos con IMC bajo, pero no la MLG. De esto se deduce que el IMC sería un indicador de adiposidad más específico en el sexo masculino¹⁵².

La influencia racial en el IMC es también considerable, debido a factores como longitud de extremidades inferiores, sujetos con menor corpulencia debido a una menor masa muscular, mayor contenido de grasa intraabdominal¹⁵³. Todo ello dará como resultado diferentes porcentajes de GCT para un mismo valor de IMC^{154, 155}. Es el caso, por ejemplo, de las



mujeres anglosajonas e hispanoamericanas, siendo estas últimas las que poseen una mayor MG para un IMC similar.

Las limitaciones del IMC como estimador de la MG y, por lo tanto, como parámetro para valorar el riesgo que conlleva un aumento en el peso corporal, se pusieron de manifiesto con los resultados del NHANES I y II¹⁵⁶, y otros estudios prospectivos, que indicaban unos valores óptimos de IMC menores para los individuos de raza blanca respecto a los de raza negra en cuanto a la menor cantidad de años de vida potencialmente perdidos^{157, 158}. Asimismo el punto más bajo en la curva de mortalidad correspondía a un IMC menor en el caso de las mujeres respecto al de los hombres. Y también cabe destacar que los puntos de corte para sobrepeso y obesidad varían entre las diferentes poblaciones y, por ejemplo, en el NHANES I en algunos casos se asociaba menor riesgo al IMC situado en el intervalo 25 – 30 Kg/m² respecto al intervalo 20 – 25 Kg/m²¹⁵⁹.

Actualmente algunos autores evalúan la utilidad de otros índices ponderales como el Peso/Talla, encontrando que es mejor estimador de la cantidad absoluta de MG que el IMC. Otros han investigado el desarrollo de modelos predictivos para estimar el porcentaje de MG basándose en el IMC y otras variables antropométricas¹⁶⁰.

Debido a las limitaciones del IMC, existe interés en establecer unos parámetros de riesgo basados en rangos de contenido absoluto o porcentaje de MG corporal, que apoyarían al IMC en la valoración clínica del sujeto más acorde con su contenido en MG, evitando asignarlo a un grupo considerado de riesgo únicamente por el valor del IMC, aunque se considere que este error de asignación tenga baja incidencia cuando se trata del estudio de poblaciones¹⁶¹.

La clasificación de obesidad propuesta por la SEEDO se realiza en base al IMC¹¹, pero se introducen dos diferencias respecto a la clasificación de obesidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) empleada en las guías clínicas tal como se muestra en la tabla 24¹⁶². La primera modificación es en el grupo de sobrepeso, donde se establece un subgrupo de sobrepeso grado II con IMC de 27-29,9 Kg/m², en el que se incluye un porcentaje amplio de la población adulta; la segunda es la obesidad extrema para IMC superiores a 50 que son tributarios de indicaciones especiales en la elección del procedimiento terapéutico. Los puntos de corte actuales subestiman el riesgo en la población de Asia y el Sur de Asia. Es así como en la OMS y las guías del Instituto Nacional de Salud Americano (NIH) para asiáticos definen al sobrepeso con IMC entre 23 y 24.9 Kg/m² y obesidad un IMC >25 Kg/m²¹⁶³.

OMS 1997	SEEDO 2007
Bajo peso: <18,5	Bajo peso: <18,5
Normopeso: 18,5-24,9	Normopeso: 18,5-24,9
Sobrepeso: 25-29,9	Sobrepeso I: 25-26,9
	Sobrepeso II (preobesidad): 27-29,9
Obesidad I: 30-34,9	Obesidad I: 30-34,9
Obesidad II: 35-39,9	Obesidad II: 35-39,9
Obesidad III: >40	Obesidad III (mórbida): >40-49,9
	Obesidad IV (extrema): >50

Tabla 24. DEFINICIÓN DE OBESIDAD PARA ADULTOS. OMS: Organización mundial de la salud. SEEDO: Sociedad española para el estudio de la obesidad.



6.2.1.1.3.- Impedancia bioeléctrica.

El análisis por impedancia bioeléctrica (AIB) proporciona una estimación de la composición corporal, lo que suministra más información que el índice de masa corporal y otros valores antropométricos^{138, 164,165}.

Permite calcular el agua corporal total, la masa no grasa, la masa grasa y el porcentaje de grasa; pero no predice la distribución regional de la grasa^{166, 167}, ya que la corriente eléctrica atraviesa principalmente la masa magra, y la masa grasa se calcula por sustracción¹⁴¹.

Existen diferentes tipos de impedanciometrías.

-AIB convencional

El AIB se basa en el principio de que los tejidos biológicos se comportan como conductores, en mayor o menor medida, de la corriente eléctrica y/o dieléctricos (aislantes), dependiendo de su composición. Las soluciones electrolíticas intra y extracelulares de todos los tejidos blandos, en particular de los tejidos no grasos, son óptimos conductores, mientras que el hueso no es atravesado tan fácilmente por las corrientes eléctricas utilizadas y se comporta como un mal conductor (aislante). En el tejido adiposo la corriente puede atravesar las soluciones electrolíticas del intersticio y los adipocitos, a exclusión de las gotas lipídicas, hidrofóbicas, que no conducen corriente. Por tanto, la impedanciometría bioeléctrica sólo puede analizar el compartimento de los tejidos blandos, atribuibles a la masa sin hueso y a la masa grasa. En la literatura, los términos masa libre de grasa, masa magra, tejidos blandos, tejidos blandos magros y a veces masa celular están frecuentemente usados como sinónimos¹⁶⁸. En la validación de las ecuaciones del AIB convencional se hace referencia a la masa libre de grasa cuando se utilizan los métodos diluimétricos.



Se asume que el cuerpo es un conductor isótropo cilíndrico de sección constante y con ecuaciones de regresión, se estima el volumen eléctrico total (agua corporal total, en litros). De este parámetro, asumiendo una hidratación constante de los tejidos blandos, se calcula la masa libre de grasa (en kilogramos). Por diferencia de la masa libre de grasa del peso corporal se estima la masa grasa¹⁶⁹.

$$\text{masa grasa} = \text{peso corporal} - \text{masa magra}$$

El AIB convencional, de frecuencia individual o múltiple, distal o segmentada, permite conseguir estimaciones bastante exactas del agua corporal total, de la masa magra y de la masa grasa en el adulto sano, con coeficientes de correlación siempre próximos a 1 ($\geq 0,95$) y un error de estimación del orden de 3-4 kg¹⁶⁹. El agua extracelular (AEC) se calcula de la diferencia entre el agua corporal total (ACT) y el agua intracelular (AIC)¹⁷⁰:

$$\text{AEC} = \text{ACT} - \text{AIC}$$

La impedancia (Z) se puede descomponer en dos miembros medibles: la resistencia (R), determinada por el paso de la corriente a través de las soluciones electrolíticas intra y extracelulares y la reactancia (Xc), determinada por las propiedades dieléctricas de los tejidos, o bien por la acumulación temporal de cargas sobre las membranas celulares o sobre otras barreras sumergidas en la solución electrolítica, estructuras que se comportan como condensadores al paso de la corriente.

Como la corriente eléctrica pasa sólo a través de los compartimentos con agua ionizada del organismo, el volumen de agua corporal total se puede estimar a partir de la resistencia. La reactancia refleja la capacidad de la membrana celular de actuar como un contenedor imperfecto.



Se ha definido el ángulo de fase (α), como la relación entre los dos componentes de la impedancia, la reactancia (X_c) y la resistencia (R):

$$\alpha = (X_c \times 180^\circ) / (R \times \pi)$$

El ángulo de fase α se interpreta como un indicador de la distribución del agua entre los espacios intra y extracelular. El ángulo de fase α también es un indicador de la distribución entre el agua intra y extracelular: un ángulo de fase α alto se corresponde con un cociente “agua extracelular/agua intracelular” bajo^{167, 170} pudiéndose interpretar también como un indicador global de la integridad de la membrana celular^{137, 167}. El ángulo α es un predictor de supervivencia importante^{137, 164, 170, 171}. El valor mayor del ángulo de fase α se asocia con una disminución del riesgo relativo de mortalidad¹⁷⁰. En los adultos sanos el valor del ángulo α a 50 kHz está en un rango de 8-15°¹⁷².

Diferentes estudios, con sus cohortes, han validado el AIB y las medidas antropométricas frente a la DEXA para la medida de la masa libre de grasa^{168, 173}.

Las ecuaciones de regresión múltiple del AIB convencional, que incluyen generalmente estatura, peso, edad y sexo, transforman la propiedad eléctrica medida (impedancia) en volúmenes (intracelular, extracelular), masas (grasa, delgada, celular), metabolismo basal y otras variables (Na^+/K^+ celular, densidad corporal) de composición corporal^{168, 169}. El equipamiento es portátil y barato, y las mediciones fáciles de realizar y de estandarizar, siendo un procedimiento rápido, reproducible, no invasivo, apto para la rutina médica y los resultados son independientes del operador que lo realice¹⁶⁸.

La composición corporal varía entre individuos en relación con el sexo, la edad y la raza, por lo que es importante la investigación epidemiológica para la introducción de valores de



referencia de sus parámetros en distintos ámbitos, lo que permite el análisis comparativo de diversas situaciones en las que la composición corporal pueda ser anómala, como es el caso de la infección por VIH y el SIDA¹⁶⁶. En un trabajo realizado por Gómez Sáez et al, se obtienen valores de referencia de bioimpedanciometría para la población española¹⁶⁶.

- AIB bicompartimental

El AIB convencional bicompartimental, o de todo el cuerpo, sólo puede determinar la cantidad total de grasa que hay en el cuerpo. No es posible precisar si esa grasa está en el abdomen o en las vísceras, en el tejido celular subcutáneo o distribuido uniformemente por el organismo^{138, 167}, entre otras razones, porque los cambios detectados corresponden principalmente a los de la masa apendicular¹⁶⁷. Se ha observado que las ecuaciones predictivas para el AIB que pueden medir la masa no grasa corporal de forma más precisa, con una precisión comparable a la de la DEXA, son las de Kotler y Heitmann¹⁶⁵.

El eje central de la valoración del estado nutricional lo constituye el análisis compartimental, uno de cuyos modelos, el más sencillo, es el bicompartimental. En él se valora:

- Masa magra o masa libre de grasa (proteínas, agua y minerales): constituye el 75% del peso corporal. Está compuesta, a su vez, por la masa celular corporal y el líquido extracelular. Sólo una pequeña parte puede ser metabolizada y ello con consecuencias graves para el organismo.

- Masa grasa (grasa pura): 25% del peso corporal. Es el gran reservorio energético.

- AIB segmentario

En estos últimos años se están desarrollando estudios pilotos para definir el AIB segmentario. Esta técnica se realiza como el AIB de cuerpo completo, pero los electrodos



se colocan alrededor de un segmento más pequeño del cuerpo, para medir sólo ese segmento corporal^{138, 168}.

Sus resultados se pueden ver afectados por múltiples variables, como la composición del cuerpo, el estado de hidratación, el consumo de bebidas o alimentos, la temperatura ambiental o la actividad física reciente; todas estas variables deben ser estandarizadas en los estudios¹⁶⁶.

Algunos autores presentan los resultados de la composición corporal más que como la masa correspondiente a cada compartimento (masa grasa, masa magra), como compartimentos hídricos (agua corporal total, intra y extracelular) para evitar sesgos debidos a la posible hidratación anormal de los sujetos¹⁶⁷.

- Bioimpedancia espectroscópica

Permite la monitorización de los cambios de la masa magra¹⁷⁴.

Se trata de un método enteramente no invasivo, que sólo requiere la colocación de cuatro electrodos, como en el electrocardiograma, completándose la medición en cinco minutos.

Es capaz de distinguir entre el agua intracelular y la extracelular, lo que supone un avance frente al AIB convencional¹⁷⁵.

6.2.1.2.- Evaluación de la adiposidad regional.

Si bien la estimación del exceso de grasa corporal que define la obesidad se basa en el cálculo del IMC, múltiples estudios sugieren que los riesgos para la salud asociados con la obesidad no sólo dependen de la adiposidad total sino también de su distribución¹³⁶. El patrón de distribución de la grasa tiene gran importancia clínica por su relación con el riesgo cardiovascular y metabólico, por lo que, independientemente de la GCT, la

valoración de la distribución regional de la grasa es imprescindible en la valoración del paciente obeso¹⁷⁶. Según la localización preferente de la adiposidad, se pueden distinguir dos tipos de obesidad (Figura 9):

-**Tipo androide, abdominal o visceral**, en el que la grasa se acumula preferentemente en la mitad superior del cuerpo, especialmente en la cavidad abdominal, en situación profunda. Este tipo de obesidad se acompaña de una resistencia a la insulina en el contexto del síndrome metabólico, por lo que conlleva un mayor riesgo cardiovascular^{177, 178}.

-**Tipo ginoide, periférico o glúteo femoral**, en el que la grasa se acumula preferentemente en la región infraumbilical, caderas, glúteos y muslos, localizándose en situación superficial subcutánea. Este tipo de obesidad conlleva menor morbimortalidad.

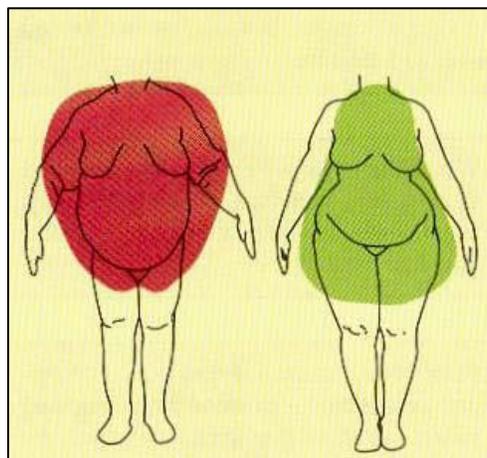


Figura 9. MODELOS DE OBESIDAD



Para poder medir la distribución de la grasa abdominal existen varios métodos. Entre ellos encontramos la circunferencia abdominal, relación cintura/cadera, pliegues cutáneos entre otros.

Actualmente la circunferencia abdominal es el mejor indicador de la grasa visceral y del riesgo cardiovascular, que la relación cintura/cadera¹⁷⁹ ya que la correlación de este último con la grasa visceral es pobre y resulta un parámetro con limitaciones, pues un aumento simultáneo del numerador y del denominador mantendría en el mismo valor el ICC, aunque hubiera un claro exceso de grasa abdominal.

La determinación de los pliegues cutáneos tiene algunos inconvenientes como la variabilidad de la medida según el profesional que la realice, la dificultad para medir pliegues grandes, la apertura de insuficiente del plicómetro y solo mide la grasa subcutánea y no la visceral¹¹. El método más preciso para determinar la grasa intraabdominal es un corte de tomografía axial computarizada (TAC) o de resonancia nuclear magnética (RNM) abdominal al nivel de la cuarta vértebra lumbar^{179, 180}.

6.2.1.2.1.- Circunferencia abdominal.

La circunferencia abdominal (CA) es hoy día una medida antropométrica imprescindible en la valoración del paciente obeso, independientemente del IMC, ya que el aumento de la CA se correlaciona específica y directamente con el contenido de grasa intraabdominal y en particular con la grasa visceral, directamente relacionada con el síndrome metabólico^{181,182}. Permite establecer puntos de corte con los que es posible evaluar y predecir complicaciones ligadas a la obesidad como alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, enfermedad



cardiovascular y riesgo de mortalidad, incluso en pacientes que no son identificados por un $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$.

La medida de la CA se recomienda para individuos con IMC de 25-34.9 kg/m^2 para dar información sobre el riesgo. No es necesario medirla en pacientes con $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ya que la circunferencia abdominal estará aumentada y no da información adicional sobre el riesgo¹⁸³.

No existe un criterio uniforme en los trabajos publicados en la literatura acerca del sitio en el que se debe efectuar la medición del perímetro de cintura, habiéndose identificado hasta 14 puntos diferentes de medición. En un estudio publicado recientemente se comparan las medidas realizadas en cuatro localizaciones diferentes: inmediatamente debajo de la última costilla, el lugar de menor perímetro, el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, e inmediatamente por encima de la cresta ilíaca. Concluyen que los cuatro sitios de medida presentan alta reproducibilidad y elevados coeficientes de correlación, y que se correlacionan de forma diferente con los diversos compartimentos adiposos; así, el perímetro medido inmediatamente por encima de la cresta ilíaca presenta mejor correlación con la MG total, mientras que en otro estudio el menor perímetro medido entre costillas y cresta ilíaca es mejor predictor para el tejido adiposo visceral y total¹⁸⁴. En una reciente revisión realizada por Bray, se reafirma el método recomendado por la NHI y la SEEDO en el consenso 2007, que corresponde con el señalado en la figura 10. Las medidas se realizan con el sujeto en bipedestación y tras realizar una espiración normal, manteniendo tensa la cinta de medición pero sin comprimir la zona. Se localiza la cresta iliaca superior derecha, y se coloca la cinta métrica en plano horizontal rodeando el abdomen a nivel de la parte superior de las crestas ilíacas¹⁸⁵.

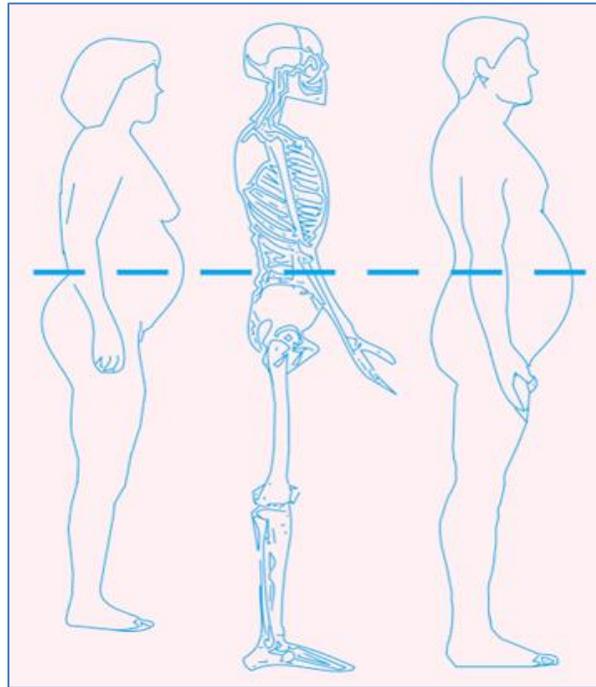


Figura 10. POSICIÓN DE LA CINTA MÉTRICA PARA MEDIR LA CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL EN ADULTOS¹⁸⁵. Fuente: Bray GA. Obesity in adults: Prevalence, screening, and evaluation. UpToDate Revisado: May 2016. | Actualizado: Feb 03, 2016. <http://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/obesity-in-adults-prevalence-screening-and-evaluation>.

El panel de expertos de las guías para el manejo del sobrepeso y la obesidad de la AHA/ACC/TOS del 2013 recomiendan usar el punto de corte de >88 cm para mujeres y >102 cm para hombres como indicativo de mayor riesgo cardiometabólico¹⁸³. Sin embargo, según la última definición del síndrome metabólico, el punto de corte para establecer el perímetro de cintura patológico debería establecerse por los valores de referencia de cada población³⁹.

La tabla 25 muestra los puntos de corte establecidos por la IDF y en distintas poblaciones y grupos étnicos de la circunferencia abdominal³⁹. Una de las cuestiones que se plantea es si

habría que aplicar los mismos criterios para un particular grupo étnico a pesar de su país de residencia.

Población	Organización	Hombres	Mujeres
Raza caucásica	WHO	≥94 cm (riesgo alto)	≥80 cm (riesgo alto)
		≥102 cm (riesgo muy alto)	≥88 cm (riesgo muy alto)
Estados Unidos	AHA/NHLBI	≥102 cm	≥88 cm
Canadá	Health Canada	≥102 cm	≥88 cm
Europa	European Cardiovascular Societies	102 cm	88 cm
Europa	IDF	94 cm	80 cm
Asia (incluido Japón)	IDF	90 cm	80 cm
Asia	WHO	90 cm	80 cm
Japón	Japanese Obesity Society	85 cm	90 cm
China	Cooperative Task Force	85 cm	80 cm
Mediterráneo	IDF	94 cm	80 cm
Africa sub-sahariana	IDF	94 cm	80 cm
América Central y del Sur	IDF	94 cm	80 cm

Tabla 25. RECOMENDACIONES DE PUNTOS DE CORTE PARA LA CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL SEGÚN LA POBLACIÓN. MODIFICADO DEL CONSENSO DEL SÍNDROME METABÓLICO 2009³⁹. WHO: World Healthy Organization. AHA/NHLBI: American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. IDF: International Diabetes Federation.

Recientemente se han publicado tablas para la estandarización de la CA para cada rango de IMC, y en la actualidad se están haciendo más trabajos al respecto⁵⁴.

Algunos autores proponen el establecimiento de niveles de riesgo basados en valores de la CA para iniciar la intervención terapéutica, independientemente del valor del IMC¹⁸⁶. Recientemente varios autores han reforzado esta idea en un trabajo realizado sobre datos procedentes del NHANES III¹⁸⁷ concluyendo que el nivel de IMC no aporta datos

adicionales, y se proponen cuatro niveles de riesgo basados en el valor de la CA en cm que se muestran en la tabla 26^{188, 189}.

NIVELES	Mujeres	Hombres
Muy bajo	<70	<80
Bajo	70-89	80-99
Alto	90-109	100-120
Muy alto	>110	>120

Tabla 26. NIVELES DE RIESGO SEGÚN LA CIRCUNFERENCIA DE ABDOMINAL (cm).

6.2.1.2.2.- Cintura, cadera. Índice cintura/cadera.

El Índice cintura/cadera (ICC) resulta de dividir la medida de la circunferencia de la cintura, obtenida con una cinta métrica a nivel de la cintura, por la medida a nivel de la cadera. Ambas medidas deben realizarse con el paciente en bipedestación, siendo la medida de la cintura la obtenida en el nivel medio entre los márgenes costales inferiores y las crestas iliacas al final de haber realizado una espiración tal como se mencionó anteriormente; la medida de la cadera es la mayor circunferencia que se obtiene a nivel de los trocánteres mayores.

Distintas guías y consensos han establecido puntos de corte en la medida del ICC. La OMS propuso en 1988 que la obesidad se considerara androide cuando el cociente ICC estuviera por encima de valores de 1 en varones y de 0,85 en mujeres. En la población española, para distinguir entre obesidad androide y ginoide la SEEDO estableció el corte en valores superiores a 1 para hombres y a 0,9 para mujeres¹¹. Durante mucho tiempo ha sido el parámetro de elección, especialmente en estudios epidemiológicos, ya que ha mostrado



correlación independiente del IMC con la predicción de trastornos metabólicos como hipertensión, resistencia a la insulina y diabetes. Su desarrollo se basó en la idea de que, con una medida de la cadera relativamente constante, el aumento del ICC se realizaba a expensas del componente de cintura causado por un incremento de grasa a nivel central. Sin embargo, aunque el ICC nos informa de la proporción entre el acúmulo de grasa abdominal y en caderas, no nos indica si esta acumulación es a nivel visceral o subcutáneo. Además no es independiente del grado de obesidad. Por otra parte, en las mujeres la variabilidad de la circunferencia de la cadera es mucho mayor que en el hombre debido a la diferente estructura y composición de la pelvis, lo que da lugar a que las desviaciones estándar de la circunferencia de la cadera sean hasta 2 veces mayores en mujeres que en varones, mientras que las diferencias en la circunferencia de cintura son habitualmente pequeñas. Otro aspecto a tener en cuenta es que, cuando la circunferencia de la cintura y la circunferencia de la cadera aumentan proporcionalmente, el ICC puede que no muestre cambios. Además, el ICC puede no reflejar de manera correcta cambios tras una pérdida significativa de grasa visceral. Por todo ello, ha ido cayendo en desuso para valorar la distribución de la masa grasa y esto ha llevado a los investigadores a aislar del ICC el componente de cintura, observando que presentaba mejor correlación con la grasa visceral medida por técnicas de imagen y con parámetros de riesgo cardiovascular.



6.2.2.- Presión arterial. (PA)

Tanto las guías españolas del 2003 como el consenso de la SEEDO del 2007, hacen énfasis en la toma de la presión arterial como parte fundamental del diagnóstico de obesidad en un sujeto y estimar así el riesgo asociado. Para medirla se emplea un manguito adaptado a los sujetos obesos. En adultos con obesidades moderadas la anchura recomendada del manguitos de 14 a 15 cm y para pacientes muy obesos, de 16-18 cm (estas medidas son aproximadas). La bolsa interior de goma debe ser lo bastante ancha para cubrir los dos tercios de la longitud del brazo y lo bastante larga para envolver dos tercios de su circunferencia. El manguito debe abarcar de 1,5 a dos veces la anchura del brazo. Si el manguito es demasiado pequeño, se sobrestimaré la presión arterial^{11, 136}.

6.3.- Pruebas complementarias.

La solicitud de pruebas complementarias se realizará según las características de cada paciente. Sin embargo se solicitará en todos los individuos para descartar las alteraciones asociadas más frecuentes a la obesidad una analítica general básica que incluya hemograma, glucemia basal, perfil lipídico, hepático, renal, electrolitos y ácido úrico.

La solicitud del resto de exploraciones dependerá de la anamnesis y el examen físico realizado. La SEEDO recomienda seguir el siguiente esquema:

- Sospecha de diabetes tipo 2: sobrecarga oral de glucosa con 75 g.
- DM: vigilancia de complicaciones crónicas de la diabetes y de la HbA1c.
- HTA: electrocardiograma



- Apnea del sueño: polisomnografía, valoración otorrinolaringológica para descartar obstrucción de vías altas.
- Hipoventilación: pruebas de función respiratoria, electrocardiograma, gasometría.
- Síndrome de Cushing: cortisoluria en orina de 24 h.
- Hipotiroidismo: TSH.
- Colelitiasis: ecografía abdominal.
- Esteatosis hepática: ecografía abdominal, GOT, GPT/ALT.
- Hiperandrogenismo, oligomenorrea: testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, prolactina.¹¹

6.4.- Evaluación del riesgo.

Realizar una evaluación del riesgo de morbimortalidad en el paciente al que se le está haciendo el diagnóstico de obesidad es primordial, ya que indicará las pautas terapéuticas a seguir. El riesgo va a depender especialmente del exceso de peso, la distribución de la grasa corporal, la presencia de factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades. El consenso de la SEEDO, realizado en 2007, recomienda que se sigan los siguientes pasos para conocer el riesgo que caracteriza a cada situación.

PRIMER PASO: Estimar el riesgo relativo de morbimortalidad en función del grado de exceso de peso y la distribución de la grasa:

Evalúa el riesgo relativo de presentar especialmente diabetes mellitus tipo 2, en menor grado HTA, dislipidemia y otras enfermedades cardiovasculares y las asociadas a la obesidad. En la tabla 27 se muestra la clasificación del riesgo relacionando el IMC y la CA.

Clasificación	IMC Kg/m	CA Hombres ≤102 Mujeres ≤88	CA Hombres ≥102 Mujeres ≥88
Peso normal	18.5-24.9	Ninguno	Ligeramente aumentado
Sobrepeso	25.0-29.9	Ligeramente aumentado	Aumentado
Obesidad grado I	30.0-34.9	Aumentado	Alto
Obesidad II	35.0-39.9	Alto	Muy alto
Obesidad mórbida	>40	Muy alto	Muy alto

**Tabla 27. RIESGO RELATIVO DE PRESENTAR COMORBILIDADES MAYORES SEGÚN EL IMC (Índice de Masa Corporal) y la CA (Circunferencia abdominal).
Tabla modificada. Fuente ¹¹**

SEGUNDO PASO: La determinación del riesgo absoluto en un paciente que presente obesidad se estima a partir de la valoración del riesgo relativo asociado al exceso de peso y la distribución adiposa y de la determinación de factores de riesgo asociados a la obesidad. La SEEDO propone los siguientes niveles:

NIVEL I. Pacientes obesos con riesgo absoluto de morbimortalidad muy alto:

-Enfermedad cardiovascular arteriosclerótica:

Infarto de miocardio, angor estable o inestable, historia de cirugía coronaria, procedimientos arteriales coronarios (angioplastia), enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta abdominal, enfermedad arterial carotídea sintomática y enfermedad cerebrovascular.

-Otras enfermedades frecuentemente asociadas a la obesidad:

Diabetes tipo 2 o síndrome de apnea del sueño.



NIVEL II. Pacientes obesos con riesgo absoluto de morbilidad alto:

1.-Pacientes obesos con riesgo cardiovascular absoluto alto:

Dos o más de los siguientes factores de riesgo:

- Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura: infarto de miocardio o muerte prematura en: padre o varón familiar de primera línea antes de los 55 años mujer familiar de primer grado antes de los 65 años de edad.
- Tabaquismo
- Presión arterial sistólica ≥ 130 o presión diastólica ≥ 85 mmHg
- Presencia de colesterol LDL ≥ 130 mg/dl
- Presencia de colesterol HDL < 40 mg/dl en el hombre y < 50 en la mujer
- Presencia de glucemia basal alterada glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dlo glucemia tras sobrecarga oral de glucosa a las dos horas entre 126 y 200 mg/dl.
- Triglicéridos > 150 mg/dl.
- Proteína C reactiva ultrasensible > 3 mg/L.
- Edad (hombres ≥ 45 años, mujeres ≤ 55 años)

-Presenta síndrome metabólico: Hay autores que consideran que este paciente tiene un aumento de riesgo independiente del grado de exceso de peso y parecido al de presentar diabetes tipo 2 y otros han demostrado que el riesgo de mortalidad cardiovascular no es superior al de la suma del riesgo de cada uno de los factores de riesgo presentes en este síndrome. Con la pérdida de peso se observa una mejoría sustancial del mismo.



2.-Pacientes obesos con alto riesgo de cáncer.

- Mujeres postmenopáusicas con exceso de peso con antecedentes de cáncer de mama
- Pacientes (hombres o mujeres) con obesidad y dos o más de los siguientes factores de riesgo:

a) Antecedentes familiares de cáncer de colon, endometrio y otro cáncer epitelial.

b) Aumento de peso importante durante la menopausia.

c) Hiperinsulinismo, resistencia a la insulina o diabetes

d) Tabaquismo.

7.- Tratamiento de la obesidad.

7.1.- Consideraciones generales.

El tratamiento de la obesidad y de las formas clínicas del síndrome metabólico descansa sustancialmente en la disminución del tamaño, y con ello, la redistribución topográfica, del tejido adiposo, mediante la reducción del peso corporal en el sujeto obeso¹⁹⁰. El principio básico del control del peso corporal es relativamente simple y consiste en tener un equilibrio a largo plazo entre la ingesta y el gasto de energía (Figura 11). Para muchas personas, lograr este equilibrio requiere poco esfuerzo consciente. Sin embargo, el aumento continuo en el número de las personas con sobrepeso y obesidad en la sociedad moderna indica que el control del peso corporal no es tarea fácil¹⁹¹.



Figura 11. BALANCE ENERGÉTICO.

Uno de los mensajes clave para los pacientes con obesidad es que cuando la ingesta de calorías se reduce por debajo del gasto energético diario, hay una tasa predecible de perder peso¹⁹². Se ha observado como los hombres generalmente bajan de peso más rápido que las mujeres, aun teniendo tallas y pesos similares y siguiendo una misma dieta, ya que los hombres tienen más masa corporal magra y por lo tanto el gasto energético es superior. Del mismo modo, los pacientes de edad avanzada tienen un gasto metabólico más bajo y por lo general bajan de peso más lentamente que los jóvenes, aun teniendo una adherencia similar a los programas de pérdida de peso¹⁹³.

A través de la experiencia cotidiana se constata la escasa eficiencia del tratamiento de la obesidad, lo cual obliga a plantear un enfoque pragmático. Es así como para optimizar recursos y tiempo se hace necesario considerar las siguientes premisas en el momento de decidir iniciar el tratamiento:

1.- La decisión de tratar debe basarse más que en la cifra del peso, en las personas obesas con circunferencia de la cintura elevada, o en las que presenten otros factores de riesgo cardiovascular con mayor riesgo de morbimortalidad, sobre los que la intervención es



obligada¹⁴⁹. En general, los pacientes obesos con riesgo absoluto de morbimortalidad **muy alto**, necesitarán tratamiento intensivo de todas las enfermedades o los factores de riesgo presentes, así como del exceso de peso. En los pacientes obesos con riesgo absoluto de morbilidad **alto** (pacientes obesos con riesgo cardiovascular absoluto alto y los pacientes obesos con alto riesgo de cáncer) la pérdida de peso y el control metabólico de las comorbilidades son los ejes centrales del tratamiento¹¹.

2.- Se prestarán especial atención a las otras comorbilidades relacionadas con la obesidad como el asma, la depresión, litiasis biliar, el reflujo esofágico, las varices en piernas, la apnea del sueño, el lumbago, hipotiroidismo etc.

3- Antes de comenzar el tratamiento hay que promover una adecuada motivación para que la actitud personal del propio paciente sea apropiada. En ocasiones, los pacientes no son conscientes de su riesgo y por ello, no están predispuestos a someterse a restricciones dietéticas, que les resultan difíciles y desagradables¹⁴⁸.

4- Al comenzar un programa de pérdida de peso, es importante tanto como para los pacientes y el médico, pactar metas realistas y modestas que estén relacionadas con el peso, la condición clínica, los patrones culturales y sociales del paciente^{194, 195,196,148} con lo cual los resultados del tratamiento pueden mejorar.

7.2.- Beneficios de la pérdida de peso.

El impacto beneficioso de la pérdida de peso en pacientes obesos sobre la salud se ha establecido durante la última década, particularmente sobre el grupo de pacientes con



riesgo¹⁹⁷. Existen algunos estudios que sugieren que la pérdida de peso reduce el riesgo de mortalidad¹⁹⁸. Uno de ellos es el de la Sociedad Americana de Cáncer en el que se siguió a un grupo de mujeres entre 40-64 años, quienes perdieron peso y encontraron que hubo una reducción significativa de la mortalidad en un 20 al 25%¹⁹⁹. Las guías de manejo de sobrepeso y obesidad de la AHA/ACC/TOS del 2013 refieren que en adultos con sobrepeso y obesidad asociados a factores de riesgo cardiovascular (Hipertensión arterial, hiperlipidemia e hiperglucemia), los cambios de vida modestos que provoquen una pérdida de peso sostenida del 3%-5%, producen reducciones importantes en los triglicéridos, glucemia, hemoglobina A1c, y disminución del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Además que pérdidas de peso mayores reducen las necesidades de medicación para el control de la presión arterial, glucemia y lípidos¹⁸³.

Existen claras evidencias de que la pérdida de peso del 5% al 10% en personas con obesidad se asocia a una mejoría de los factores de riesgo cardiovascular y la incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2. En el Multiple Risk Factor Intervention Trial, se observó que por cada kg de peso perdido se disminuye de 0.4 mmHg la presión sistólica y 0.3 la diastólica-. En una revisión sistémica de siete estudios prospectivos de intervención en obesidad, se detectó que una disminución de 10 kg, mantenidos durante 2 años, reducía en 4.6 mmHg tanto la presión diastólica como la sistólica²⁰⁰. La disminución de peso se traduce en reducción de los valores de triglicéridos (44%) y aumento del colesterol HDL (27%); los cambios del colesterol total y la cantidad de LDL son más modestos. En cuanto a la diabetes, una disminución del 5% o más de peso inicial, mantenida en el tiempo, mejora el riesgo individual de diabetes. En dos ensayos clínicos en personas obesas con intolerancia a



la glucosa que lograron una pérdida del 5-7% de peso, redujeron en un 58% la aparición de DM tipo 2, que se mantuvo 4 años después de finalizar la intervención^{201,202,196}. La disminución de peso corporal del paciente obeso reduce los niveles séricos circulantes de la mayoría de las adipocitoquinas proinflamatorias, atenúa la inflamación crónica existente, mejora la función endotelial, y amplía la sensibilidad periférica a la acción de la insulina^{203, 204}. Se ha descrito que la pérdida de peso produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de ADP, disminución de los valores circulantes de resistina, y ampliación de la sensibilidad a la acción de la leptina. De esta manera, se logra el tránsito del sujeto obeso de un estado insulino-resistente a otro insulina-permisivo. El número de macrófagos infiltrantes en el tejido adiposo disminuye sustancialmente como respuesta a la pérdida de peso, lo que explicaría la caída de la producción de las citoquinas pro-inflamatorias que se observa con la reducción del peso corporal. Los cambios descritos son más llamativos cuando la reducción del peso corporal es igual o mayor del 10%.(56)²⁰⁵. Es importante añadir que la autoestima mejora teniendo un impacto positivo sobre la salud mental del paciente y la calidad de vida en general tanto presente como futura.

7.3.- Objetivos del tratamiento.

1) Reducir el peso y la circunferencia abdominal.

Los objetivos no deben centrarse en alcanzar el peso ideal, ni pretender pérdidas de peso muy rápidas. Cualquier pérdida aunque no sea intensa, tiene trascendencia en la mejoría del perfil de riesgo. Se ha visto que llegar a un acuerdo con el paciente sobre la cantidad de



peso a bajar y el plan de tratamiento, hace que este sea más exitoso. Tanto la SEEDO 2007 como las guías de manejo de obesidad del 2013 y otros estudios, recomiendan que el objetivo debe ser conseguir un descenso entre un 5-10% del peso inicial en aproximadamente 6 meses.

2) Mantener a largo plazo las pérdidas y prevención de la ganancia de peso.

Tras 6 meses la velocidad de pérdida declina, a pesar de un buen cumplimiento, debido en parte al menor gasto de energía, al haber disminuido de peso¹⁴⁸. Un programa de mantenimiento que combine dieta, actividad física y terapia conductual, constituirá una prioridad después de los 6 meses de tratamiento para adelgazar, dando importancia a la prevención de la ganancia de peso inclusive a aquellos pacientes que no consigan una reducción significativa de peso. Este programa deberá mantenerse por tiempo indefinido¹³⁶. Todas las guías coinciden que la mayor frecuencia de contactos entre el paciente obeso y el equipo tratante, podría favorecer el mantenimiento del peso perdido y prevenir que lo vuelva a recuperar.

3) Mejorar o eliminar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

Al bajar de peso la mayor parte de comorbilidades disminuirán tal como se ha enunciado anteriormente. Se incluyen tanto las relacionadas con los factores de riesgo cardiovasculares como las demás comorbilidades enunciadas en capítulos anteriores.

4) Disminuir el impacto de las futuras complicaciones médicas relacionadas con el exceso de peso.



Es evidente que al disminuir o mejorar las comorbilidades el impacto de las complicaciones que pudieran presentarse en el futuro, se disminuirá.

7.4.- Pacientes candidatos de tratamiento.

Teniendo en cuenta la primera premisa para comenzar a tratar la obesidad, se incluirán en un programa de pérdida de peso a los siguientes pacientes:

- IMC > 27 con dos o más FRCV
- IMC entre 30 y 40 con o sin FRCV
- Valores de circunferencia abdominal (CA) de riesgo, con independencia del IMC:
Si CA es ≥ 88 cm en mujeres y 102 en hombres.
- Valores de IMC > 40 o IMC > 35 con dos FRCV.

En los pacientes con sobrepeso y uno o ningún factor de riesgo cardiovascular (con riesgo sólo moderado aumentado para su salud en comparación con personas con IMC < 25 kg/m²) que no desean perder peso¹³⁶, se dará un consejo en relación con la alimentación, el ejercicio diario asequible, y se resaltarán la importancia de mantener el peso estable, reforzando los hábitos saludables. Si desean perder peso se intervendrá sobre los cambios de estilo de vida de los que se hablará a más adelante.

7.5.- Estrategias terapéuticas.

El tratamiento de la obesidad reúne una serie de estrategias que se pueden graficar en forma de pirámide estando en la base los cambios de estilo de vida, relacionados con la dieta y la actividad física, seguidos de la intervención farmacológica y en el vértice el tratamiento quirúrgico (Figura 12)

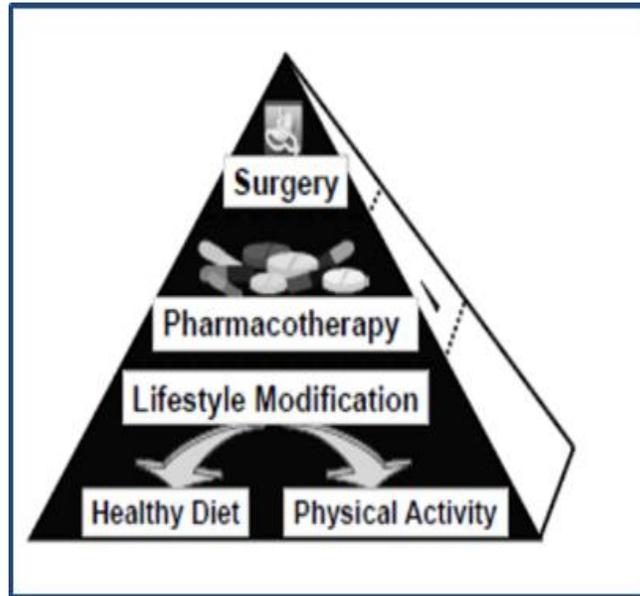


Figura 12. PIRÁMIDE DEL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.

Fuente:Kaplan, L. Outcome of the Evolving Challenges an Emerging Treatment Paradigms for the Mangement of Obesity sumposyum. CM Education Resources, LLC (Compañía de Educación Médica) y La Facultad de Medicina de Massachusetts. 2012;1-84²⁰⁶

Las diferentes Sociedades Científicas han elaborado varios flujogramas y todos coinciden, como se ha comentado anteriormente, en que el deseo de perder peso y la aceptación de seguir un tratamiento por parte del paciente es fundamental (Figura 13).

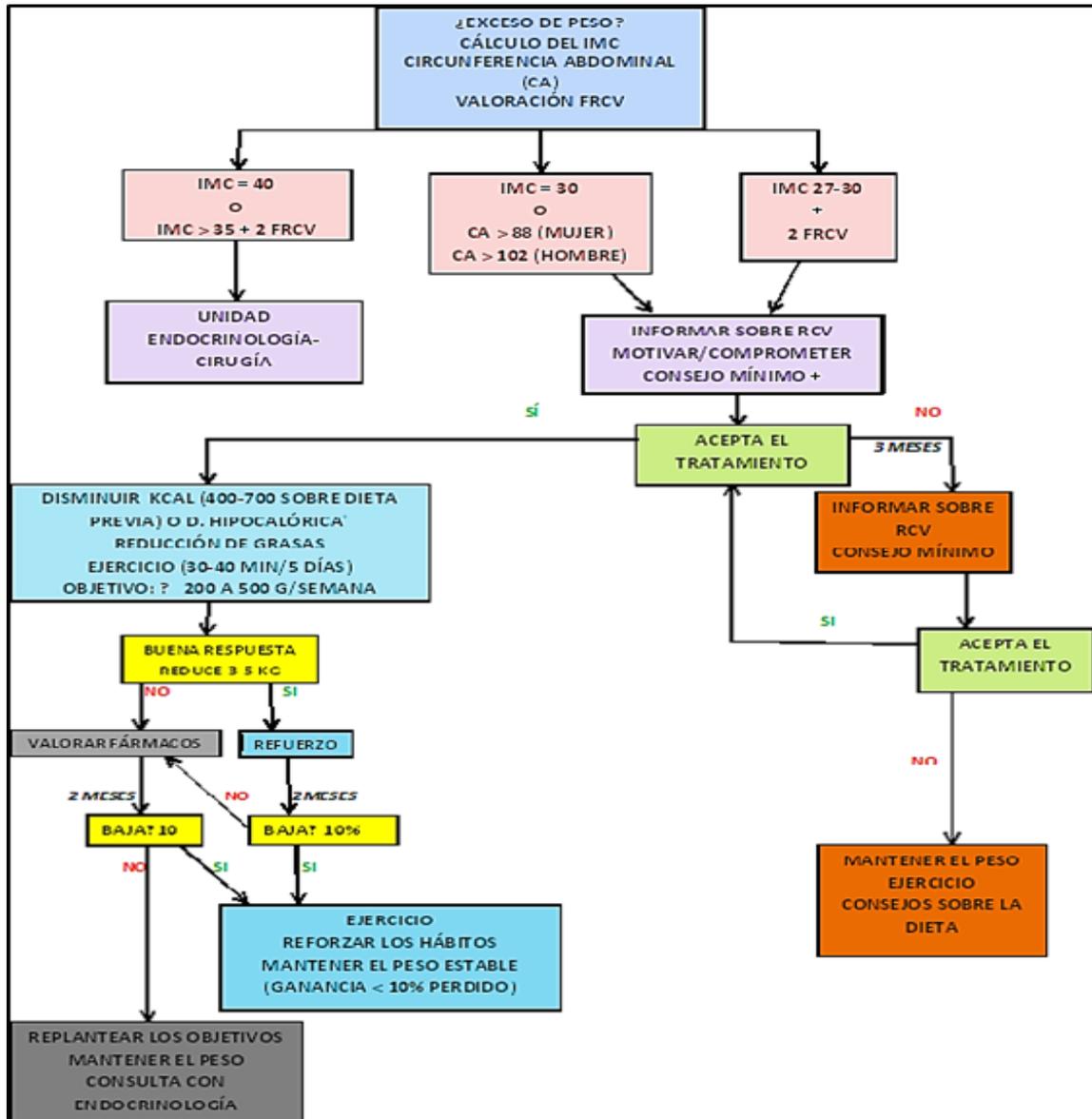


Figura 13. FLUJOGRAMA TRATAMIENTO OBESIDAD. Fuente: Cano Pérez JF. Tomás Santos P. Obesidad. Síndrome metabólico. En: Martín Zurro A. Cano Pérez F. Gené Badía J. Atención primaria. Séptima edición. Junio 2014. Capítulo 10: 217-237

Si el paciente no acepta el tratamiento se lo citará en 3 meses para una nueva entrevista y se volverá a dar asesoramiento sobre la importancia de perder peso y la prevención. Si acepta el tratamiento se le volverá a citar en 4 meses y si ha tenido una respuesta adecuada se seguirá reforzando el tratamiento hasta una nueva cita en 2 meses. Si ha perdido el 10% de



peso se lo incluirá en un programa de mantenimiento indefinido o por lo menos por un año. Si después de 4 meses no ha tenido buena respuesta se considerará comenzar con el tratamiento farmacológico y si después de dos meses ha rebajado el peso adecuadamente se lo incluirá dentro del programa de mantenimiento. Si no ha bajado peso se considerará derivarlo a endocrinología, o se replantearán los objetivos o se mantendrá el peso perdido. Los pacientes con $IMC \geq 40$ o >35 y más de dos factores de riesgo cardiovascular se derivarán a endocrinología y se considerará el tratamiento quirúrgico¹⁴⁸ (Figura 13).

7.5.1- Medidas no farmacológicas.

Tanto las guías de manejo de sobrepeso y obesidad de la AHA/ACC/TOS del 2013, como la SEEDO 2007, la guía de la sociedad endocrinológica del 2004 y otras más, coinciden con que los abordajes más efectivos para la pérdida de peso incluyen cambios permanentes en los estilos de vida, la dieta, la actividad física y las terapias conductuales. La obesidad constituye una enfermedad crónica que requiere, al igual que la HTA y la DM tipo 2 y otras enfermedades crónicas, un tratamiento permanente y de atención continuada²⁰⁷. A continuación se tratarán por separado haciendo énfasis en lo más relevante de cada una de las estrategias no farmacológicas.

- Dieta

Sigue estando plenamente vigente y bastante fundamentada la idea tradicional de que para bajar de peso, la reducción energética global es lo más efectivo, estrategia ya recomendada por las guías de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición de 2004 o la de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad del 2007²⁰⁸. En general la literatura



científica coincide en la importancia de que la dieta sea personalizada y se adapte, en lo posible, a los gustos, costumbres, horarios, clima, grado de actividad y presupuesto del paciente y que las formas de presentación y la variedad de los menús se tengan en cuenta¹⁴⁸.

Es suficiente un déficit energético de entre 500 y 1.000 kcal diarias sobre las necesidades energéticas del paciente obeso adulto para producir una pérdida de peso del 8% en los primeros 6 meses de tratamiento (recomendación grado A)²⁰⁸ o lo correspondiente a 0.45 a 0.9 kg por semana¹⁹⁶. Aunque los valores de 1200-1500 kcal / día para la mayoría mujeres y 1.500-1800 kcal / día para la mayoría de los hombres son razonables, la evaluación de las necesidades de energía cuando se prescribe dietas para bajar de peso no es una ciencia exacta. Están disponibles fórmulas como las de la Organización de Alimentación y Agricultura de las Naciones Unidas/Organización Mundial de la Salud (FAO / OMS) y la ecuación de Harris-Benedict, pero las estimaciones precisas de la actividad física pueden ocasionar problemas para su uso²⁰⁹. Con las dietas bajas en calorías se busca la creación de un balance energético negativo para reducir el excedente de triglicéridos existente en el tejido adiposo¹³⁶. Existe una marcada discusión sobre los porcentajes a administrar de los macronutrientes. Clásicamente las dietas hipocalóricas dan un equilibrio entre proteínas (10-20% de la energía), hidratos de carbono (50-65% de la energía) y grasas totales (25-35% de la energía)²¹⁰ consiguiendo a corto plazo una pérdida de peso satisfactoria sin garantizar que a largo plazo no se vuelva a ganar el peso perdido. Es por esto que se han creado varios planes de alimentación con porcentajes diferentes. En el 2012 se publicó un resumen del consenso FESNAD-SEEDO en el que se hacen una serie de recomendaciones



nutricionales basadas en la evidencia (grado A y B) para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos entre las cuales se encuentran las siguientes:

- Las modificaciones de la proporción hidratos de carbono/grasas en la dieta no influyen en la reducción de peso a largo plazo.
- Una dieta baja en grasa en obesos, ayuda a controlar los niveles del colesterol LDL mientras que una dieta baja en hidratos de carbono reduce los niveles de Triglicéridos y HDL. La disminución de la grasa alimentaria constituye una forma práctica de disminuir la energía en las dietas hipocalóricas¹³⁶.
- Las modificaciones del índice glucémico o de la carga glucémica no influyen en la reducción de peso a largo plazo.
- La proporción de proteínas de la dieta no influye en la reducción de peso a largo plazo, si bien un aporte superior a 1,05 g/kg peso favorece el mantenimiento de la masa magra.
- Las dietas enriquecidas en fibra o los suplementos de fibra contribuyen al control lipídico del paciente obeso.
- Las dietas de muy bajo contenido calórico no se deben emplear fuera de indicaciones establecidas, ya que aunque consiguen una mayor pérdida de peso a corto plazo que una dieta hipocalórica equilibrada, no han demostrado una mayor eficacia a largo plazo y se relacionan a un mayor riesgo de efectos adversos.
- La utilización de dietas de muy bajo contenido calórico (400-800 kcal/día) puede estar justificada en el preoperatorio de la cirugía bariátrica en pacientes con esteatosis hepática y aumento del riesgo quirúrgico. No se recomiendan en general porque no hay evidencia de que provea una efectividad adicional y los pacientes necesitan una monitorización especial y una suplementación nutricional estricta¹⁹⁶.



La guía de manejo de sobrepeso y obesidad de la AHA/ACC/TOS del 2013, dentro de las recomendaciones además de incluir lo anteriormente descrito adiciona la aceptación de la prescripción de dietas basadas en la evidencia que restringen cierto tipo de alimentos (ricos en carbohidratos, bajos en fibra, o ricos en grasas)¹⁸³. En cuanto al consumo de dietas vegetarianas se ha visto que podría conducir a una menor ganancia de peso con el tiempo en adultos pero presentan bajo grado de evidencia que requiere la realización de más estudios²⁰⁸. Los programas de ayuno total y dietas hiperproteicas estrictas reducen peso considerable a corto plazo pero no lo mantienen y pueden provocar efectos adversos tales como hipopotasemia, anemia, hiperuricemia, cetosis, alteraciones hepáticas, arritmias, hipotensión, y muerte súbita¹⁴⁸.

En lo relacionado al objetivo de mantener el peso perdido y prevenir que se recupere el peso, no se han podido encontrar datos concluyentes sobre si las variaciones en proporción o características de los diferentes macronutrientes, o si la no omisión del desayuno o el reparto de la ingesta pudieran repercutir sobre este objetivo²⁰⁸.

- Actividad física.

El gasto energético está constituido por el gasto de energía basal (producción de calor para mantener la temperatura corporal, el mantenimiento de los gradientes iónicos a través de las células, y la función respiratoria y cardíaca basales), la termogénesis inducida por la dieta y la actividad física (Figura 14). Es así como la energía producida por la actividad física es un componente del balance de energía que es particularmente importante en la patogénesis de la obesidad y en su tratamiento²¹¹.

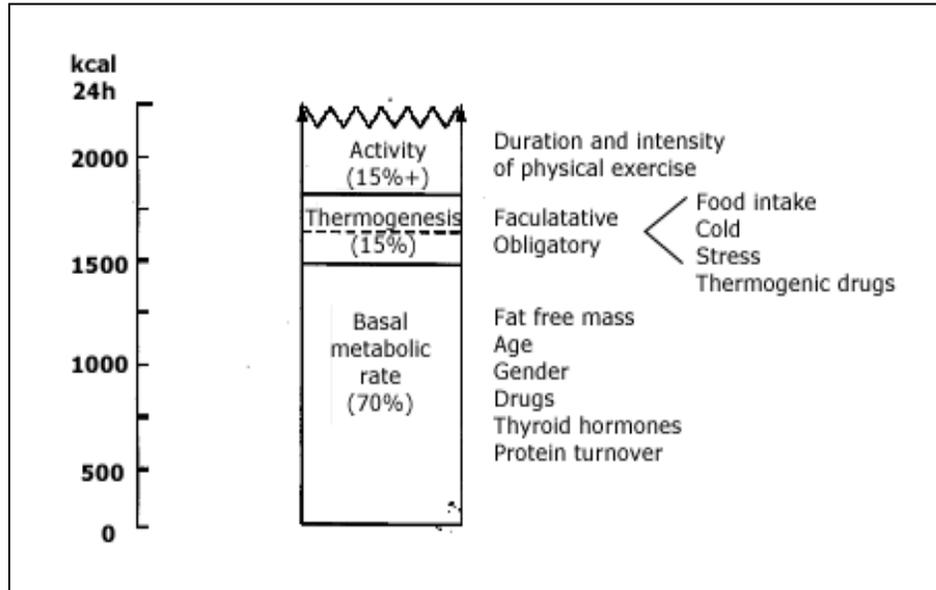


Figura 14. COMPONENTES DEL GASTO ENERGETICO. Fuente: Bray, G. Obesity adults of physical activity and exercise. En Uptodate²¹².

Se han realizado diferentes estudios para evaluar el efecto del ejercicio solo sin dieta y en la mayoría de ellos se concluye que haciendo ejercicio solamente hay muy poca pérdida peso. Las razones de este hallazgo no son conocidas, pero se cree que puede ocurrir por la falta de adherencia a los programas de los ejercicios intensos y probablemente también a que los pacientes con una adherencia aceptable al ejercicio, aumentan su masa muscular sin pérdida de tejido adiposo, resultando en menos pérdida de peso neta²¹². En relación con la combinación de ejercicio y dieta, se ha observado en diversos estudios, que tiene un poco más de efecto en comparación con el ejercicio solo sobre la pérdida de peso, pero la diferencia no es muy significativa²¹³. Al estudiar el ejercicio y el mantenimiento del peso perdido, hay varios estudios observacionales en los que se concluye que el ejercicio si es un factor importante en esta etapa^{214, 11, 37,39}. Sin embargo también hay estudios en que los resultados no muestran diferencias significativas en la recuperación de peso con la dieta



solamente versus dieta más ejercicio²⁹. La razón de esto no está clara, ya que hay estudios transversales y prospectivos que sugieren repetidamente un papel esencial de la actividad física en el mantenimiento de la pérdida de peso. Esta diferencia de los resultados puede explicarse ya que en muchos de los ensayos aleatorios, los participantes tuvieron dificultad para adherirse a los regímenes de ejercicio, siendo esta una limitación de los estudios. Otras limitaciones incluyen la variabilidad en la cantidad y duración del ejercicio prescrito. En una revisión sistemática de los datos de los ensayos observacionales y aleatorios, casi no se recuperó peso, al realizar altos niveles de actividad física (por ejemplo, al menos 60 minutos / día, caminar a paso ligero), pero la mayoría de pacientes no alcanzaron estos niveles¹¹. Algunos análisis post-hoc de ensayos aleatorios muestran una relación dosis-respuesta clara entre la actividad física y el mantenimiento de la pérdida de peso³¹.

Además de los beneficios del ejercicio ya mencionados en relación con otros factores de riesgo cardiovascular en los capítulos correspondientes, cabe añadir que, como parte del tratamiento de la obesidad, reduce la grasa abdominal y visceral, siendo esta una ventaja importante en los individuos con obesidad abdominal, ya que disminuye el riesgo cardiovascular²¹⁵. También tiende a disminuir la cantidad de ingesta y el paciente altera las preferencias de la clase de comida, prefiriendo una dieta saludable. Aumenta el desarrollo de la grasa parda, mejora el gasto energético basal y la regulación del punto de ajuste de la energía,²⁰⁶ ya que aumenta la masa magra, que es la principal responsable de la actividad termogénica del organismo, lo cual puede contribuir a retrasar el período de estacionamiento del peso o la recuperación rápida del mismo¹¹. Además reduce los sentimientos de depresión y ansiedad, mejorando la salud mental, ayuda al mantenimiento



saludable de los huesos, músculos y articulaciones y en los adultos mayores disminuye el riesgo de caídas por que se vuelven más fuertes y capaces para moverse ²¹².

El paciente obeso tiende a economizar energía en condiciones normales y esta tendencia aumenta, cuando se somete a dietas con restricción calórica siendo importante entonces añadir una actividad física constante, regular y progresiva ^{136, 148} que contribuirá a mantener la pérdida de peso a largo plazo y a conservar la masa corporal magra mientras se hace dieta, como se ha mencionado anteriormente.

La Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad (IASO) recomienda ²¹⁶ realizar entre 45-60 minutos de actividad física diaria (315-420 min/sem) como una acción preventiva para evitar que los sujetos con sobrepeso puedan evolucionar hacia la obesidad y en las etapas de mantenimiento del peso perdido, que se realice 60-90 min diarios (420-630 minutos/semana) de actividad física de intensidad moderada, para evitar la recuperación del peso perdido. Estas recomendaciones han quedado refrendadas por otras entidades sanitarias y sociedades científicas ^{217, 218, 219}. La pirámide de la actividad física muestra las actividades físicas de mayor a menor frecuencia recomendables (Figura 15). Se prefiere iniciar con un régimen de actividad física lento, pero progresivo, durante varias semanas, hasta alcanzar los objetivos planteados. Como primera medida, conviene reducir el sedentarismo, fomentando el incremento de las actividades cotidianas que generen un gasto calórico (utilizar transporte público, subir tramos de escaleras, caminata). A medida que el sujeto va perdiendo peso y aumentando su capacidad funcional, se puede incrementar tanto la intensidad como el tiempo de dedicación a estas actividades, hasta alcanzar un mínimo de 45-60 minutos diarios. Los ejercicios de actividad moderada o intensa son los que permiten perder peso eficazmente y/o mantener la pérdida de peso a largo plazo, etc. Deben

planificarse incrementos graduales de intensidad, en base al rango de frecuencia cardíaca más adecuado a cada persona, debiendo realizarse ejercicios de estiramiento y calentamiento/enfriamiento al inicio y al final del ejercicio. La utilización de un podómetro o contar con un preparador físico ayudarán a comprender mejor a los pacientes la importancia clave que tiene la actividad física en el control del peso corporal a largo plazo. Por último, son recomendables ejercicios de resistencia 2 ó 3 días a la semana que impliquen a los principales grupos musculares, utilizando 8-10 ejercicios diferentes, con un conjunto de 10-15 repeticiones para cada tipo de ejercicio programado²²⁰ con ayuda de pequeñas mancuernas. La actividad física se deberá adaptar a las diferentes etapas de la vida de la persona. En la edad adulta se buscan actividades encaminadas a mejorar el rendimiento cardiovascular, la fuerza muscular, evitando las lesiones osteomusculares.

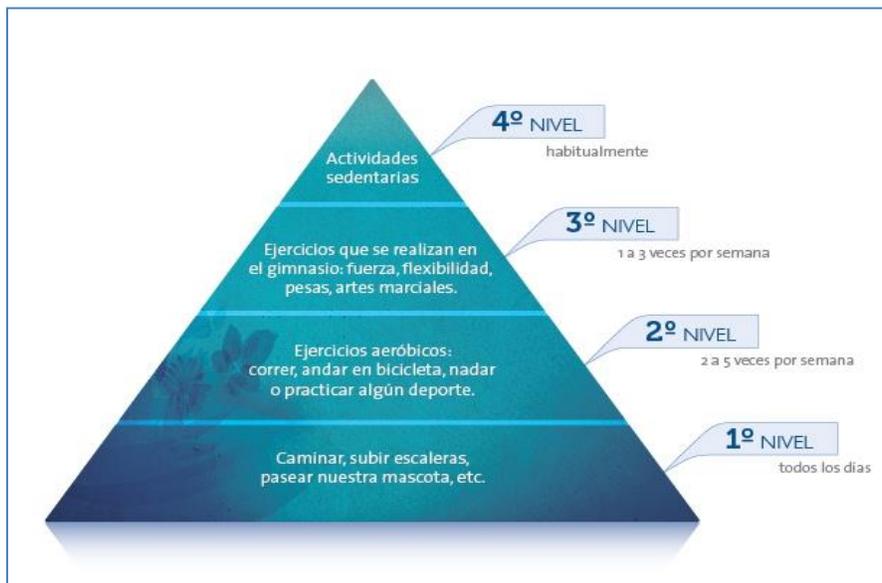


Figura 15. PIRÁMIDE DE ACTIVIDAD FÍSICA



- Terapia conductual.

El objetivo de la terapia conductual es ayudar a los pacientes a adoptar cambios a largo plazo en su conducta alimentaria, mediante la modificación y el seguimiento del consumo de alimentos, de su actividad física y también mediante el control de las señales y estímulos presentes en el medio ambiente que provocan comer²²¹. El paciente debe entender que el control adecuado del peso corporal no solo dependerá de la fuerza de voluntad, sino sobre todo, del desarrollo de habilidades que le permitirán normalizar su relación con los alimentos, y que tales habilidades pueden ser aprendidas²²². La terapia conductual incluye los siguientes elementos:¹⁸³

1) Auto-control: A los pacientes se les instruyen sobre la forma de registrar cada comida, las calorías de la alimentación, la situación en la cual comen y la actividad física²²³. Así visualizarán de manera objetiva cómo está haciendo el plan, qué los lleva a comer o a no hacer ejercicio, etc, lo que les permitirá modificar sus conductas.

2) Control o modificación de los estímulos que activan comer: Control de los factores ambientales que hacen que se coma y la eliminación o modificación de los que facilitan el comer en exceso: disminuir las salidas a restaurantes, controlar lo que se come en festejos, evitar comer en horarios no previstos, procurar comprar frutas y verduras frescas, colocarlos visiblemente, apagar el televisor mientras se come, entre otros.

3) Disminuir la velocidad en el momento de comer: Masticar más despacio, saborear la comida, tomar agua entre los mordiscos o tomarla antes de la comida principal.

4) Establecer metas realistas: Como ya se mencionó, establecer metas tales como disminuir de 5 al 10% en 3 a 6 meses, pueden garantizar la pérdida de peso.



5) Establecer pactos o contratos terapéuticos con el paciente, incluyendo recompensas:

Reforzar los resultados exitosos, proporcionando pequeños premios puede ser beneficioso tales como comprar ropa nueva, o dar bonos para la gasolina, etc, al finalizar con éxito varias actividades de un programa de conducta²²².

6) Educación nutricional y planificación de comidas: Educar al paciente para que él mismo forme hábitos correctos de alimentación que duren toda la vida es el propósito de la terapia conductual. Se ha visto como al proporcionar una lista definida de comidas los resultados se traducen en mayor pérdida de peso²²⁴, como también cuando el paciente conoce la composición de los alimentos.

7) Aumento de la actividad física: Es un importante componente del tratamiento de la obesidad como se mencionó en el correspondiente apartado.

8) Apoyo social: Incluir a los miembros de la familia o cónyuges ha demostrado tener beneficios tanto a corto como a largo plazo²²⁵, ya que se refuerzan los buenos hábitos alimentarios en el grupo familiar, disminuyendo así la “tentación” de optar por ingerir alimentación hipercalórica y de dejar de hacer ejercicio.

9) La reestructuración cognitiva: Significa que los pacientes aprenden a reconocer y modificar sus creencias relacionadas con el peso. Se ayuda a sustituir pensamientos negativos y de autodestrucción por pensamientos positivos y conductas fortalecedoras. Por ejemplo si se come un pedazo de pastel, la elección sería realizar ejercicio en lugar de autoculparse²²¹.

10) La resolución de problemas: Desarrollar estrategias para controlar la ingesta de alimentos no recomendados en situaciones difíciles tales como restaurantes o festejos.

11) Práctica de la asertividad: Se entrena para saber decir no en los momentos precisos.



12) Reducción del estrés: La identificación de los factores de estrés que aumentan la necesidad de comer, y el aprendizaje de técnicas de relajación para reducir la ansiedad y el estrés son parte de esta terapia¹¹.

Hay que tener en cuenta también y cabe mencionar que, aunque la pérdida de peso ayuda a mejorar la imagen corporal, la autoestima y la relación con los demás, con frecuencia la realización de una dieta puede ser fuente de irritabilidad, ansiedad, depresión leve, bajo estado de ánimo, cuando no se consigue cumplirla; por ello, estas situaciones deben ser reconocidas antes de iniciar un programa de pérdida de peso y trabajar para encauzarlas. El paciente obeso puede presentar síntomas depresivos y alteraciones del comportamiento alimentario y es así como por lo menos un 30% de los pacientes que tienen sobrepeso u obesidad presentan “trastorno por atracón”²²⁶. Identificar estas alteraciones correcta y precozmente, lleva a la necesidad de instaurar un tratamiento psicológico y psiquiátrico antes de comenzar un programa de pérdida de peso.

La literatura científica en general coincide en que es conveniente contar con la colaboración de profesionales de la nutrición, psicólogos o preparadores físicos que contribuyan a implementar los programas de pérdida de peso. El tratamiento de la obesidad no es fácil y los resultados con frecuencia son peores que los esperados, afectando inclusive al personal que la está tratando, especialmente cuando se lleva un largo tiempo de tratamiento. Las siguientes son una serie de recomendaciones para que los profesionales tengan en cuenta a la hora de tratar al paciente obeso:

1. Enseñar por qué: El profesional debe ser claro con la paciente y explicar las razones del tratamiento.



2. **Decidir qué.** Las metas específicas deben establecerse a corto plazo, ayudar al paciente a seleccionar los objetivos y a diseñar un plan de pérdida de peso.
3. **Definir cómo.** Es importante identificar las barreras para el peso pérdida y las herramientas para lograrlo.
4. **Evitar la crítica al paciente.** El control del peso corporal es difícil, y no se debe cuestionar la motivación del paciente.
5. **Tener paciencia.**
6. **Ayudar al paciente a mantener su autoestima a lo largo del tratamiento.**
7. **Ser realista acerca de las expectativas de pérdida de peso.** Evite apenas metas alcanzables.
8. **Concentrarse en la importancia de los cambios en el paciente de hábitos, más que en la cantidad de peso perdido.**
9. **Destacar las ventajas y éxito que no están relacionados con pérdida de peso:** tales como la mejora de la agilidad, la calidad de la vida, la reducción de los lípidos séricos, el control de la glucosa en sangre, disminución de la presión arterial, etc.
10. **El paciente debe sentirse cómodo para volver al tratamiento después de las recaídas:** A veces, el paciente sale de la terapia porque se sienten culpables o miedo de tener decepcionado el terapeuta²²².

No existe hasta ahora una suficiente evidencia que concluya si es mejor la terapia grupal que la individual o viceversa. Lo que si conoce con certeza, gracias a la experiencia de los últimos 30 años es que, los programas de terapia conductual a largo plazo son más efectivos que los programas a corto plazo. Se recomienda que se continúe con esta estrategia una vez se hayan alcanzado las metas, para mantener el peso perdido ya que la obesidad debe ser



considerada como una enfermedad crónica, como se ha mencionado en otros capítulos. Se ha visto en diferentes estudios que cuando se continúa con el tratamiento conductual, comparándolo a programas que no lo mantienen a largo plazo, la ganancia de peso nuevamente es mayor en estos últimos²²¹.

7.5.2- Medidas farmacológicas.

El tratamiento farmacológico de la obesidad no ha seguido una trayectoria de innovación paralela al incremento de la obesidad en el mundo en los últimos 20 años²²⁷. La reiterada suspensión de fármacos a lo largo de la historia por efectos secundarios ha hecho que la vigilancia de las agencias reguladoras sea mucho más exigente para aprobar un nuevo fármaco indicado para la obesidad que para cualquier otra enfermedad. La Food and Drug Administration (FDA) considera que para que un fármaco sea efectivo para el tratamiento de la obesidad debe tener una diferencia mayor al 5% del peso perdido y que el 35% de los pacientes hayan perdido más de un 5% de peso al finalizar el año de tratamiento, respecto al placebo²²⁸. Muchos de los estudios que se reportan en la literatura científica sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad tienen limitaciones particularmente porque, el periodo de intervención es corto o hay una alta deserción de los pacientes, o se describen inadecuadamente los métodos y las bases de los datos analizados²²⁹. Además, hay pocos ensayos que comparen terapias individuales y no existe la certeza de que las personas que no respondan a una terapia podrían o no responder a otra²²¹.

Existen diferencias entre los medicamentos aprobados por la European Medicines Agency (EMA) con los aprobados por la FDA, pese a que los expedientes presentados son iguales tanto en Europa como en los Estados Unidos²²⁸. Es así como en Europa solo está aprobado



un medicamento (Orlistat) y la FDA ha aprobado varios medicamentos para uso a largo y a corto plazo.

En la revisión realizada por UpToDate en marzo de 2015 se mencionan según su mecanismo de acción los siguientes medicamentos existentes relacionados con el tratamiento de la obesidad.

1) Drogas que actúan sobre la absorción grasa:

Orlistat: Su mecanismo de acción, que se relaciona con la inhibición de las lipasas gástricas y pancreáticas, reduce la absorción de la grasa ingerida en un 30%. En la práctica, los pacientes reducen su ingesta de grasa para evitar los incómodos efectos secundarios de las diarreas oleosas. Diferentes metanálisis han mostrado un efecto pequeño pero sostenido de pérdida de peso, con una diferencia de 2,9 kg respecto a placebo, contribuyendo a mejorar algunas comorbilidades asociadas a la obesidad o en la prevención de la diabetes mellitus²³². Puede administrarse en pacientes obesos con dislipidemia y/o diabetes²³⁰.

2) Drogas serotoninérgicas:

Locarserina: Inhibe el apetito, por acción central, tiene una eficacia parecida al orlistat y parece tener menos efectos adversos que el orlistat. Puede ser administrado en pacientes con diabetes, hipertensión, y/o dislipidemia. Se ha visto que con una dosis de 20 mg/día se consigue una pérdida de peso moderada extra en un 2.9-3.6% respecto al placebo, con un 47% de sujetos que superan una pérdida ponderal mayor al 5%^{233,231}. Aquellos sujetos que pierden > 5% a las 12 semanas de seguimiento, obtienen mayores pérdidas de peso a las 52 semanas (-10,6 kg, elevándose a un 85,5% los pacientes que superan una pérdida ponderal > 5% al finalizar el año)²³⁴. Si en un término de 12 semanas el paciente no pierde el 5% del peso, se debe suspender.

3) Drogas simpáticomiméticas: Aprobadas por la FDA para uso a corto plazo (12 semanas), para tratamiento de la obesidad. Reducen la ingesta alimentaria causando saciedad temprana. Debido a sus efectos secundarios y el potencial para el abuso, se sugiere evitar el uso de los simpaticomiméticos para la pérdida de peso en lo que sea posible. Si se prescriben para la pérdida de peso a corto plazo, los médicos deben informar a sus pacientes proporcionándoles descripción escrita y detallada de los límites de estos medicamentos para que puedan dar su consentimiento para su uso.

4) Fármacos antidepresivos y antiepilépticos: Algunos medicamentos usados para el tratamiento de la depresión y de la epilepsia pueden provocar pérdida o ganancia de peso o ser neutrales, como se grafica en la tabla 28:

Produce Weight Loss	Are Weight Neutral	Produce Weight Gain
Bupropion	Haloperidol	Tricyclic antidepressants*
Venlafaxine	Aripiprazole	Monoamine oxidase inhibitors
Desvenlafaxine		Paroxetine
Topiramate		Escitalopram
Zonisamide		Lithium
Lamotrigine		Olanzapine
Ziprasidone		Clozapine
Topiramate		Risperidone
		Carbamazepine
		Valproate
		Divalproex
		Mirtazapine

*Nortriptyline, amitriptyline, doxepin.

Tabla 28. FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS Y ANTIEPILÉPTICOS RELACIONADOS CON EL PESO CORPORAL. ¹⁹³

Fuente: Bray G.A. Ryan D.H. Medical Therapy for the Patient with Obesity. Circulation. 2012; 125:1695-1703



Se ha observado que el bupropión (familia del dietilpropion) que es un medicamento aprobado para el tratamiento de la depresión y para la prevención de ganancia de peso en la deshabituación tabáquica,²³⁵ reduce el apetito inhibiendo los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos a nivel del hipotálamo, provocando una pérdida de peso más significativa que el placebo (7.2% 10.1% y 5% de pérdida de peso con 300 mg, 400 mg de bupropión y placebo, respectivamente)²³⁶.

El topiramato está aprobado para el tratamiento de algunos tipos de epilepsia y de la migraña. Produce reducción del apetito, pero por sus efectos adversos (parestias, somnolencia y dificultad para la concentración) no se ha recomendado su uso en solitario como tratamiento para la obesidad.

El efecto de la pérdida de peso por la zonisamida, se notó en ensayos clínicos del tratamiento de la epilepsia, pero igual que el topiramato, sus efectos adversos (gastrointestinales, siquiátricos y del sistema nervioso central) observados en estudios para el tratamiento de la obesidad han declinado la idea de ser utilizado como un medicamento antiobesidad.

El rango de ganancia de peso va de 1.2 a 7.1 kg para el valproato, 4 kg para el litio, 2.1 a 2.3 kg para risperidona, 2.8 a 7.1 kg para olanzapina y 4.2 a 9.9 kg para clozapina. Estos grados de ganancia de peso pueden hacer más difícil la continuidad del tratamiento de enfermedades siquiátricas que requieran este tipo de medicamentos, por lo que se recomienda tenerlo en cuenta sobre todo en pacientes que presenten sobrepeso y obesidad.

6) Drogas para la diabetes:

Liraglutida, (Victoza), es un análogo de la GLP-1 (polipéptido similar al glucagón tipo 1) de larga acción e inhibe al glucagón y el vaciamiento gástrico. Fue aprobada para el



tratamiento de la obesidad por la FDA en septiembre del 2014, apoyados en la experiencia del fármaco, en diabetes y por el estudio de seguridad cardiovascular en marcha (estudio Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER). En los ensayos en fase III realizados con liraglutida, que incluyen a 5.344 pacientes, se aprecia un promedio de pérdida de peso a 56 semanas en no diabéticos del 8% (vs. placebo 2,6%; datos por intención de tratar), alcanzando en el 63,5% de los casos una pérdida de peso > 5% (26,6% para placebo)^{237,238}. En un ensayo de diabetes, liraglutida (1.8 mg diarios) se asoció con una reducción significativa de peso (2-2.5 kg) al compararlo con el placebo o gliclazida. Carece de efectos secundarios centrales y su tolerancia tiene que ver con síntomas gastrointestinales, generalmente transitorios, lo que favorece unas bajas tasas de abandono del tratamiento (29%). Quedan algunas dudas por contestar como son la mayor frecuencia de pancreatitis aguda y colelitiasis en los pacientes tratados con liraglutida, el incremento de la frecuencia cardiaca en 1-3 lpm y un mayor número -no significativo- de algunas neoplasias de tiroides y de mama en el grupo tratado con liraglutida. Se administra por vía subcutánea en el abdomen, brazo o muslo.

Hay otros medicamentos antidiabéticos que se han asociado con pérdida de peso pero que no están aprobados ni por la FDA ni por la EMA para tratamiento para la obesidad. Estos son: metformina, pramlintide y exenatide.

7) Hormonas: Aunque se ha dicho que las inyecciones, las gotas orales o sublinguales de la gonadotropina coriónica humana (HCG) ayudan a perder 1 o 2 libras, disminuyen el hambre y mantienen el tono muscular, varios ensayos aleatorios han demostrado que administración de HCG no es más eficaz que el placebo en el tratamiento de la obesidad^{239,240}. Se ha observado que al añadir la HCG a la dieta muy baja en calorías (200-



800 Kcal/día) la adherencia a la dieta mejora, pero no se ha demostrado ser un hallazgo significativo. Por lo tanto, no se recomienda utilizar la HCG para el tratamiento de la obesidad.

8) Drogas combinadas:

-Fentermina/topiramato (Qsymia): La fentermina es el más usado de la familia de los medicamentos simpaticomiméticos y el topiramato es un antiepiléptico. Se han realizado ensayos clínicos con esta asociación utilizando dosis baja: 3,75 mg de fentermina y 23 mg de topiramato (3,75/23), dosis media de 7,5/46 mg y una dosis alta de 15/92 mg, indicadas en aquellos pacientes que no alcanzan una meta de pérdida de peso con las dosis inferiores. En los diferentes estudios aleatorizados doble ciego con placebo en fase III realizados (EQUIP, CONQUER y SEQUEL), los porcentajes de pérdida de peso fueron: para placebo -1,6%; fentermina/topiramato dosis bajas -5,1%, dosis media -7,1% y dosis altas -10,9% (análisis por intención de tratar)²³¹. En comparación con orlistat y locarserina es más eficaz en la pérdida de peso, pero tiene mayor número de efectos adversos. Parece ser una buena opción para pacientes obesos con comorbilidades tales como apnea del sueño, que no tengan enfermedades cardiovasculares. Igual que con la locarserina, se debe suspender si después de 12 semanas el paciente no ha bajado el 5% de su peso inicial. Su suspensión debe realizarse paulatinamente²³⁰.

-Bupropion/naltrexona (Contrave): El bupropión se utiliza en la deshabitación tabáquica y como agente antidepresivo. Se asocia a naltrexona para permitir prolongar la acción anorexígena de la α -MSH sobre los receptores de melanocortina. La administración combinada de bupropion (360 mg) y naltrexona (16 o 32 mg) en un ensayo clínico en fase III (estudio Contrave Obesity Research COR) de 56 semanas en 1.742 pacientes con



obesidad, logró pérdidas de peso del 1,3% (placebo), del 5% (16 mg naltrexona) y del 6,1% (32 mg naltrexona); un 42% de los pacientes consiguieron alcanzar una pérdida > 5% del peso corporal respecto al 17% del grupo placebo²⁴¹. Produce similares pérdidas de peso que el orlistat o lorcaserina, pero tiene más efectos adversos y contraindicaciones que estos. Por sus efectos cardiovasculares se prefieren usar orlistat o lorcaserina más que esta combinación. Debido al posible incremento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, está en marcha un estudio de seguridad cardiovascular, iniciado en 2012 (The Light Study), que incluye a 8.900 pacientes con un seguimiento a 5 años²²⁸.

9) Suplementos dietéticos: Existen numerosos suplementos dietéticos entre los cuales se encuentran por ejemplo; te verde, cromo, chitosan, efedra, goma de guar, ginseng, glucomanano, carnitina, hoja de San Juan con ácido linoleico. Se han realizado ensayos clínicos con ellos pero se ha llegado a la conclusión de que la pérdida de peso que producen no es significativa o sus efectos adversos son graves, por lo que hasta ahora no se recomiendan como tratamiento de la obesidad.

10) Fármacos experimentales: Se encuentran en fase de experimentación algunos péptidos como la leptina, el péptido YY, oxintomodulina, el agonista de los receptores de la melanocortina-4 y dentro de los simpaticomiméticos está la tesofensina.

La decisión de iniciar la terapia con medicamentos en sujetos con sobrepeso u obesidad debe hacerse sólo después de una cuidadosa evaluación individualizada de los riesgos y los beneficios ya que el objetivo de agregar la terapia farmacológica es mejorar la salud y calidad de vida del paciente. Las diferentes sociedades están de acuerdo en que, para los individuos con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ asociada con ≥ 1 comorbilidades, que se encuentran dentro de un programa para bajar de peso (dieta baja en calorías, aumento de la



actividad física y terapia conductual) y se les reevalúa después de 3 a 6 meses (ver flujograma) y los objetivos no se han conseguido todavía (menos del 5% por debajo de la línea de base), la farmacoterapia es un complemento para la intervención de estilo de vida integral, ya que ayuda a aumentar la adherencia al programa, mejorando así la pérdida de peso y la salud^{183,193,230,242,244}.

Teniendo en cuenta a los medicamentos aprobados por la FDA, se deben considerar como medicamentos de primera elección los que tienen menos efectos adversos. Esto incluye al orlistat y a la lorcaserina primero y a la liraglutida y fentermina / topiramato como alternativas potenciales. Si la pérdida de peso no alcanza el 5% o más en seis meses con uno de estos fármacos, se deben suspender y hacer otro intento si se cree necesario con otro medicamento. Los medicamentos aprobados para el tratamiento de la obesidad a largo plazo, cuando se usan junto a la intervención del estilo de vida, conducen a una mayor pérdida de peso media y a una mayor probabilidad de lograr en 1 año, una pérdida clínicamente significativa con respecto al placebo. Es prudente suspender el tratamiento farmacológico en pacientes que no responden adecuadamente (pérdida de peso mayor al 5%) cuando hay pocas expectativas de un beneficio a largo plazo, ya que se reducen los riesgos de los efectos adversos y sus costos²³¹.

7.5.3.- Medidas quirúrgicas.

- **Balón intragástrico**

El balón intragástrico consiste en la implantación por vía endoscópica de un balón de silicona relleno con 500-700 ml de suero fisiológico y un colorante (azul de metileno). El balón suele mantenerse por un espacio de 6-7 meses produciendo en el paciente una



disminución de la ingesta oral y una sensación de plenitud precoz por la distensión gástrica que ocasiona. La pérdida de peso ocasionada por el balón ronda los 15-20kg de media durante el tiempo que está colocado. En la mayoría de los casos, tras la retirada del mismo se objetiva reganancia ponderal de todo el peso perdido. Aunque en principio no existe limitación para la recolocación del mismo, se recomienda un mínimo de 3 a 6 meses para la implantación de un segundo dispositivo. La pérdida de peso con la colocación de otros dispositivos no consigue añadir una pérdida de peso significativa adicional al primer balón, sino que el objetivo es el mantenimiento de peso a más largo plazo. El balón intragástrico no es el tratamiento de la obesidad y debe considerarse sólo un tratamiento de transición hacia otro tipo de tratamiento, normalmente quirúrgico, y nunca como una alternativa al tratamiento médico, puesto que tras la retirada del mismo, sin otras medidas terapéuticas intensificadas (dietas de muy bajo contenido energético, fármacos) la recuperación del peso es la norma. La reducción de peso en sujetos con obesidad severa o aquellos con mayor riesgo quirúrgico, hace posible que estos pacientes puedan teóricamente beneficiarse de la colocación de un balón intragástrico previo a una cirugía bariátrica programada²⁴⁵.

- **Otros procedimientos.**

La estimulación gástrica implantable (marcapasos gástrico) y la manga endoluminal, son procedimientos que forman parte en la actualidad de protocolos clínicos de investigación, cuyos resultados en relación al peso son inferiores a los obtenidos con cualquier procedimiento quirúrgico y que de momento no pueden considerarse una opción más del tratamiento de la obesidad hasta que no finalice su periodo clínico de observación.

- **Cirugía bariátrica.**

La cirugía de la obesidad es una opción terapéutica para un limitado número de casos con edad inferior a 65 años con obesidad mórbida ($IMC > 40$) o bien con $IMC > 35$ y comorbilidad importante, en los que han fracasado todas las medidas terapéuticas, a pesar de su intensificación. (Tabla 29)¹⁴⁸.

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA LA CIRUGÍA BARIÁTRICA
1. Edad entre 10 y 65 años
2. $IMC \geq 40$ o ≤ 35 con otros FRCV
3. Fracaso de todas las medidas terapéuticas
4. Ausencia de sicopatología que la contraindique
5. Ausencia de abuso de alcohol o drogas
6. Estado cardiopulmonar óptimo
7. Complicaciones graves de la obesidad
8. Las mujeres deberán evitar el embarazo (primer año)
9. Consentimiento del paciente
10. Compromiso de seguimiento de por vida del plan dietético

Tabla 29. CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA LA CIRUGÍA BARIÁTRICA. Tabla modificada¹⁴⁸

Existen diversos procedimientos quirúrgicos, técnicas restrictivas (exclusión o disminución del volumen gástrico) o mediante técnicas malaabsortivas (bypass). La mortalidad de la cirugía es del 0.1% en las técnicas restrictivas y del 0.5% en el bypass²⁴⁶. Un metaanálisis concluye que la reducción media del peso es del 62%; en el 86% de los casos con diabetes pudieron ser controlados sin fármacos y en otro 10% mejoró el control glucémico. La dislipidemia en un 70% y la HTA en un 61% alcanzaron cifras objetivo. El síndrome de apnea del sueño fue resuelto en el 85% de los casos. La indicación, en cualquier caso, debe sopesarse cuidadosamente y requiere una valoración multidisciplinaria (médica, siquiátrica, y anestésica) del candidato y un estricto control dietético, clínico y psicológico, especialmente durante el año posintervención. (Figura 16)²⁴⁵.

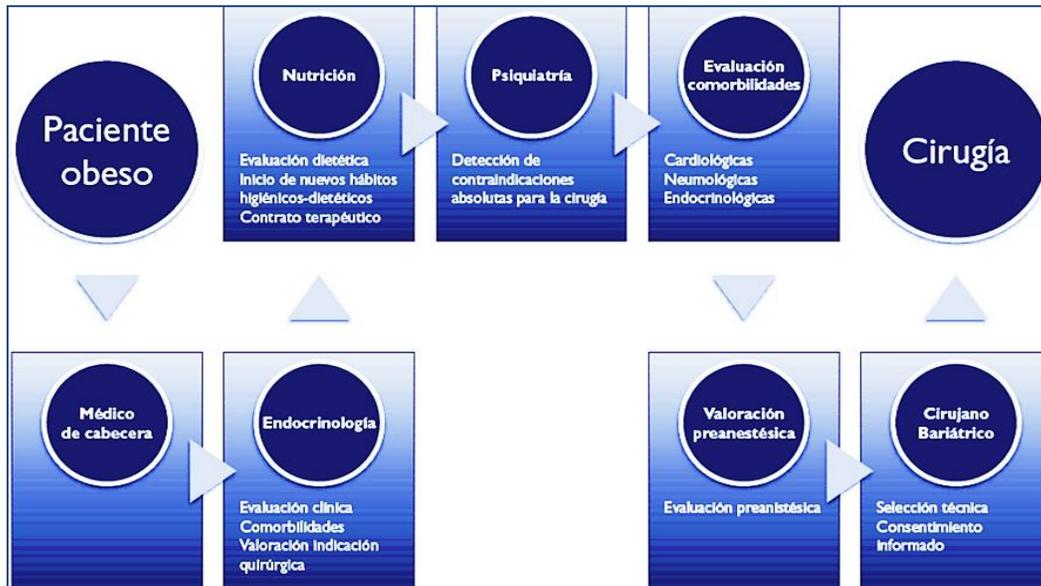


Figura 16. CIRCUITO ASISTENCIAL DEL PACIENTE CON OBESIDAD SEVERA.
FUENTE: Guía Clínica para el tratamiento de la Obesidad Severa. Grupo de estudio para el tratamiento de la Obesidad Severa (Gestos)²⁴⁵



B.- ENFERMEDAD POR HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICA.

1.- Consideraciones generales.

La enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA) es un término clínico patológico que hace referencia a la presencia de una disfunción hepática por acumulación de grasa en el hígado en personas que consumen menos de 20 g de alcohol por día según algunos autores²⁴⁷ y según otros, menos de 20 gr/día para mujeres y menos de 30 gr/día para hombres²⁴⁸ y en quienes se han descartado otras causas de hepatopatía, que puede progresar a cirrosis siendo una importante causa de cirrosis criptogénica²⁴⁹. Esta enfermedad se subdivide en dos entidades: el Hígado Graso No Alcohólico (HGNA o NAFLD por sus siglas en inglés) y la Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA o NASH por sus siglas en inglés). La primera de ellas, es una afección definida por una acumulación excesiva de grasa en forma de triglicéridos en el hígado (esteatosis hepática) que histológicamente es > 5% de los hepatocitos, pero sin evidencia de inflamación, y la segunda es la esteatosis hepática asociada a inflamación en el tejido hepático, (esteatohepatitis) que, histológicamente es indistinguible de la esteatohepatitis alcohólica (EHA)²⁵⁰ Su historia natural no está claramente definida pero su progresión a cirrosis y al estadio hepático terminal está bien reconocida en algunos pacientes. Generalmente evoluciona como una esteatosis simple, pero si a la grasa se le une inflamación y fibrosis, se origina esteatohepatitis con el riesgo de que pueda degenerar en cirrosis y en hepatocarcinoma¹⁴⁸. Existen referencias científicas que argumentan que los componentes histológicos clave de EHGNA son esteatosis, la balonización hepatocelular, e inflamación lobular y que la fibrosis no es parte de la definición histológica de EHGNA. Sin embargo,



el grado de fibrosis observable en la biopsia hepática (estadío) sirve para predecir el pronóstico, lo que no sucede con el grado de inflamación y necrosis reveladas en la biopsia hepática (grado)²⁵⁰.

2.- Epidemiología.

En las últimas dos décadas ha ido quedando cada vez más claro que la HGNA y la EHNA son actualmente la causa más frecuente de enfermedad hepática en los países occidentales. La prevalencia de HGNA se ha duplicado en los últimos 20 años, al tanto que la de otras enfermedades hepáticas crónicas se ha mantenido estable o inclusive ha disminuido. La información más reciente confirma que HGNA y EHNA tienen la misma importancia en Medio Oriente, Lejano Oriente, África, el Caribe y América Latina. Su distribución es universal y está íntimamente vinculada a la diabetes y la obesidad, dos patologías que han alcanzado proporciones epidémicas importantes²⁵⁰ como se ha descrito en capítulos anteriores.

La prevalencia de la EHGNA en la población general no se conoce con exactitud, fundamentalmente debido a que no se dispone de marcadores diagnósticos no invasivos que sean sensibles y específicos de esta enfermedad hepática²⁵¹ y a que los estudios realizados hasta el momento son bastante heterogéneos ya que las definiciones de las poblaciones estudiadas son distintas y los métodos de diagnósticos utilizados también²⁵⁰. A continuación la tabla 30 muestra la prevalencia de HGNA y EHNA en distintas poblaciones estudiadas en algunas áreas geográficas y la prevalencia de EHNA en poblaciones con HGNA.

REGION	POBLACION ESTUDIADA	PREVALENCIA DE HGNA (%)
EE.UU	P. Pediátrica	13-14
	P. General	27-34
	Obesidad morbida	75-92
	Americanos-europeos	33
	Hispano-americanos	45
	Afro-americanos	24
EUROPA	P. Pediátrica	2.6-10
	P. General	20-30
PAISES DE OCCIDENTE	P. general	20-40
	Obesidad o diabetes	75
	Obesidad morbida	90-95
A NIVEL MUNDIAL	Obesidad	40-90
MEDIO ORIENTE	P. General	20-30
LEJANO ORIENTE	P. General	15
PAQUISTÁN	P. general	18

POBLACION ESTUDIADA CON HGNA	PREVALENCIA DE EHNA (%)
Donantes de hígado sanos	3-16%
Sin inflamación ni fibrosis	5%
Población general	10-20%
Alto riesgo, obesidad severa	37%
Pctes en centros de cuidados terciarios	40-55%

Tabla 30. PREVALENCIAS ESTIMADAS DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (HGNA) Y ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA (EHNA) SEGÚN LA POBLACIÓN. Tabla modificada. Fuente: Guía de la Organización Mundial de Gastroenterología 2012²⁵⁰



Un estudio reciente de prevalencia de EHGNA en España reportó que el 25.8% (33.4% hombres y 20.3% mujeres) de la población estudiada cumplió criterios de EHGNA, lo cual está acorde con la prevalencia de los países occidentales (20-30%)²⁵².

Algunos datos epidemiológicos indican que la prevalencia de la EHGNA en los Estados Unidos es mayor en la población hispana que en la caucásica y en la afroamericana²⁵³. Este hecho, unido a la observación de que mutaciones puntuales (polimorfismos) de determinados genes, como el de la adiponutrina²⁵⁴ o de la apolipoproteína C38, aumentan el riesgo de EHGNA, sugiere que existen factores genéticos que predisponen a padecer esta enfermedad hepática. Tradicionalmente se ha considerado que la EHGNA es más frecuente en mujeres, pero estudios recientes indican que la esteatohepatitis concretamente es más prevalente en hombres²⁵⁵. Sin embargo, parece ser que las mujeres tienen mayor riesgo de progresión a estadios avanzados de la enfermedad²⁵⁶. La EHGNA se presenta en niños como en adultos y la prevalencia aumenta con la edad. Los niños son generalmente diagnosticados alrededor de los 12 años de edad, mientras que los adultos típicamente entre los cuarenta y cincuenta años de edad. Distintos estudios epidemiológicos han encontrado signos ecográficos y analíticos de EHGNA en el 3% de la población pediátrica general, llegando al 53% en los niños obesos²⁵¹. Los casos de esteatohepatitis con fibrosis avanzada y cirrosis son raros en adultos jóvenes, mientras que son más frecuentes entre la 6ª y 8ª décadas de la vida²⁵⁵.

La información disponible sobre la incidencia de la EHGNA es escasa, aunque en un estudio longitudinal prospectivo realizado en una población italiana se comprobó que la incidencia de hígado graso era de 18,5 casos por 1.000 personas y por año²⁵⁷



La esteatosis simple está asociada con un bajo riesgo relativo de progresión a cirrosis^{258, 259}. No está claro si los pacientes con esteatosis simple tienen un aumento de mortalidad en comparación con la población en general,^{260,261} sin embargo la progresión de esta condición a EHNA aumenta drásticamente el riesgo de cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular (CHC). Aproximadamente el 7% de los pacientes con EHNA progresarán a cirrosis en los 3 años siguientes a su inicio^{258, 262}.

2.1.- Prevalencia y factores de riesgo.

El desarrollo de la EHGNA se asocia con sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipemia y síndrome metabólico²⁶³. La obesidad es la primera entidad relacionada con la EHGNA. Numerosos estudios epidemiológicos han observado que la prevalencia de la EHGNA, tanto de la esteatosis simple como de la esteatohepatitis, aumenta de manera directamente proporcional al índice de masa corporal (IMC), con cifras del 15% y del 3%, respectivamente, en personas no obesas; del 65% y del 20%, respectivamente, en personas obesas y llegando hasta el 85% y el 40%, respectivamente, en pacientes con obesidad mórbida²⁶⁴. Un hecho destacable es que esta estrecha asociación epidemiológica aparece más con la obesidad visceral o abdominal que con el IMC²⁵⁷. La revisión detallada de los grandes estudios epidemiológicos poblacionales nos indica que la obesidad aumenta en 2 o 3 veces el riesgo de tener concentraciones séricas elevadas de enzimas hepáticas, mientras que el riesgo de esteatosis ecográfica aumenta 3 veces en las personas con sobrepeso y hasta 15 veces en presencia de obesidad²⁶⁵. La prevalencia de EHGNA en la población obesa está entre el 75% y 100%²⁶⁶.



La diabetes mellitus tipo 2 es la segunda entidad que se asocia con mayor frecuencia con la EHGNA, alcanzando cifras de prevalencia de hasta el 70% en la población diabética²⁶⁷ La dislipemia, fundamentalmente en forma de hipertrigliceridemia o bajas concentraciones séricas de colesterol HDL, es otra alteración metabólica que se observa en la mayoría de los casos de EHGNA. Un aspecto relevante es que, incluso en ausencia de obesidad y de diabetes, los pacientes con EHGNA tienen una elevada prevalencia/incidencia de síndrome metabólico, hasta el punto que algunos autores sugieren que la EHGNA no es una consecuencia sino más bien un desencadenante del mismo²⁶⁸ e inclusive otros autores, actualmente, la consideran como un componente del síndrome metabólico por la cercana relación entre EHGNA y obesidad, diabetes y dislipidemia²⁶⁹. En un estudio reciente realizado en España de la relación del síndrome metabólico con EHGNA, se encontró que el síndrome metabólico es uno de los factores independientes asociados con esta enfermedad²⁷⁰. El incremento que se está produciendo en la prevalencia de la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, tanto en la población adulta como en la infantil, indican que la EHNA se tornará en un problema hepático cada vez más común, tanto en los países ricos como en los pobres, aumentando la carga mundial de las hepatopatías y afectando la salud pública y los costos de la atención sanitaria a nivel mundial. Se estima que HGNA/EHNA han de aumentar un 26% los costos médicos directos e indirectos en un quinquenio²⁵⁰. La cirrosis secundaria a EHNA cada vez necesita con mayor frecuencia ser tratada con trasplante hepático. La morbilidad y la mortalidad por causa hepática están muy aumentadas en los pacientes con EHNA pero es aún mayor cuando se realciona con alguna patología cardiovascular (Tabla 31).

POBLACION	HEPÁTICA(%)	CARDIACA (%)
GENERAL	0.2	7.5
HGNA	0	8.6
EHNA	1.6-6.8	12.6-36

Tabla 31. MORTALIDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO/ESTEATOSIS NO ALCOHÓLICA (HGNA/EHNA) ²⁵⁰

Otros factores de riesgo que se han asociado con la EHNA, son la colecistectomía,²⁷¹ el síndrome de ovario poliquístico, el hipotiroidismo, la apnea obstructiva del sueño, el hipopituitarismo y el hipogonadismo, factores farmacológicos, etc²⁷². (Tabla 32)

TRASTORNOS METABÓLICOS	FÁRMACOS	PROCEDIMIENTOS	
		QUIRÚRGICOS	OTROS
Obesidad	Amiodarona Corticoides Estrógenos	Resección extensa del intestino delgado	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Diabetes mellitus tipo 2	Sintéticos	Gastroplastia por obesidad mórbida	Síndrome del ovario poliquístico
Dislipemia	Tamoxifeno	Colecistectomía	Síndrome del aceite tóxico
Síndrome metabólico	Diltiazem		Enfermedades metabólicas hereditarias
Hipotiroidismo	Metotrexate		
Hipopituitarismo	Antiinflamatorios		

Tabla 32. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS RELACIONADOS CON EHNA. Fuente modificada: García Monzón, C. Enfermedad hepática grasa no alcohólica. ²⁷³



3. Etiopatogenia.

La etiopatogenia de la EHGNA no se ha dilucidado completamente. El hallazgo patológico clave en esta enfermedad es la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. Este depósito es consecuencia del desequilibrio entre la adquisición de triglicéridos y su eliminación^{274, 455}. Los triglicéridos son lípidos neutros que se componen de un glicerol y 3 cadenas de ácidos grasos de cadena larga. El hígado tiene un papel central en el metabolismo de los lípidos captando los ácidos grasos (AG) circulantes que proceden fundamentalmente del tejido adiposo, de la absorción intestinal de la grasa de la dieta y pueden además ser sintetizados de “novo” por los hepatocitos (lipogénesis). Una vez en el hígado, los AG tienen dos destinos fundamentales: incorporarse a las vías de oxidación intracelular para generar adenosina trifosfato (ATP) o esterificarse para convertirse en triglicéridos y así ser secretados a la sangre formando lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Es decir, que aquellos procesos que aumenten el flujo y la captación hepática de AG y/o alteren su metabolismo (síntesis, oxidación o esterificación) y posterior secreción, pueden producir una acumulación de grasa en el hígado²⁷⁵. Un estudio mostró que el 59% de la grasa hepática se deriva de los AGL provenientes principalmente de la lipólisis, el 26% de la lipogénesis y el 15% de la dieta²⁷⁶. Se han planteado distintas teorías para explicar la etiopatogenia de la EHGNA. (Figura 17)

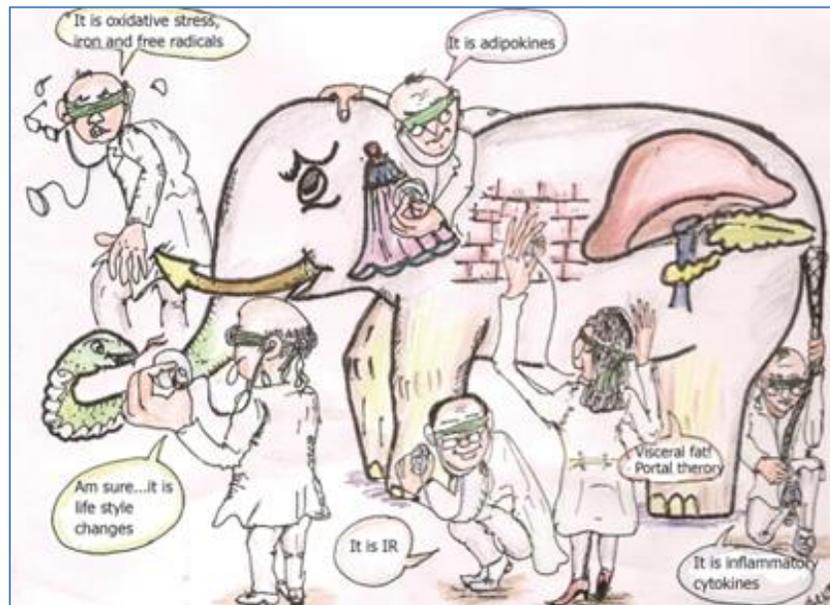


Figura17. TEORIAS DE LA ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EHGNA)

Fuente: Girija Sanal, M. The blind men 'see' the elephant-the many faces of fatty liver disease. World J Gastroenterol 2008; 14; 14(6): 831-844²⁷⁷.

Entre las que han tenido mayor impacto y sigue estando prevalente desde 1998 hasta el día de hoy, es la teoría del “doble impacto”, creada por Day y James^{278,248} (Figura 18). Esta teoría, establece que el primer impacto, dado por la resistencia periférica a la insulina, ocasionaría el depósito de ácidos grasos y triglicéridos en el hígado, etapa inicial o esteatosis simple. Sin embargo, el grupo del Dr. Day ha actualizado su propio modelo y ha sugerido que “ la esteatosis puede ser una respuesta de adaptación temprana al estrés de los hepatocitos, a través del cual los ácidos grasos libres lipotóxicos son divididos en almacenes de triglicéridos relativamente estables”²⁷⁹. Esta teoría la apoyan, otros expertos en este tema²⁸⁰. Ultimamente hay estudios que afirman que este “primer impacto” también resulta de la interacción de diversos factores, como la resistencia hepática a la leptina o la reducción de niveles de adiponectina, por lo que sería más correcto hablar de “múltiples impactos”, con predominio de uno u otro según los pacientes²⁸¹. El acúmulo de grasa

hepático daría lugar al segundo impacto, caracterizado por el estrés oxidativo crónico y acúmulo de citoquinas (básicamente el factor de necrosis tumoral alfa). Esto permitiría una exacerbación de la resistencia a la insulina, lo que provocaría mayor estrés oxidativo y disfunción orgánica, estableciendo vías que facilitarían la apoptosis y los mecanismos proinflamatorios, los que ocasionarían la esteatohepatitis²⁸². Sin embargo en los últimos años, gracias al incremento del conocimiento sobre los metabolitos derivados de los ácidos grasos se ha propuesto la “teoría de la lipotoxicidad”, como la causa principal para que se de el segundo impacto. Diehl, en otra teoría, plantea la existencia de un tercer impacto o fibrogénesis, a punto de partida de la activación y perpetuación de las células estrelladas hepáticas que conduciría a la cirrosis hepática. Una potencial y eventual carcinogénesis conformaría el cuarto impacto que desembocaría en un carcinoma hepatocelular²⁸².

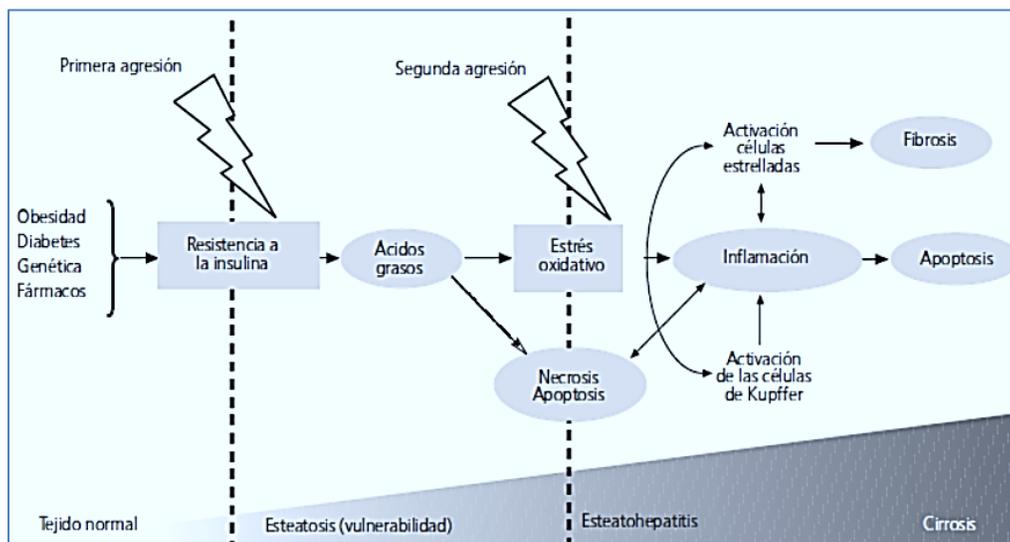


Figura 18. TEORÍA DEL “DOBLE IMPACTO”.

FUENTE: Buqué, X. Aspichueta, P. Ochoa, B. Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad²⁸³.



En diferentes estudios se exponen otros factores implicados en la patogenia de la EHGNA tales como los genéticos, las adipoquinas, la grasa visceral,²⁸⁴ el hierro hepático, las deficiencias antioxidantes y las bacterias intestinales. Es así como hoy en día la EHGNA es vista “como una combinación de efectos de diferentes mecanismos bioquímicos e inmunológicos de lesión hepática, más que como el resultado del paradigma secuencial de ‘dos impactos’”²⁷⁹. A continuación se expondrán los factores anteriormente nombrados relacionados con la etiopatogénesis de la EHGNA.

3.1. Factores genéticos.

Existen en la actualidad varios informes de datos que apoyan el papel de la genética en la patogénesis de la EHNA. Numerosos estudios de genes candidatos aplicando la teoría de los múltiples impactos, han analizado los efectos de dichos genes sobre la presencia y progresión de la EHGNA. Así como la teoría de los múltiples impactos, en relación con los genes se ha sintetizado en los siguientes mecanismos que no se excluyen mutuamente: los genes implicados en la señalización de la insulina (resistencia a la insulina), genes implicados en el metabolismo de los lípidos hepáticos, (síntesis, el almacenamiento, la exportación, la oxidación), y finalmente, los genes implicados en el estrés oxidativo y la inflamación (y por lo tanto, más probable que participen en la progresión a cirrosis)²⁸⁵. En relación con los genes implicados en la señalización de la insulina se ha encontrado por ejemplo que la variante rs6923761 del receptor de GLP-1 se relaciona con mejoría de parámetros antropométricos, descenso de los niveles de insulina y del HOMA en respuesta a una dieta hipocalórica en pacientes obesos²⁸⁶ se ha visto también una asociación entre los parámetros metabólicos y el alelo mutante (A) del polimorfismo rs6923761 del receptor de



GLP- 1 en pacientes con obesidad mórbida. Los niveles de triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina son más elevados en los sujetos portadores del alelo A²⁸⁷. Del mismo modo, el estudio de esta misma variante reveló una asociación con una disminución de los parámetros metabólicos y de riesgo cardiovascular en mujeres obesas con el alelo A²⁸⁸. En otro de los estudios se encontró que los sujetos con el genotipo C385C de la enzima amido hidrolasa del ácido graso mostraban una mejoría en los niveles de insulina y el índice HOMA-IR tras una dieta hipocalórica rica en grasas poliinsaturadas, después de perder peso durante 3 meses²⁸⁹. Por otro lado, se observó que los portadores del alelo Thr54 del gen de la proteína 2 ligadora de ácidos grasos, no presentaban descenso en los niveles de insulina, leptina, ni HOMA-IR –todos los pacientes del estudio eran obesos-²⁹⁰. Se estudió también la influencia del polimorfismo Trp64Arg del receptor adrenérgico beta-3 en los parámetros antropométricos y resistencia a la insulina en sujetos obesos sometidos a dos dietas hipocalóricas, encontrando que el efecto metabólico y sobre la resistencia a la insulina fue más beneficioso (perdiendo peso con las dos dietas) en los sujetos con la variante mutante en estado homocigoto del receptor adrenérgico beta-3²⁹¹.

También se ha observado una relación del polimorfismo Lys656Asn del receptor de la leptina con la resistencia a la insulina y los niveles de glucosa²⁹², así como la influencia del polimorfismo G1359A del gen del receptor canabinoide con la resistencia a la insulina y adipocinas²⁹³ y el efecto de la interacción del polimorfismo 55CT del gen UCP3 con el polimorfismo Trp64Arg del gen del receptor beta3 adrenérgico sobre la resistencia a la insulina²⁹⁴. Además, las alteraciones en la actividad transcripcional del receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ 1 α coactivador (PPAR γ C1A) se correlacionan con el



fenotipo de resistencia a la insulina y la presencia de hígado graso no alcohólico²⁹⁵. En adultos y niños, un polimorfismo del nucleótido en el receptor PPAR γ C1A se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar hígado graso no alcohólico^{296, 297}. En cuanto a los relacionados con la señalización de la inflamación un estudio demostró que el polimorfismo IL-6 está asociado con EHGNA y los marcadores de resistencia a la insulina y la inflamación²⁹⁸. La variante mutante del gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) también ha mostrado relación con una mejor respuesta metabólica a la dieta en sujetos obesos²⁹⁹. Dentro del grupo de los genes relacionados con el metabolismo de los lípidos se ha encontrado que el polimorfismo genético formado por la apoE y la proteína de transferencia de los triglicéridos microsomales (MTTP) que da como resultado el descenso de la liberación de lípidos, se ha asociado con el desarrollo de la esteatosis hepática^{300,301}. Se ha encontrado también una asociación con ciertos polimorfismos en el gen que codifica a la apolipoproteína C3 que inhibe la hidrólisis de triglicéridos de la VLDL y quilomicrones por la lipasa lipoproteica produciendo hipertrigliceridemia³⁰². En un tercer estudio se encontró un polimorfismo en un gen que codifica a la proteína expresada en el tejido adiposo, llamado PNPLA3 (dominio de la fosfolipasa-patatina 3; polimorfismo rs738409) conocido también como adiponutrina. Este gen participa en el metabolismo de triglicéridos³⁰³ y se ha asociado con esteatosis grave, presencia de HGNA y fibrosis^{303, 304}. Está altamente expresado en el tejido adiposo y el hígado y lo regula la insulina a través de una cascada de señalización que incluye LXR y SREBP-1c²⁷⁴ y por lo tanto, está aumentado con la ingesta en estudios con animales³⁰⁵. Esta mutación es con diferencia, la señal genética más fuerte obtenida hasta la fecha y ha mostrado un incremento de



probabilidad de presentar hígado graso del 3,26 en el reporte original³⁰⁶. Además el gen PNPLA3 también podría ser responsable de la diferencia en la prevalencia de la enfermedad de hígado graso entre los grupos étnicos y muestra una fuerte asociación también con la fibrosis hepática. Desde el descubrimiento de la asociación entre la mutación PNPLA3, esteatosis y esteatohepatitis, varios polimorfismos de un solo nucleótido se han asociado con EHNA. Sin embargo, a pesar de estas asociaciones individuales, los mecanismos biológicos que distinguen los resultados clínicos alternativos o progresión de la enfermedad son en gran parte desconocidos. Otro polimorfismo recientemente relacionado con el desarrollo y pronóstico de la EGHNA es el TM6SF2 (glutamate to lysine amino acid substitution at residue 167 in transmembrane 6 superfamily member 2); el alelo T de este gen se ha asociado con el desarrollo de la EHGNA su progresión a fibrosis y cirrosis y también a la alteración del metabolismo del colesterol³⁰⁷.

Se sabe que la síntesis hepática de AG está estrechamente regulada por una serie de moléculas mediadoras, como los receptores de los ligandos activadores de la proliferación peroxisomal (PPAR), el receptor X del hígado (LXR) y la proteincinasa activada por AMP³⁰⁸. La importancia del PPAR γ en la patogenia de la esteatosis hepática se puso de manifiesto cuando se demostró que la delección del gen de PPAR γ en el hígado de ratones se acompañaba de una franca mejoría de la esteatosis³⁰⁹. Recientemente, se ha demostrado que el LXR, un factor de transcripción de genes lipogénicos como PPAR γ , está sobreexpresado en el hígado de pacientes con HGNA³¹⁰, lo que apunta a su participación activa en la patogenia de la esteatosis.



3.2. Desarrollo de esteatosis hepática.

La combinación de factores genéticos (como se ha mencionado anteriormente) y adquiridos contribuye a esta primera etapa de esteatosis hepática o hígado graso no alcohólico (EH o HGNA) (primer impacto según la teoría de Day y colaboradores), a través de un acúmulo de exceso de triglicéridos en el hígado que ocurre como consecuencia de un incremento de la circulación de ácidos grasos libres y las posteriores interacciones de colecciones celulares entre el músculo esquelético, tejido adiposo e hígado. Este acúmulo de ácidos grasos libres y triglicéridos en el hígado es el resultado de varios procesos³¹¹.

3.2.1. Resistencia a la insulina.

Actualmente se considera que la resistencia a la insulina (RI), constituye el factor fisiopatológico individual más importante en el desarrollo de la esteatosis^{312, 313} y potencialmente de la esteatohepatitis^{313,314}. El mayor o menor grado de RI estará en correlación con el grado más o menos avanzado de EHGNA^{315,316}. La obesidad y la diabetes tipo 2, son condiciones que se asocian con RI periférica y se observan frecuentemente en pacientes con EHGNA.

La disminución en la capacidad celular de responder a la acción de la insulina (resistencia a la insulina) produce una hiperinsulinemia compensatoria. Varios estudios han demostrado que como consecuencia de esta hiperinsulinemia, la RI se traduce en importantes cambios en el metabolismo lipídico: -En el tejido adiposo se produce una activación sostenida de la



lipasa sensible a hormonas produciendo aumento de la lipólisis periférica con el consecuente incremento circulante de los ácidos grasos libres (AGL)^{317,318} y aumento de su llegada al hígado³¹⁵. -En el músculo esquelético disminuye la absorción de la glucosa. -En el hepatocito, la hiperinsulinemia aumenta la glucogenosíntesis, aumenta la captación de los AGL, altera el transporte de los triglicéridos como VLDL, inhibe su betaoxidación³¹⁹ y hay un aumento de la síntesis hepática (de novo) de AGL como consecuencias de la activación provocada por diferentes factores de transcripción, la proteína de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP-1c) y de la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos ChREBP³²⁰. En cuanto a la inhibición de la betaoxidación secundaria a la hiperinsulinemia resultante de la RI, se produce por la activación mediada por SREBP-1c, de la isoforma 2 de la acetil-CoA carboxilasa, que produce malonil-CoA en la membrana mitocondrial³²¹. Además, el hiperinsulinismo asociado a la RI provoca un descenso de la síntesis de apolipoproteína B-100, un componente de VLDL, lo cual disminuye el transporte de triglicéridos fuera de la célula y favorece su acúmulo en el hígado^{322, 323}. Se ha propuesto que el depósito de ácidos grasos libres en músculo e hígado, permite una sobreexpresión de la enzima lipoproteína lipasa (hidroliza los triglicéridos formando glicerol y ácidos grasos libres) en ambos órganos³²⁴. Estas alteraciones en el metabolismo de las grasas son la base de la aparición de la esteatosis hepática³²⁵.



3.2.2.- Adipocitoquinas.

Pueden contribuir al desarrollo de la RI como se enunció en capítulos anteriores. A continuación se expondrán las que tienen mayor relación con la esteatosis hepática.

- Leptina.

Su papel en la patogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica es controvertido. Existen estudios que han encontrado que en los pacientes con EHGNA, las concentraciones séricas de leptina están elevadas y que se relacionan con el grado de esteatosis ²⁹². Sin embargo no se correlaciona con el grado de fibrosis ni parece mejorar ni revertir el problema, por lo que se ha llegado a proponer la teoría de resistencia a leptina que está asociada a obesidad, a resistencia a la insulina y niveles de glucosa elevados en pacientes con EHGNA ^{281,292}. Aunque existen otros estudios que afirman que la leptina puede contribuir al desarrollo de fibrosis en la EHNA como se verá más adelante.

- Adiponectina.

Se han identificado dos receptores para adiponectina: tipo I en el musculoesquelético y tipo II en el hígado cuya disminución se ha asociado a un mayor grado de esteatosis en sujetos con niveles de adiponectina similares, aunque se encuentra una mayor expresión de sus receptores con la progresión de EHGNA ³²⁶. En un estudio realizado en ratones ob/ob obesos no alcohólicos, se demostró mejoras significativas en la esteatosis hepática, hepatomegalia y de transaminasas, tras la administración de adiponectina ³⁴⁹.



3.3.- Progresión a esteatohepatitis no alcohólica.

En la mayoría de los pacientes con EHGNA, la esteatosis no progresa y solo el 25 % de los sujetos evolucionan a una segunda etapa (segundo impacto) caracterizada por inflamación y degeneración hepatocelular. Muchos trabajos, principalmente en animales, han hecho un esfuerzo para descubrir los mecanismos de la progresión desde un estado de HGNA a un estado de EHNA. Ahora está claro que también múltiples factores genéticos y ambientales participan en este proceso. Muchos de los factores implicados en la evolución de la esteatohepatitis alcohólica están asociados con la EHNA.

3.3.1.- Estrés oxidativo.

Los pacientes con esteatohepatitis tienen daño en la ultraestructura de las mitocondrias que no tienen aquellos con esteatosis simple o los sujetos normales. La resistencia a la insulina y los altos niveles de leptina permiten la entrada de los ácidos grasos libres a la mitocondria hepática como consecuencia de la previa inhibición de su oxidación³²⁷. Este incremento hepático de los ácidos grasos libres y particularmente la acetilcolina A, puede aumentar la β oxidación extra y preferentemente la intramitocondrial, mediada por el PPAR- α , incrementando así la producción de radicales libres de oxígeno (RLO) que actúan sobre los ácidos grasos de las membranas celulares causando peroxidación lipídica. Además, el aumento de los ácidos grasos libres incrementa la expresión de los citocromos CYP4A y CYP2E1, los cuales al mismo tiempo aumentan la producción de RLO y la peroxidación lipídica^{328, 329,330}. Los RLO inducen la síntesis de citoquinas proinflamatorias por las células de Kupffer y los hepatocitos, tales como: a) El TNF α , que activa la vía de las caspasas y conlleva a la apoptosis de los hepatocitos; b) Factor de crecimiento transformante beta-1



(TGF- β 1), que activa la síntesis de colágeno por las células estrelladas; c) Ligandos Fas que ocasionan “muertes fratricidas” en los hepatocitos adyacentes; y d) Interleuquina 8 (IL-8), potente quimiotáctico de neutrófilos. Los productos finales de la peroxidación lipídica, el 4-hidroxinonenal (HNE) y el malonildialdehído (MDA), también están implicados en la génesis de lesiones hepáticas por toxicidad directa, pueden intervenir en la formación de cuerpos de Mallory e incrementan la síntesis de colágeno por las células estrelladas; además el HNE tiene actividad quimiotáctica de neutrófilos²⁸¹. Es así como se cree que el “segundo impacto” es consecuencia del estrés oxidativo en hepatocitos que se compensa al principio por los mecanismos antioxidantes celulares y que sin embargo luego la peroxidación lipídica y RLO pueden agotar las enzimas antioxidantes como el glutatión, vitamina E, beta-caroteno y vitamina C, haciendo que el hígado sea más susceptible al daño oxidativo^{331, 332}. Los niveles séricos de la xantina oxidasa, un generador de especies reactivas del oxígeno, son más altos en los pacientes con EHNA en comparación con los controles, mientras que los niveles de varias enzimas antioxidantes son más bajos³³³. Además, la inducción de la hemo oxigenasa-1, una enzima de defensa antioxidante, interrumpe la progresión de la esteatohepatitis mediante la inducción de una vía antioxidante y la supresión de citoquinas proinflamatorias³³⁴. Se ha descrito una correlación entre la gravedad de la enfermedad y una mayor expresión de receptores de especies oxidativas³³⁵. La serotonina se ha reconocido como una fuente de especies reactivas del oxígeno en EHNA. El aumento de catabolismo de la serotonina resulta en niveles incrementados de especies oxidativas reactivas y necroinflamación en un modelo animal de EHNA³³⁶. Son por lo tanto el incremento de estos dos procesos, los que inducen un daño en

las membranas plasmáticas, organelas intracelulares, DNA mitocondrial y la cadena respiratoria mitocondrial³³⁷. Esta segunda fase (segundo impacto) explicaría la evolución hacia fenómenos necroinflamatorios, fibrosis y cirrosis hepática (Figura 19)

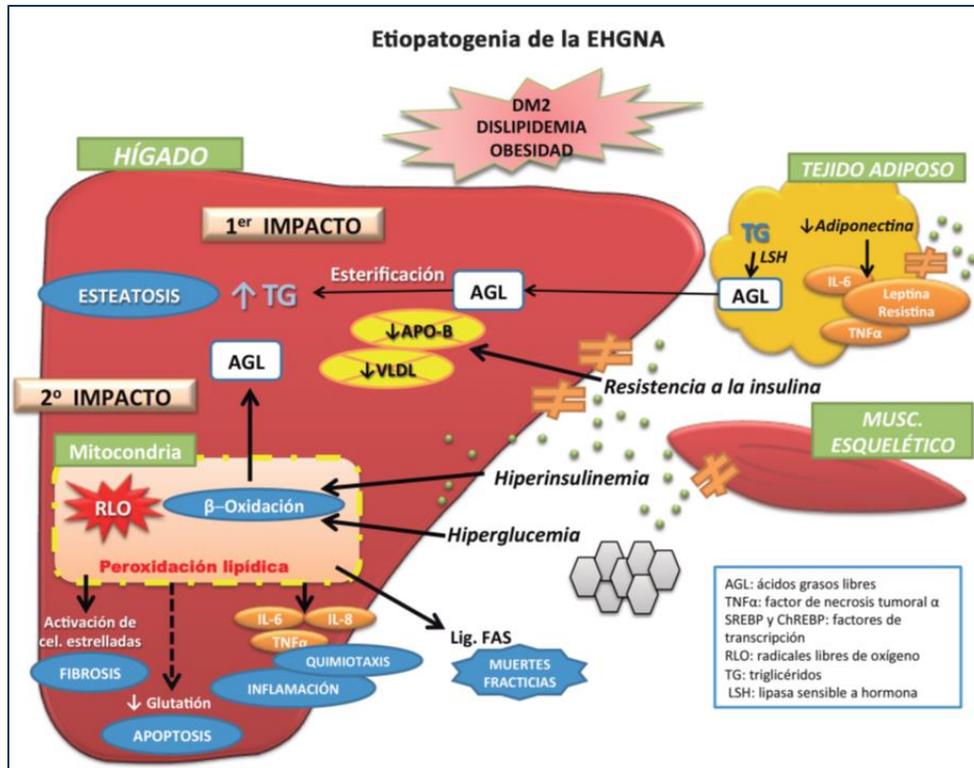


Figura 19. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EHGNA). DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. Fuente: Martín Domínguez V, et al. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico²⁸¹

3.3.2.-Tejido adiposo blanco visceral y citoquinas proinflamatorias.

El incremento de la grasa blanca visceral activa la respuesta inflamatorio solo en el adipocito, sino también a través de la vía portal en el hígado³³⁸. Esto sugiere que la



acumulación lipídica en los hepatocitos o esteatosis podría inducir una respuesta inflamatoria subaguda en el hígado, que es similar a la inflamación en el tejido adiposo que sigue a la acumulación lipídica en el adipocito. Las moléculas proinflamatorias producidas en la grasa abdominal a través de la circulación portal podrían ser las responsables del inicio de la inflamación hepática. Además, en el propio hepatocito graso se produce la activación de NF- κ B y un aumento de la expresión de citoquinas, incluidas el TNF- α , el IL-6 y el IL 1 β . Las citoquinas proinflamatorias participan en el desarrollo de la resistencia a la insulina y activan a los macrófagos hepáticos residentes, llamados células de Kupffer. El hígado está densamente poblado por células de Kupffer, que representan aproximadamente el 5% del total de las células. En la obesidad, con el aumento de la adiposidad no aumenta el número de células de Kupffer, sino su activación³³⁸. En el hígado, al igual que en el tejido adiposo, hay distintos tipos de células que participan en la inflamación y en la resistencia a la insulina a nivel local del hepatocito, como son las células inmunes y las células endoteliales³³⁹. Por tanto, los mediadores proinflamatorios y proaterogénicos que son producidos por el tejido adiposo y el hígado, están asociados a las células inmunes y generan una inflamación sistémica que produce resistencia a la insulina en el músculo esquelético y otros tejidos periféricos³⁴⁰.

La grasa visceral también se ha asociado con la inflamación hepática y fibrosis en pacientes con EHNA, independientemente de que tuvieran resistencia a la insulina, un efecto mediado posiblemente por la interleukina-6 (citoquina proinflamatoria)³⁴¹. Se ha encontrado en otro trabajo que el incremento de la expresión de IL-6 intrahepático se correlaciona con la resistencia a la insulina³⁴².



3.3.3.-Teoría de la lipotoxicidad.

En los últimos años, se ha propuesto como candidata para el inicio del “segundo impacto” una teoría patogénica alternativa a la del doble impacto denominada “teoría de la lipotoxicidad”³⁴³ (Figura 20). La acumulación de ácidos grasos no esterificados como también se conocen los AGL, en los hepatocitos, que se produce fundamentalmente por el incremento del flujo y captación de los AGL circulantes, genera metabolitos lipotóxicos que inducen daño hepatocelular que se manifiesta como estrés del retículo endoplásmico, apoptosis, necrosis e inflamación. Se conocen numerosos metabolitos potencialmente tóxicos para el hepatocito, algunos de los cuales se exponen en la figura 20. En un estudio reciente ha identificado la lisofosfatidilcolina (LFC) como un importante mediador de EHNA en ratones. Más concretamente, los autores encontraron unas concentraciones anormalmente elevadas de LFC en el hígado de ratones con EHNA y demostraron que este metabolito inducía apoptosis hepatocitaria tanto *in vitro* como *in vivo*³⁴⁴. Esta teoría plantea que paralelamente al proceso de lipotoxicidad, se sintetizan triglicéridos a partir de los AGL, generando gotas de grasa inertes que contribuyen a disminuir la generación de metabolitos lipotóxicos de los AGL. La mayoría de las especies reactivas de oxígeno que se producen como consecuencia de la oxidación de los AGL son eliminadas por las defensas antioxidantes del hepatocito, por lo que el leve estrés oxidativo resultante no tendría un papel patogénico significativo en la esteatohepatitis. La mayoría de la evidencia científica que sustenta esta teoría proviene de estudios en modelos animales³⁴³. Se están realizando estudios en hepatocitos humanos y en pacientes con HGNA que utilizan técnicas de lipidómica, con objeto de validar si el daño hepático lipotóxico mediado por los metabolitos

de los AGL tiene un papel preponderante en la patogenia de la esteatohepatitis en humanos³⁴⁵.

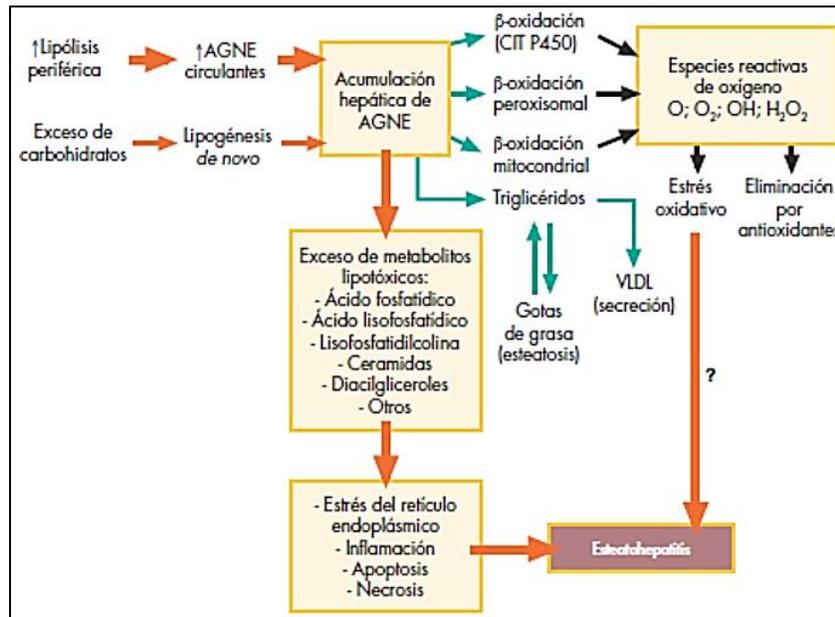


Figura 20. ESQUEMA DEL MODELO PATOGENICO DE LA LIPOTOXICIDAD EN LA ESTEATOHEPATITIS. LAS FLECHAS ROJAS INDICAN LAS VIAS QUE, EN MAYOR MEDIDA, CONDUCEN AL DAÑO LIPOTOXICO. Las flechas verdes representan las vías de eliminación de los ácidos grasos no esterificados (AGNE) o ácidos grasos libres (AGL) que contribuyen a disminuir el potencial lipotóxico. CIT: citocromo. VLDL: lipoproteína de muy baja densidad. Fuente: Miquilena Colina, et al. Obesidad e hígado graso. Obesidad y enfermedad hepática. GH continuada.³⁴⁵

3.3.4.- Adipocitoquinas.

- Leptina

Se ha encontrado un incremento de los niveles séricos de leptina en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y esto ha sugerido que podría ser un factor predictivo, independiente de la intensidad de la esteatosis hepática en los pacientes con esteatohepatitis



no alcohólica³⁴⁶. Se ha observado que la administración de leptina en el Sistema Nervioso Central de ratones con hígado graso corrigió la resistencia a la insulina y el hígado graso, mientras que su administración vía periférica, no lo hizo³⁴⁷. Ello sugiere que la resistencia a la leptina a nivel del SNC podría ser más importante que la resistencia a nivel hepático en la patogénesis de la EHNA.

- Adiponectina y Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

La adiponectina y el TNF α son las adipoquinas más implicadas en la patogenia de la EHNA³⁴⁵. Como se ha mencionado en capítulos anteriores, el papel de la adiponectina está ampliamente descrito por sus efectos antiinflamatorios, antiateroscleróticos, antilipogénicos e hipoglicemiantes, además por su mecanismo protector del desarrollo del hígado graso^{348, 349}. La adiponectina promueve la β -oxidación mitocondrial de los AGL³⁵⁰ y su efecto anti-inflamatorio probablemente se deba a la capacidad que tiene para inhibir la síntesis y la secreción de TNF α por parte de los macrófagos que infiltran el tejido adiposo en la obesidad³⁵¹. El incremento de la síntesis del TNF α por los hepatocitos y las células de Kupffer puede estar causado, en primer lugar por el factor de necrosis-k β mediado por la oxidación de ácidos grasos libres inducido por el estrés oxidativo o en segundo lugar, por una endotoxemia resultado de un sobrecrecimiento bacteriano. El TNF α induce resistencia a la insulina lo cual produce incremento de los ácidos grasos libres, produce cambios en la respiración mitocondrial, induciendo de este modo la formación de radicales libres e induce apoptosis y necrosis de los hepatocitos. Curiosamente, estas dos adipoquinas se regulan mutuamente su actividad biológica. El TNF α inhibe la síntesis y la actividad de



adiponectina y ésta inhibe a su vez la síntesis y la actividad del TNF α . Algunos estudios en modelos animales de EHNA han demostrado que la relación del TNF α alto/adiponectina baja promovía la EHNA en ratones³⁵². La obesidad (principalmente visceral) y el sobrepeso se han asociado a niveles bajos de adiponectina, debido a la inhibición por parte del TNF α . El descenso de adiponectina puede ser la “expresión en el órgano del síndrome metabólico” y de su gravedad^{281, 353}. Otro estudio ha sugerido que el TNF α puede disminuir la expresión de la adiponectina potenciando aún más la resistencia a la insulina³⁵⁴. También se ha comprobado que las concentraciones séricas de adiponectina son significativamente más bajas en los pacientes con EHNA que en aquellos con esteatosis³⁵⁵. La reducción de los niveles circulantes de adiponectina se correlaciona con la severidad de la histología hepática en la EHNA³⁵⁶. Sobre la base de estos hallazgos clínicos y experimentales, tanto en humanos como en ratones, el desequilibrio entre el TNF α y adiponectina parece desempeñar un papel importante en la progresión de esteatosis a esteatohepatitis³⁴⁵.

- Vistafina

Otra posible explicación para el segundo hit es que la visfatina, que es sintetizada por el tejido adiposo actúe como una señal que junto a otras señales proinflamatorias como la IL-6, TNF α y la IL-8 podrían estar relacionadas con la EHGNA. De este modo estudios previos sugieren que la visfatina podría estar co-regulada con la IL-6 a través de feedbacks positivos y negativos³⁵⁷.



3.3.5. Resistencia a la insulina.

Sobre la resistencia a la insulina ya se comentó que puede ser la principal causa de la esteatosis hepática y en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica no obesos y con tolerancia a la glucosa normal, también se ha observado con frecuencia una resistencia a la insulina^{358, 359, 360,361}. A pesar de esta fuerte asociación no todos los pacientes tienen RI lo cual refuerza el concepto de que esta enfermedad tiene más de una causa³⁶².

3.3.6.- Sobrecarga de hierro.

La sobrecarga de hierro puede jugar un papel en la patogenia de la EHNA. Se ha demostrado una asociación entre la sobrecarga de hierro y el síndrome metabólico y enfermedad hepática avanzada^{363, 364, 365, 366,367}. Algunos autores han encontrado una mayor prevalencia de mutaciones del gen de la enfermedad de la hemocromatosis en los pacientes con EHNA con un nivel más alto de hierro hepático y en estados más avanzado de fibrosis,^{368,369} mientras que otros estudios no han sido capaces de identificar el exceso de hierro y su supuesta acción fibrogénica en estos pacientes^{366, 368, 370, 371,372}.

3.3.7.- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

Se ha establecido recientemente una clara relación entre el sobrecrecimiento bacteriano intestinal y el daño hepático durante la EHNA³⁷³. Algunos estudios han encontrado que existe una proliferación bacteriana intestinal significativamente más elevada en pacientes con EHNA en comparación con la de los controles³⁷⁴ y un aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes con hígado graso no alcohólico, posiblemente relacionadas con la



proliferación bacteriana intestinal³⁷⁵. Se cree que hay varios mecanismos por los cuales el sobrecrecimiento bacteriano podría producir lesión hepática: Las bacterias intestinales pueden incrementar el estrés oxidativo hepático por un aumento en la producción endógena de etanol y acetaldehído. Las bacterias del colon y levaduras poseen una enorme capacidad metabólica para generar etanol y acetaldehído y pueden oxidar etanol a altos niveles de acetaldehído, incluso a bajas concentraciones de etanol. El acetaldehído es fácilmente absorbido en el torrente sanguíneo portal y puede iniciar cambios histológicos similares a los observados en EHGNA³⁷⁶. Se han encontrado altas concentraciones de producción endógena de alcohol en los seres humanos³⁷⁷ y en animales con circuitos cerrados intestinales³⁷⁸. Otro mecanismo por el cual el sobrecrecimiento bacteriano puede producir esteatohepatitis se cree que es por la liberación de endotoxinas tales como los lipopolisacáridos (LPS). Tanto el etanol como los LPS estimulan la producción de citoquinas, que son factores mediadores en la patogenia de la EHNA³⁷⁹. Se cree que el sobrecrecimiento bacteriano también puede producir desconjugación de las sales biliares e inactivación de los lipotrópicos hepáticos, como la colina contribuyendo a que se de una lesión hepatocelular³⁶². Por otra parte, se ha observado que al administrar antibióticos (polimixina B, metronidazol) se mejora el daño hepático en esta enfermedad, lo cual apoya el papel patógeno de las bacterias intestinales^{380, 381,382}. Finalmente, la administración de probióticos a los ratones con EHGNA condujo a mejoras en la esteatosis, hepatomegalia y de la actividad del factor nuclear kappa-beta después de cuatro semanas de tratamiento³⁸³.



3.4.- Desarrollo de fibrosis.

Los mecanismos que conducen a la fibrosis hepática en la EHNA son probablemente múltiples. La activación de las células estrelladas hepáticas (CEH) constituye el primer paso del proceso de la fibrogenesis³⁸⁴. Este proceso de activación es iniciado y mantenido por un complejo conjunto de factores, entre los que se incluyen los radicales libres de oxígeno, las citoquinas y otros productos resultantes del daño hepático^{384, 385, 386,387}. En el hígado normal, las CEH se encuentran en un estado latente, sin capacidad para producir los componentes de la matriz extracelular. Cuando el hígado sufre una agresión, estas células se activan, cambian su morfología y función y sintetizan los diversos componentes de la matriz extracelular. En la EHNA humana y experimental se ha mostrado que estas células están activadas y muy aumentadas en número. Se ha visto relacionado con la fibrosis una marcada expresión del factor de crecimiento transformador- β 1 (TGF- β 1) del tejido conectivo, cuya síntesis se ve potenciada por la glucosa y la insulina³⁸⁸. Estudios obtenidos de una cohorte de 264 pacientes con EHGNA indicaron que la resistencia a la insulina constituye el mayor factor de riesgo independiente para el avance a fibrosis³⁷¹. Como anteriormente se mencionó el rol de la leptina en la génesis de la fibrosis hepática se controvertido. Hay estudios que han encontrado que la leptina puede contribuir al desarrollo de fibrosis hepática en EHNA. La leptina induce la defosforilación del substrato 1 del receptor de la insulina, convirtiendo a los hepatocitos en más insulino-resistentes³⁸⁹. Se ha visto también que los niveles en sangre de leptina se correlacionan con el desarrollo de fibrosis en pacientes con hepatitis C crónica³⁹⁰, y que los ratones obesos deficientes en leptina que se han expuestos a una dieta pobre en metionina-colina, no desarrollan fibrosis



hepática. Sin embargo, en un estudio de 88 pacientes con EHGNA no se encontró relación entre los niveles de leptina y el estadio de fibrosis^{362, 391}. En cuanto a la adipopectina hay muchos estudios relacionados con sus efectos antiinflamatorios, protectores y su capacidad de actuar sobre las células estrelladas inhibiendo la fibrogénesis³⁴⁸. Los bajos niveles de adiponectina en suero, se correlacionaron con la fibrosis hepática³⁵³.

4.- Diagnóstico de EHGNA.

4.1.- Consideraciones generales.

El diagnóstico de HGNA/EHNA generalmente se sospecha en sujetos con elevación asintomática de niveles de aminotransferasas, hallazgos radiológicos de hígado graso, y/o inexplicable hepatomegalia persistente. Las pruebas hepáticas de diagnóstico clínico tienen un pobre valor predictivo con respecto al diagnóstico histológico. Los estudios de imagen a pesar de ser de ayuda para determinar la presencia y cantidad de infiltración grasa del hígado, no pueden ser utilizados con precisión para determinar la gravedad del daño hepático. La sospecha clínica de hígado graso no alcohólico y su gravedad sólo puede ser confirmada con una biopsia hepática³⁹².

Varios estudios concluyen que debe sospecharse de EHGNA cuando están presentes los componentes del síndrome metabólico, dado a que en la gran mayoría de los casos, está asociada con resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o diabetes, obesidad central, dislipidemia e hipertensión arterial^{393, 394, 395, 396}. Así mismo existen datos que sugieren que el hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipogonadismo, apnea del sueño y el síndrome de ovario poliquístico independientemente de la obesidad, son factores de riesgo importantes

de EGHNA³⁹⁷ y ante su presencia se debe sospechar de EHGNA como se mencionó en otro capítulo (Tabla 33).

Condiciones con asociación establecida	Condiciones con asociación emergente
<ul style="list-style-type: none">• Síndrome metabólico• Obesidad• DM tipo 2• Dislipidemia• Dislipemia	<ul style="list-style-type: none">• Apnea del sueño• Síndrome de ovario poliquístico• Hipotiroidismo• Hipopituitarismo• Resección pancreático abdominal• Hipogonadismo

Tabla 33. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EHGNA).

Fuente modificada: Chalasani N, et al. The diagnosis and management of NAFLD. Am J Gastroenterol 2012; 107: 811– 826²⁷².

4.2. - Evaluación diagnóstica.

Para realizar la evaluación diagnóstica de EHGNA se puede seguir el siguiente orden con el cual sistemáticamente se irán descartando otras patologías relacionadas con el hígado graso, proceso necesario de desarrollar para llegar a establecer el diagnóstico definitivo de EHGNA (Tabla 34).

4.2 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE EHGNA
4.2.1 EVALUACIÓN CLÍNICA
<ul style="list-style-type: none">• Síntomas• Exploración física y antropométrica• Exclusión de un consumo excesivo de alcohol• Exclusión de otras causas de hígado graso de etiología no alcohólica
4.2.2 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS
<ul style="list-style-type: none">• Pruebas bioquímicas• Índice de hígado graso• Pruebas de imagen
4.2.3 GRADUACIÓN Y ESTATIFICACIÓN
<ul style="list-style-type: none">• Método invasivo:<ul style="list-style-type: none">- Biopsia hepática• Métodos no invasivos:<ul style="list-style-type: none">- Marcadores serológicos- Nuevas técnicas de imagen

Tabla 34. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE EHGNA.

Fuente modificada: Martín Domínguez V, et al. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. Rev Esp Enferm Dig. 2013; 105(7):409-420²⁸¹.

4.2.1.- Evaluación clínica.

- **Síntomas**

Se ha observado en estudios transversales que como en muchos otros tipos de enfermedad hepática crónica, la mayoría de los pacientes (50-75 %) con EHGNA, son asintomáticos en el momento del diagnóstico, considerándola como una enfermedad “silenciosa”. Cuando se presentan los síntomas, (30-40 %) éstos suelen ser inespecíficos²⁸¹. La astenia es probablemente el síntoma más común y no se correlaciona bien con la severidad de la



lesión histológica³⁹⁸. Otro síntoma frecuente es la molestia en el cuadrante superior derecho, de carácter vago sin que se describa como dolor. Una pequeña proporción de pacientes (5-10%) debutan con síntomas que indican una enfermedad hepática más severa²⁸¹, y pueden presentar prurito, anorexia y náuseas. Frecuentemente el cuadro se identifica en la evaluación de rutina en individuos asintomáticos obesos y diabéticos y la analítica revela aminotransferasas hepáticas elevadas o hipertrigliceremia o esteatosis hepática detectada incidentalmente en imágenes abdominales³⁹⁹.

- **Exploración física y antropométrica**

No hay signos patognomónicos de la EHGNA. La obesidad es el hallazgo más común presente en la exploración clínica. Se ha propuesto que la circunferencia abdominal o el índice cintura-cadera, que reflejan obesidad central, sean los que más se relacionen con la EHGNA. En varios estudios transversales se ha observado que la obesidad está presente en el 30-100 % de los pacientes. El signo más frecuente de la enfermedad hepática es la hepatomegalia, dato referido hasta en un 50 % de los pacientes en diferentes estudios^{398, 400}. Un pequeño porcentaje de pacientes tienen estigmas de enfermedad hepática crónica. De los estigmas conocidos, destacan la presencia de arañas vasculares y eritema palmar como los más comunes. La presencia de ictericia, edemas, asterexis y signos de hipertensión portal aparecen en estadios avanzados de la cirrosis. El desarrollo de ascitis, anasarca, varices hemorrágicas y otros signos de encefalopatía hepática indican una cirrosis descompensada.

- **Exclusión de un consumo excesivo de alcohol**

Es un criterio diagnóstico básico por lo que se debe excluir de forma rigurosa a través de un interrogatorio exhaustivo y cuidadoso al paciente y a menudo, a los familiares y amigos. La cantidad de alcohol que se ingiere se mide mediante la unidad estándar de bebida (UBE) en gramos y varía según el país. En España la UBE equivale a 10 gr de alcohol. La definición del consumo de alcohol significativo en la literatura publicada referente a la EHNA ha sido inconsistente y variada, desde aproximadamente más de 10 g de alcohol (\geq de UBE/día) o más de 40 g/día en un periodo de dos años y no siempre se tienen en cuenta las definiciones específicas por género ni los cambios en la histología hepática²⁷². Sin embargo hasta hoy casi toda la literatura científica recomienda que en el momento de evaluar a un paciente en el que se sospeche EHGNA, se tenga en cuenta la definición de consumo de alcohol significativo cuando se consuman más de 21 unidades de bebidas de alcohol (UBE) por semana en los hombres (≥ 30 gr de alcohol/día) y más de 14 en las mujeres (≥ 20 gr de alcohol/día), continua o recientemente^{250, 272, 281,401}. Estas cifras coinciden con la recomendación de la OMS con respecto al grado de consumo límite de bebidas alcohólicas. En la tabla 35 se establece una clasificación de los consumidores de bebidas alcohólicas en 4 grupos, en función de los gramos de alcohol ingeridos al día sin tener en cuenta el género.

TIPO DE CONSUMIDOR	gr de alcohol/día
Abstemio	No consume
Bajo consumo	≤ 20
Moderado consumo	Entre 20 y 40
Alto consumo	≥ 40

Tabla 35. TIPOS DE CONSUMIDORES



Se han diseñado cuestionarios especializados apropiados o sistemas de puntuación para la evaluación del consumo de alcohol. Entre ellos está la Evaluación General del Alcoholismo Crónico, CAGE (Tabla 36), que se realiza junto a otro cuestionario que es la Prueba de Identificación de Trastornos del Consumo de Alcohol, AUDIT (Tabla 37). Los resultados del cuestionario CAGE se pueden valorar así: 1 respuesta afirmativa: Indicio de problemas relacionado con el alcohol. 2-3 respuestas afirmativas: Test positivo para alcoholismo (alto grado de sospecha) Consumo de riesgo. Tiene una sensibilidad >85% y especificidad alrededor del 90% para el diagnóstico de abuso/dependencia. 4 respuestas afirmativas son confirmatorias de alcoholismo. Si una de las preguntas del cuestionario CAGE se contesta afirmativamente y si la puntuación del AUDIT es mayor 8 se confirma un consumo de alcohol clínicamente relevante²⁵⁰.

No hay ninguna prueba diagnóstica que pueda distinguir con confianza entre la enfermedad de hígado graso alcohólica (EHA) y la EHGNA. Sin embargo en ocasiones, es importante apoyarse en parámetros analíticos que pueden indicar alcoholismo activo⁴⁰². Actualmente, el parámetro de mayor sensibilidad y especificidad como marcador de alcoholismo crónico es el cociente transferrina desialilada/transferrina total > 1⁴⁰³. Las pruebas de función hepática pueden ayudar a excluir la enfermedad hepática por alcohol, así es comola existencia de una hipertransaminasemia moderada ≤ 300 U/L de ALT/GPT (alanina-aminotransferasa o glutámico-pirúvica) y AST/GOT (aspartato-aminotransferasa o glutámico-oxalacética), una razón AST/GOT:ALT/GPT ≥ 2 y una GGT (gamma-glutamyl-transpeptidasa) elevada por encima de 2 veces el límite superior de la normalidad, junto con la presencia de una anemia macrocítica, leucocitosis con una media de 12.400 células por mm³, son parámetros muy indicativos de enfermedad hepática alcohólica. En casos que la

comunicación sea difícil con el paciente o la familia se precisa la determinación de la alcoholemia o la alcoholuria.

CUESTIONARIO CAGE
C: Cut down
¿Ha tenido usted la impresión de que debería beber menos?
A: Annoyed
¿Le ha molestado alguna vez que la gente critique su forma de beber?
G: Guilty
¿Se ha sentido alguna vez mal o culpable por su costumbre de beber?
E: Eye-opener
¿Alguna vez lo primero que ha hecho por la mañana ha sido beber para calmar sus nervios o para liberarse de la resaca?

Tabla 36. CUESTIONARIO CAGE (Chronic alcoholism general evaluation)
Fuente modificada: Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. JAMA 1984; 252 (14): 1905-7⁴⁰⁴

TEST AUDIT	
<p>1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?</p> <p>(0) Nunca (1) 1 o menos veces al mes (2) 2 ó 4 veces al mes (3) 2 ó 3 veces a la semana (4) 4 ó más veces a la semana</p> <p>2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?</p> <p>(0) 1 ó 2 (1) 3 ó 4 (2) 5 ó 6 (3) 7 a 9 (4) 10 o más</p> <p>3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en una sola ocasión de consumo?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos de 1 vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p> <p>4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos de 1 vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p> <p>5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos de 1 vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p> <p>6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos de 1 vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p>	<p>7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos de 1 vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p> <p>8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos de 1 vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p> <p>9. ¿Usted o alguna otra persona han resultado heridos porque usted había bebido?</p> <p>(0) No (2) Sí, pero no en el curso del último año (4) Sí, en el último año.</p> <p>10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario han mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han indicado que deje de beber?</p> <p>(0) No (2) Sí, pero no en el curso del último año (4) Sí, en el último año.</p> <p>Puntuación: Se suman los resultados de cada respuesta que están entre paréntesis delante de la misma.</p> <p>Versión original: Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. <i>Addiction</i> 1993; 88: 791-804.</p>

PUNTUACIÓN TOTAL MÁXIMA	40	
PUNTOS DE CORTE RECOMENDADOS	HOMBRES	MUJERES
Sin problemas	0-7	0-5
Bebedor de riesgo	8-12	6-12
Problemas físico-psíquicos y probable dependencia alcohólica.	13-40	13-40

Tabla 37. TEST AUDIT (ALCOHOL USE DISORDERS IDENTIFICATION TEST).
Fuente: Álvarez Montero, et al. Papel del test AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) para la detección de consumo excesivo de alcohol en Atención Primaria. Medifam 2001; 11: 553-5⁴⁰⁵



- **Exclusión de otras causas de esteatosis hepática y enfermedad hepática crónica**

Por consenso general se recomienda que una vez se haya descartado la ingesta significativa de alcohol, se deben considerar otras causas de esteatosis y de enfermedad hepática crónica, las cuales se excluirán por la historia y pruebas complementarias^{272, 281, 406, 407}.

Estas son:

- Hepatitis viral. En un mismo paciente pueden coexistir hepatitis viral y HGNA/EHNA.
- Enfermedad hepática inducida por medicamentos: Amiodarona, methotrexate, tamoxifeno, glucocorticoides, valproato, agentes anti-retrovirales para HIV.
- Enfermedad hepática autoinmune (anticuerpos hepáticos AMA, ASMA, ANA).
- Causas congénitas de enfermedad hepática crónica: Hemocromatosis hereditaria (saturación de ferritina/transferrina). Si hay presencia de ferritina sérica y saturación de transferrinas elevadas en pacientes con sospecha de EHGNA se deberán realizar estudios genéticos para hemocromatosis²⁷².
- Enfermedad de Wilson (ceruloplasmina si <40), deficiencia de alfa-1-antitripsina (niveles de alpha-1-anti trypsin)⁴⁰⁷.
- Causas nutricionales: Pérdida rápida de peso, nutrición parenteral total.
- Enfermedades metabólicas raras: Deficiencia de lecitina colesterol acetil transferasa, enfermedad de almacenamiento de éster de colesterol, enfermedad de Wolman
- Lipodistrofia
- Alfabetalipoproteinemia
- Síndrome de Reye
- Insuficiencia hepática aguda en el embarazo.



- Síndrome de HELLP

4.2.2.-Pruebas complementarias.

- **Pruebas bioquímicas.**

La mayoría de pacientes con EHGNA están asintomáticos y en la mayoría de ocasiones el diagnóstico se sospecha después del hallazgo casual de alteraciones de las pruebas de función hepática en un examen de rutina, sin embargo más de los dos tercios de los pacientes (hasta un 80%) con EHGNA tienen los niveles normales⁴⁰⁸. En la mayoría de tipos de enfermedad hepática, la actividad de la ALT/GPT es mayor que la de la AST/GOT, aunque en la hepatitis alcohólica sucede lo contrario⁴⁰² y su cociente habitualmente es $> 2^{250}$, criterio importante para diferenciarla de EHGNA como se mencionó anteriormente. Ocasionalmente esta relación puede también estar más alta en el estadio de cirrosis³⁹⁸. En la EHGNA cuando las transaminasas están elevadas, lo están menos de 3-4 veces de su valor normal y rara vez lo superan en 10 a 15 veces. La relación AST/GOT y ALT/GPT es generalmente inferior a 1, aunque esta se incrementa a medida que progresa la fibrosis³⁷⁰. Cuando es mayor a 1.0, que por lo general lo está en el 85-90%, sugiere que la enfermedad está más avanzada⁴⁰⁹. El concepto de que la ALT/GPT pueda predecir la EHNA es controvertido. Hay datos de diferentes estudios que reportan una baja precisión de niveles de ALT/GPT en la predicción de la EHNA⁴¹⁰ y otros resultados de los estudios publicados hasta la fecha muestran que la variable analítica que se asocia más con la presencia de EHNA es la ALT/GPT, y en menor medida la AST/GOT y la GGT⁴¹¹. En un estudio los pacientes a quienes se les realizó la cirugía bariátrica mostraron una reducción de ALT/GPT de 30 a 19U/L, dato que apoya la segunda teoría⁴¹⁰. La GGT se eleva con



frecuencia y también puede ser un marcador de aumento de mortalidad^{412, 413}. Existen estudios que confirman que la elevación conjunta de la ALT/GPT y de la GGT puede ser un buen marcador de EHGNA. La fosfatasa alcalina puede estar ligeramente elevada pero raramente es la única prueba de la función hepática anormal⁴¹⁴. Estos dos marcadores pueden elevarse con frecuencia al doble o triple en el 50% de los pacientes²⁸¹ y su grado de incremento es inferior al encontrado en la hepatitis alcohólica⁴⁰¹. La hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia indican hepatopatía avanzada y no son patognómicas de EHGNA. La ferritina puede estar elevada hasta en el 50% de los pacientes y la elevación de la saturación de transferrina puede estar presente en aproximadamente el 10% de los casos. Todos los estudios coinciden en que, tales hallazgos no parecen correlacionarse con la elevación de la concentración de hierro hepático y que el papel del hierro hepático en la patogénesis de EHGNA sigue siendo incierto⁴¹⁵ como se mencionó en el capítulo correspondiente^{406, 416}.

- **Indice de hígado graso**

Dada la inespecificidad de las pruebas anteriormente mencionadas para realizar el diagnóstico de EHGNA, algunos autores proponen la idea de utilizar el Índice de hígado graso (IHG/FLI en inglés)^{406,417}. Este sirve para detectar el hígado graso en la población general y también para predecir la resistencia a la insulina y los factores de riesgo cardiovascular. Además tiene un valor potencial para detectar EHGNA. Utiliza variables clínicas y analíticas fáciles de obtener en la práctica clínica como son, el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, triglicéridos y GGT^{281,415}. Su precisión es de 0.84 para detectar hígado graso⁴¹⁸. Si el resultado de IHG es menor a 30 se considera que no



hay la HGNA; si es de mayor o igual a 60 existe la HGNA; si está entre 30-60 se considera como un resultado indeterminado⁴¹⁷.

- **Pruebas de imagen**
 - **Ecografía**

La ecografía puede ser el primer estudio que nos alerte de la presencia de esta enfermedad como un hallazgo incidental. Varios estudios han mostrado una sensibilidad entre el 60% y 94% y una especificidad entre el 90% y el 97% (50). Su sensibilidad es baja cuando el grado de esteatosis es inferior a 30%^{415,419}. La obesidad mórbida reduce considerablemente su especificidad y sensibilidad⁴²⁰. Esta ayuda diagnóstica es incapaz de detectar la cantidad de grasa presente, los resultados tienen una falta de relación entre los cambios histológicos con la progresión de la enfermedad⁴²¹ y su interpretación depende del profesional que la esté realizando⁴²². Sin embargo, las guías y los estudios coinciden que la ecografía es actualmente la prueba de referencia para la detección de hígado graso a nivel poblacional siendo la primera técnica de elección para el diagnóstico de EHGNA^{250, 281,417}.

- **Tomografía computarizada**

La tomografía computarizada (TC) es aplicable para evaluar el engrosamiento del tejido adiposo subcutáneo abdominal y para medir la grasa del hígado. Detecta la esplenomegalia secundaria a hipertensión portal, sugiriendo fibrosis avanzada por EHGNA. La TC permite clasificar la esteatosis hepática simple (EH) mediante el cálculo de la relación de atenuación del hígado y del bazo; sus limitaciones son la dificultad para identificar las fases



intermedias de fibrosis y su aplicación en programas de seguimiento debido a la radiación

415

Tanto la ecografía como la TC pueden mal interpretar la infiltración grasa en el hígado como una masa maligna, en tales casos es la resonancia magnética (RMN) la que puede distinguirlo.

– Resonancia magnética

La resonancia magnética (RMN) ofrece una evaluación precisa y rápida de la EH, incluso cuando esta es inferior al 3%. Algunos estudios están de acuerdo con que la fase de contraste de imagen permite la evaluación cuantitativa de la infiltración de grasa con buena correlación histológica, permitiendo diferenciar la EH de la EHNA mediante el uso de contraste y con una sensibilidad del 88%^{415, 423, 424}. La RM espectroscópica es la técnica no invasiva más útil para cuantificar el contenido de triglicéridos hepáticos, correlacionándose con los encontrados en la biopsia, pero desafortunadamente no es viable en la práctica habitual por ser una técnica cara.

Sin embargo de lo anterior según las guías de la Organización Mundial de Gastroenterología de la EHGNA y la EHNA, ningún estudio imagenológico puede identificar la grasa con exactitud si es menor a 33%, ni permite distinguir entre EHNA Y EHA²⁵⁰.

4.2.3.- Graduación y estadificación.

Una vez realizado el diagnóstico de EHGNA con las herramientas anteriormente enunciadas, el paso siguiente es realizar una evaluación temprana de la acumulación de



grasa hepatocelular, así como el grado de necroinflamación de hepatocitos (grado de la enfermedad) y la fibrosis (estadio de la enfermedad), para determinar el tipo de tratamiento a seguir, monitorizar con frecuencia la progresión de la enfermedad, evaluar la eficacia del tratamiento y para determinar el pronóstico⁴⁰⁶. Se cuenta en la actualidad con la biopsia hepática (método invasivo) y con el desarrollo de métodos no invasivos.

4.2.3.1.- Método invasivo. Biopsia hepática.

Todos los estudios y las guías coinciden en que la biopsia hepática es la prueba estándar de oro para la evaluación de EHGNA^{248, 250, 272, 281, 406,425}. Clasifica a los pacientes según la intensidad de la esteatosis, grado de inflamación y estadio de la fibrosis y pronostica su evolución hacia cirrosis⁴²⁶. Varios grupos han realizado esquemas de graduación y estadificación. El sistema de puntuación histológica utilizado comúnmente en la actualidad para graduar la actividad de EHGNA se resume en la en la tabla 38 (grado) y en la tabla 39 (estadio de la fibrosis). Este se basa en 3 parámetros: esteatosis, inflamación lobular y balonamiento hepático. La suma de las puntuaciones dará un total de 8. Si es de 1-2 significa que no hay EHGNA, si es de 3-4 está en el límite de considerar que existe la enfermedad y si es de 5-8 definitivamente la enfermedad existe. En cuanto a la fibrosis su estadificación se basa en el patrón característico y evolución de ella que oscila entre la participación perisinusoidal a la portal / periportal, la fibrosis en puente y por último la cirrosis⁴²⁵. Otro esquema usado con gran frecuencia es la clasificación semicuantitativa modificada de Brunt (Tabla 40). Sin importar cuál sea el sistema utilizado, lo recomendable

es realizar siempre una clasificación de hallazgos morfológicos observados adecuada y lo más objetivamente posible⁴²⁷.

PUNTUACIÓN GRADO	ESTEATOSIS (S)	BALONIZACIÓN HEPÁTICO (B)	INFLAMACION LOBULAR (L)
0	<5%	No hay	No hay
1	5-33%	Unas pocas células abalonadas	<2
2	34-66%	Muchas células abalonadas	2-4
3	> 66%		>4

Tabla 38. GRADUACIÓN.SISTEMA DE PUNTUACIÓN HISTOLÓGICA DE LA RED DE INVESTIGACION CLINICA SOBRE ENFERMEDAD HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA (EHNA). Tabla modificada. Fuente: Onyekwere CA et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Synopsis of current developments. Niger J Clin Pract. 2015; 18(6):703-12.^{250,425}

ESTADIO DE FIBROSIS	ESTADIO
No hay fibrosis	0
Fibrosis leve, perisinusoidal zona 3	1a
Fibrosis moderada, perisinusoidal zona 3	1b
Solo fibrosis portal/perportal	1c
Fibrosis perisinusoidal zona 3 y portal/perportal	2
Fibrosis formando puentes	3
Cirrosis	4

Tabla 39. ESTATIFICACIÓN.SISTEMA DE PUNTUACIÓN HISTOLÓGICA DE LA RED DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA SOBRE ENFERMEDAD HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA (EHNA). Tabla modificada Fuente: Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005; 41:1313–21.⁴²⁸

GRADO	ESTEATOSIS	BALONIZACIÓN HEPÁTICO	INFLAMACION	
			Lobular	Portal
1 Leve	Variable de cualquier grado incluso mayor 66%, macrovesicular	Ocasional en zona 3	Mixta escasa	Ausente o leve
2 Moderada	Cualquier grado, macrovesicular o mixta	Zona 3	PMN, +/- crónica	Ausente, leve o moderada
3 Grave	Mayor de 66%, mixta	Marcada en zona 3	Infiltrado mixto con PMN en zona 3	Leve a moderada

Tabla 40. CLASIFICACIÓN SEMICUANTITATIVA MODIFICADA DE BRUNT. Adaptación de Brunt. EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2010; 16(42):5286-96.⁴²⁹

Tras realizar la biopsia hepática se puede presentar dolor leve en el 30% de los pacientes, dolor severo en el 3% y complicaciones significativas en menos de un 3%. El riesgo de muerte es de 0,03%⁴³⁰. La mayoría de las referencias bibliográficas hasta ahora coinciden en que aunque la biopsia hepática es un procedimiento relativamente seguro cuando es realizada por médicos con experiencia, su papel en EHGNA es controvertido acerca de que pueda ser el único método para el diagnóstico y evolución de la misma^{398, 400, 431}, ya que la sensibilidad y especificidad de las pruebas no invasivas están mejorando. Además, de ser un método invasivo, se argumenta desfavorablemente sobre ella, por que el porcentaje de pacientes que progresa a EHNA es pequeño, hay falta de terapias eficaces establecidas⁴³², existe el riesgo potencial de errores de muestreo, variabilidad intra y entre observadores, escasa tolerabilidad por el paciente y dificultad para repetirla^{392, 410, 433, 434}.



Estas características, más la alta prevalencia de la esteatosis hepática hacen de la biopsia hepática una inadecuada herramienta de primera de línea para realizar el diagnóstico en pacientes no seleccionados⁴¹⁰. A pesar de todo esto, sigue siendo el patrón oro utilizado para validar otras pruebas no invasivas y es la única manera de distinguir esteatosis simple de EHNA y fibrosis⁴²⁵.

Dadas las dificultades que plantea una interpretación correcta de la biopsia hepática, se sugiere que quien la lea sea un patólogo especializado en hígado con experiencia en este diagnóstico histopatológico²⁵⁰.

Las guías para el el manejo y diagnóstico de la EHGNA de AASLD, ACG y las guías mundiales de la organización de gastroenterología de EHNA y HGNA recomiendan realizarla en los siguientes casos:

-En pacientes con EHGNA que estén en mayor riesgo de tener esteatohepatitis y fibrosis avanzada con enzimas hepáticas elevadas y ecografía positiva para esteatosis.

-En pacientes con sospecha de EHNA en quienes existan etiologías que compiten por la esteatosis hepática y que coexistan enfermedades crónicas del hígado que no puedan ser excluidas sin una biopsia de hígado y/o en presencia de uno o más de los siguientes hallazgos: citopenia, esplenomegalia, signos clínicos de hepatopatía crónica, diabetes y elevación anormal persistente de AST/GOT y ALT/GPT, obesidad mórbida y edad > 45, AST/GOT):ALT/GPT mayor de 1, hepatomegalia inexplicada^{248,272,407,409} ya que son indicadores de una mayor progresión hacia la fibrosis⁴⁰¹.



-En pacientes con enfermedad hepática crónica (aparte de HGNA) y pruebas positivas para factores de riesgo metabólicos, resistencia a la insulina y esteatosis en la ecografía.

- Pacientes con ferritina elevada con saturación de transferrina normal para descartar EHNA.

- Durante procedimientos quirúrgicos en grupos de alto riesgo por ejemplo, cirugía para tratamiento de obesidad, colecistectomía²⁵⁰.

-Para determinar la severidad de la enfermedad y fibrosis cuando las pruebas no invasivas no son concluyentes.

- En individuos que tienen elevaciones persistentes de las enzimas hepáticas a pesar de los cambios de los estilo de vida⁴³⁵. También se la utiliza en ensayos controlados destinados a evaluar los efectos de terapias experimentales. Ha sido validada independientemente y es aplicable tanto a poblaciones adultas como pediátricas con HGNA/EHNA. Al ser el diagnóstico de HGNA/EHNA de exclusión, a menudo habrá que recurrir a la biopsia hepática para confirmar el diagnóstico, estadificar la enfermedad, descartar otras enfermedades hepáticas y determinar la necesidad y urgencia de un tratamiento agresivo²⁵⁰.

La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) afirma que la decisión de realizar una biopsia hepática en un paciente con sospecha EHGNA y el momento de la biopsia deben ser individualizados y se debe incluir al paciente en la toma de la decisión de realizar este procedimiento⁴³². Ninguna de las pruebas no invasivas hasta ahora puede descartar la posibilidad de coexistencia de otra enfermedad o estadificar la enfermedad con fines pronósticos.

En la figura 21 se describe el algoritmo para indicación de biopsia que se sugiere seguir en la práctica diaria en pacientes en los que se sospecha HGNA luego de excluir otras enfermedades hepáticas.

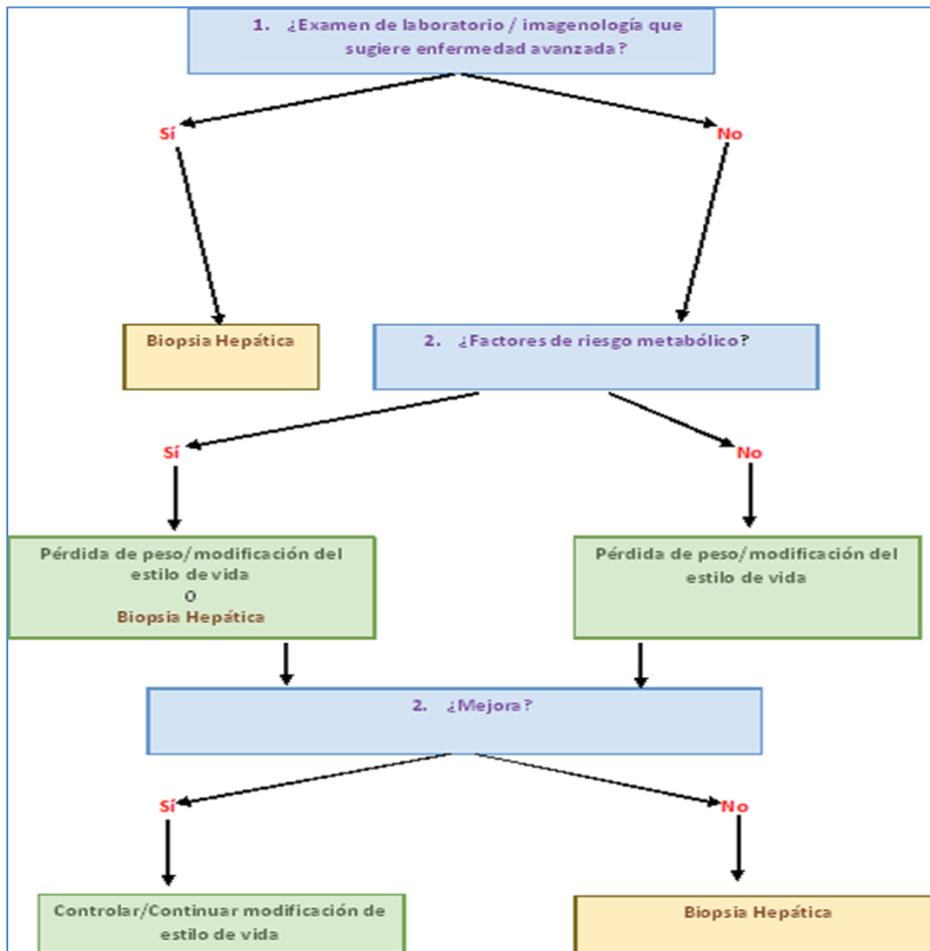


Figura 21. ALGORITMO PARA INDICACIÓN DE BIOPSIA HEPÁTICA EN PACIENTES EN LOS QUE SE SOSPECHA HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (HGNA).

Fuente modificada: LaBrecque, et al. Equipo de Revisión Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. Guías mundiales de la WGO HGNA/NASH (versión larga). 2012²⁵⁰.

En la siguiente ilustración de un torso masculino se muestra el lugar donde penetra la aguja para extirpar un pequeño trozo del tejido hepático. Una toma agrandada muestra un pedazo de hígado en una platina que será analizado bajo un microscopio (Figura 22).

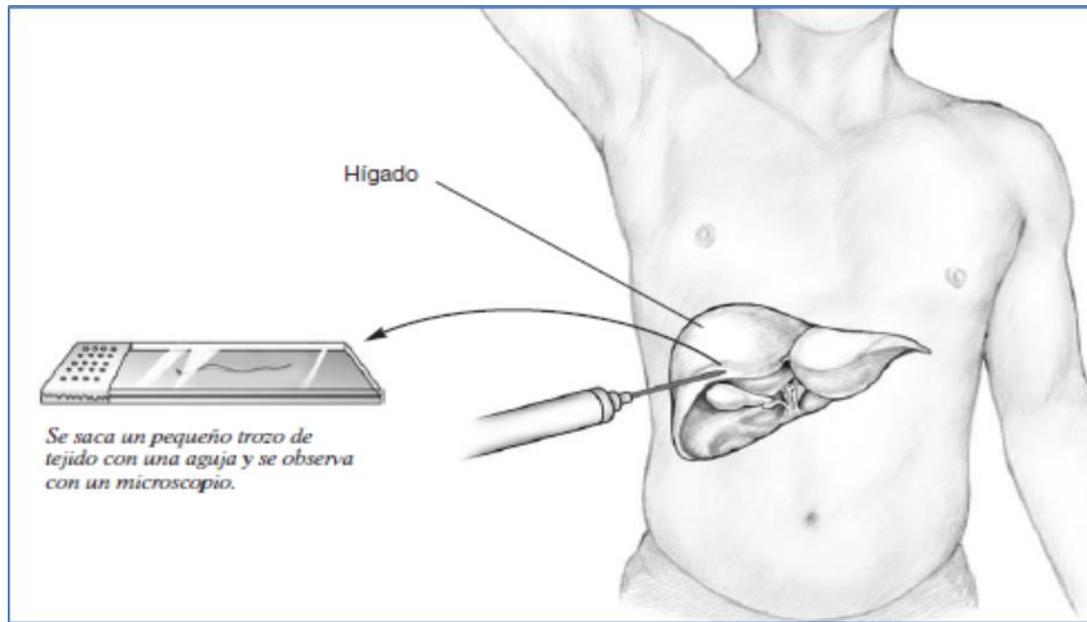


Figura 22. BIOPSIA HEPÁTICA.

Fuente: Mae Diehl Anna, Tetre Brent. National Digestive Diseases Information Clearinghouse (NDDIC), National Institute of Diabetes and Kidney Disease (NIDDK). National Institutes of Health. Department of Health and Human Services of United States.2006⁴³⁶.

4.2.3.2.- Métodos no invasivos

Para hacer el diagnóstico, graduar y estatificar la EHGNA sin tener que realizar la biopsia hepática actualmente se están estudiando varios métodos no invasivos^{281, 392} que incluyen marcadores serológicos y pruebas de imagen²⁵⁹. Algunos de los cuales se describirán a continuación:



4.2.3.2.1.- Marcadores serológicos para diferenciar la esteatosis de la esteatohepatitis y detectar fibrosis.

4.2.3.2.1.1.- Pruebas de función hepática

Varios estudios coinciden en que los niveles de algunas pruebas de función hepática no se correlacionan con el grado de esteatohepatitis o fibrosis. Aunque la enzima ALT/GPT se ha usado tradicionalmente como un marcador de daño hepático, su utilidad en este sentido es limitada por que varía con algunas variables demográficas (edad y sexo) y las alteraciones estructurales que se dan en la EGHNA pueden estar presentes aún en pacientes con valores normales de esta enzima^{437, 438,439}. Algunos estudios han mostrado que el aumento sérico de GGT (96,5 U/L) está relacionado con la predicción del avance de la fibrosis en EHGNA⁴⁴⁰.

4.2.3.2.1.2.- Marcadores relacionados con los mecanismos etiopatogénicos de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Algunos de otros marcadores están relacionados con los mecanismos clave que se creen están involucrados con la patógenesis de EHNA⁴⁰⁶ tales como:

- **La proteína C reactiva.**

Marcador inflamatorio, ha demostrado resultados en los que hay aumento significativo en los niveles de PCR en los pacientes con EHNA en comparación con los controles^{441,442} y



otros resultados no han demostrado tener diferencias significativas⁴⁴³. Algunos autores refieren que la PCR carece de especificidad para la inflamación hepática⁴⁰⁶.

- **La interleukina-6.**

Es otro marcador inflamatorio que se eleva en EHNA³⁴². Si los niveles son normales de IL-6 podrían ser altamente específicos confirmando la ausencia de EHNA⁴⁰⁶.

- **Factor de necrosis tumoral alfa, adiponectina, HOMA-IR y el domino 7S del colágeno TIPO IV.**

El Factor de necrosis tumoral alfa (El TNF- α) está altamente expresado en la EHNA, mientras que la expresión de adiponectina está disminuía. Este desequilibrio de adipocitoquinas se correlaciona con EHNA, como se mencionó en el capítulo correspondiente. Se ha observado que el nivel de adiponectina sérica es significativamente menor en los pacientes con estadio temprano EHNA que en aquellos con esteatosis simple, pudiendo esto permitir diferencia entre la EHNA y el HGNA pero a pesar de la exactitud de estos marcadores, su utilidad clínica está todavía por determinarse⁴⁴⁴. La combinación de los niveles de adiponectina sérica con HOMA-IR y el domino 7S del colágeno TIPO IV demostraron una sensibilidad del 94% y especificidad de 74% para el diagnóstico EHNA⁴⁴⁵. Se han informado niveles de adiponectina significativamente más bajos y de HOMA-IR más altos en pacientes con EHNA en comparación con los sujetos con esteatosis simple lo cual puede ayudar a distinguir entre esteatohepatitis y esteatosis³⁵⁵. Sin embargo, la relación entre los niveles de adiponectina y la gravedad de la fibrosis hepática queda por establecerse⁴⁰⁶.



- **Parámetros de estrés oxidativo.**

Se han evaluado varios parámetros que determinan el estrés oxidativo (productos de la peroxidación lipídica, la actividad glutatión peroxidasa, actividad de la superóxido dismutasa y niveles de vitamina E), sin embargo su utilidad clínica aún no está demostrada^{446, 447} ya que, la mayoría de los estudios hasta la fecha tienen resultados mixtos^{448, 449} y no está todavía claro si el estrés oxidativo en el hígado se refleja con precisión en el plasma⁴⁵⁰. La tiorredoxina (TRX) es un antioxidante que contiene la proteína de tiol y puede representar un indicador clínicamente útil de estrés oxidativo⁴⁵¹. Varios estudios han demostrado que se encuentran niveles significativamente elevados en pacientes con EHNA en comparación con los que tienen esteatosis simple y controles sanos^{406, 451, 452}.

4.2.3.2.1.3.- Otros marcadores aislados.

La citoqueratina-18 (CK-18), es un marcador relativamente nuevo de apoptosis y del índice de actividad y gravedad de la EHNA^{415, 426}. Varios estudios han corroborado que este biomarcador se encuentra significativamente elevado en pacientes que tienen biopsias confirmadas de EHNA que en aquellos pacientes que tienen controles normales. Este resultado sugiere que la CK-18 representa un biomarcador muy útil para diferenciar la EHNA de la esteatosis simple⁴⁰⁶.

Se han encontrado otros marcadores séricos tales como el antígeno polipéptido tisular específico⁴⁵⁴, el péptido terminal de procolágeno III, la pentraxina plasmática 3, la homocisteína plasmática, la actividad sérica de la enzima prolidasa y el factor de crecimiento fibroblasto 21, que se están evaluando y hasta ahora los resultados son



inconcluyentes igualmente como para los biomarcadores del aliento (etanol, etano, acetona, metacetina)^{455, 456,457}.

4.2.3.2.1.4.- Tests y puntuaciones no invasivos para el diagnóstico de EHGNA.

Los marcadores aislados tienen una limitada predicción para el diagnóstico EHGNA y para distinguir sus cambios estructurales²⁵⁹. Por esto, se están desarrollando y evaluandoun gran número de algoritmos que combinan diferentes parámetros que incluyen variables fácilmente disponibles que asocian factores demográficos (edad, sexo e IMC), comorbilidades y medidas de laboratorio sanguíneas. En la tabla 41 se presenta los componentes de algunos de ellos y lo que pueden detectar. También se muestran los marcadores aislados más utilizados.

Según algunos autores de entre los tests y puntajes que se han desarrollado, el test Fibrosis-4 (FIB-4) y el test Puntuación de fibrosis para EHGNA, parecen ser los más precisos y tienen un valor predictivo negativo alto. Se han validado en diferentes estudios y consta de variables asequibles y no costosas. Por lo tanto, podrían utilizarse como pruebas de primera línea para descartar pacientes sin fibrosis avanzada con lo cual se evitarían intervenciones innecesarias en un número significativo de pacientes^{259, 410}. Otros algoritmos son menos precisos y más costosos pero los estudios comparativos son limitados²⁵⁹.

En conclusión se están haciendo esfuerzos para identificar los indicadores no invasivos de fibrosis hepática mediante determinaciones rutinarias de las variables clínicas y bioquímicas fácilmente disponibles. Todos estos marcadores están en investigación y su utilidad clínica queda por determinar³⁹² Tabla 41.



TEST	VARIABLES	GRADO/ESTADO
AST/ALT	NIVELES SÉRICOS DE ALT Y AST	F4
PIIINP	NIVELES DE PEPTIDO TERMINAL DE PROCOLÁGENO III	HGNA F ≥3
CK-18	FRAGMENTOS DE CITOQUERATINA 18	EGHNA, HGNA CUALQUIER GRADO DE FIBROSIS
FERRITINA	FERRITINA SÉRICA	EGHNA/≥F2 Y≥ F3
DIAGNÓSTICO DE HGNA	FRAGMENTOS DE CK-18, ADINOPECTINA Y RESISTINA	HGNA
PANEL DIAGNÓSTICO DE HGNA	GÉNERO, IMC, DIABETES, TRIGLICÉRIDOS Y CK-18	HGNA
TEST DE HGNA	EDAD, GÉNERO, PESO, TALLA, BILIRRUBINA, GGT, α2 MACROGLOBULINA, APOLIPROTEÍNA A1, HAPTOGLOBULINA, AST, GLUCEMIA, TRIGLICÉRIDOS Y COLESTEROL	NO HGNA LÍMITE DE HGNA, HGNA
SISTEMA DE PUNTUACIÓN NAFIC	FERRITINA ≥200 O ≥ NG/ML 300 (M O H)=1. INSULINA EN AYUNAS ≥10< 15MU/ML=1 COLÁGENO 7S TIPO IV ≥5.0 NG/ML=2	HGNA
SISTEMA DE PUNTUACIÓN NAFIC MODIFICADO	FERRITINA ≥200 O ≥ NG/ML 300 (M O H)=1. INSULINA EN AYUNAS ≥10< 15MU/ML=1 INSULINA EN AYUNAS ≥15=2 COLÁGENO 7S TIPO IV ≥5.0 NG/ML=2	HGNA
APRI	AST, PLAQUETAS	≥F2
BARD	IMC, AST/ALT Y DIABETES	≥F3
BARDI	IMC, AST/ALT, DIABETES, INR	≥F3
PUNTUACIÓN DE FIBROSIS PARA EGHNA	EDAD, IMC, DIABETES, AST, ALT, PLAQUETAS, ALBÚMINA	≥F3
FIBROSIS-4 (FIB-4)	EDAD, AST, ALT, PLAQUETAS,	≥F3
HEPASCORE	EDAD, SEXO, BILIRRUBINA, GGT, α2MACROGLOBULINA, Y ÁCIDO HIALURÓNICO	≥F2, ≥F3, F4
ELF	ACIDO HIALURÓNICO, PIIINP Y EL INHIBIDOR TISULAR DE METALOPROTEINASA 1	≥F2, ≥F3, F4
FIBRO TEST	HAPTAGLOBULINA, α2MACROGLOBULINA, APOLIPOPROTEÍNA-A, BILIRRUBINA, Y GGT	≥F3
FIBROMETER	EDAD, PESO, GLUCOSA, AST, ALT, PLAQUETAS Y FERRITINA	≥F2, ≥F3, F4
ÍNDICE HAIR	HTA (≥135/≥85MMHG), RI (HOMA>3,8) Y ALT>40U/L	EGHNA
LAP	SEXO, CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL, TRIGLICÉRIDOS	EGHNA

Tabla 41. TESTS Y PUNTUACIONES NO INVASIVOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA (EGHNA), HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO HGNA Y/O FIBROSIS EN PACIENTES CON EGHNA. Modificado. Buzzetti E, et al. Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology. 2015, Article ID 343828, 9 pages.⁴¹⁰



4.2.3.2.1.5.- Marcadores genéticos como potenciales futuros test pronósticos no invasivos.

Tal como se mencionó en el capítulo de la etiopatogenia en los últimos años se han descubierto factores genéticos que pueden influir en el desarrollo y progresión de la EHGNA. Existen polimorfismos genéticos que regulan el daño oxidativo, la cascada de la inflamación y el proceso de fibrosis (ver factores genéticos). Sin embargo hay algunas contradicciones en la literatura y se requieren más estudios para validar su papel en ensayos clínicos en lo referente a su utilización como test pronósticos no invasivos⁴⁵⁸.

4.2.3.2.2.- Nuevas técnicas de imagen

Con los avances recientes en la tecnología, las técnicas de imagen proporcionan información importante para el diagnóstico sobre todo para su graduación y estadificación que por lo general se basa en los resultados de estas técnicas³⁹².

- **La elastografía transitoria (FibroScan)**

Es la técnica de imagen que más se ha estudiado y la que mejor evalúa la fibrosis hepática. Parece ser más sensible que los marcadores serológicos⁴¹⁵. Se ha demostrado que es un método preciso y reproducible para diferenciar pacientes sin fibrosis de los que tienen fibrosis avanzada o cirrosis tanto en adultos como niños con EHGNA^{459, 460}. Sin embargo es poco fiable en las personas obesas (IMC > 28), en presencia de ascitis y cuando los espacios intercostales son estrechos^{461, 462}. Recientemente se ha incluido un nuevo parámetro denominado “Controlled Attenuation Parameter” (CAP), que permite valorar eficientemente la esteatosis y la fibrosis directamente mediante el FibroScan.



- **La espectroscopia por resonancia magnética de protones (ERM):**

Mide la fracción de protones de grasa y los niveles de triglicéridos hepáticos (HTGC). Un HTGC > 5 % es el nivel de diagnóstico de esteatosis hepática (EH). La ERM caracteriza los procesos metabólicos que intervienen en la regeneración celular, por lo que se puede evaluar cuantitativamente la intensidad de la esteatosis en la EHGNA. Un aumento de la relación ATP/ fosfato podría ser una señal de progresión a una fase avanzada de fibrosis. La ERM parece más específica que los anteriores procedimientos, pero es necesaria la validación mediante estudios controlados⁴¹⁵.

- **La fuerza de radiación acústica de impulsos (ARFI) o elastosonografía:**

Se propone como un método alternativo al FibroScan. Utiliza ondas acústicas para determinar la rigidez mecánica del hígado. Una ventaja del ARFI es que se integra en una ecografía convencional del sistema, y así, se puede realizar durante las pruebas estándar. Según datos preliminares la ARFI es eficaz para evaluar la fibrosis hepática, aunque su eficacia para la evaluación de la EHGNA aún no se ha establecido⁴⁶².



A continuación se presenta en la figura 23 una propuesta de algoritmo para el diagnóstico de EHGNA en Atención Primaria.

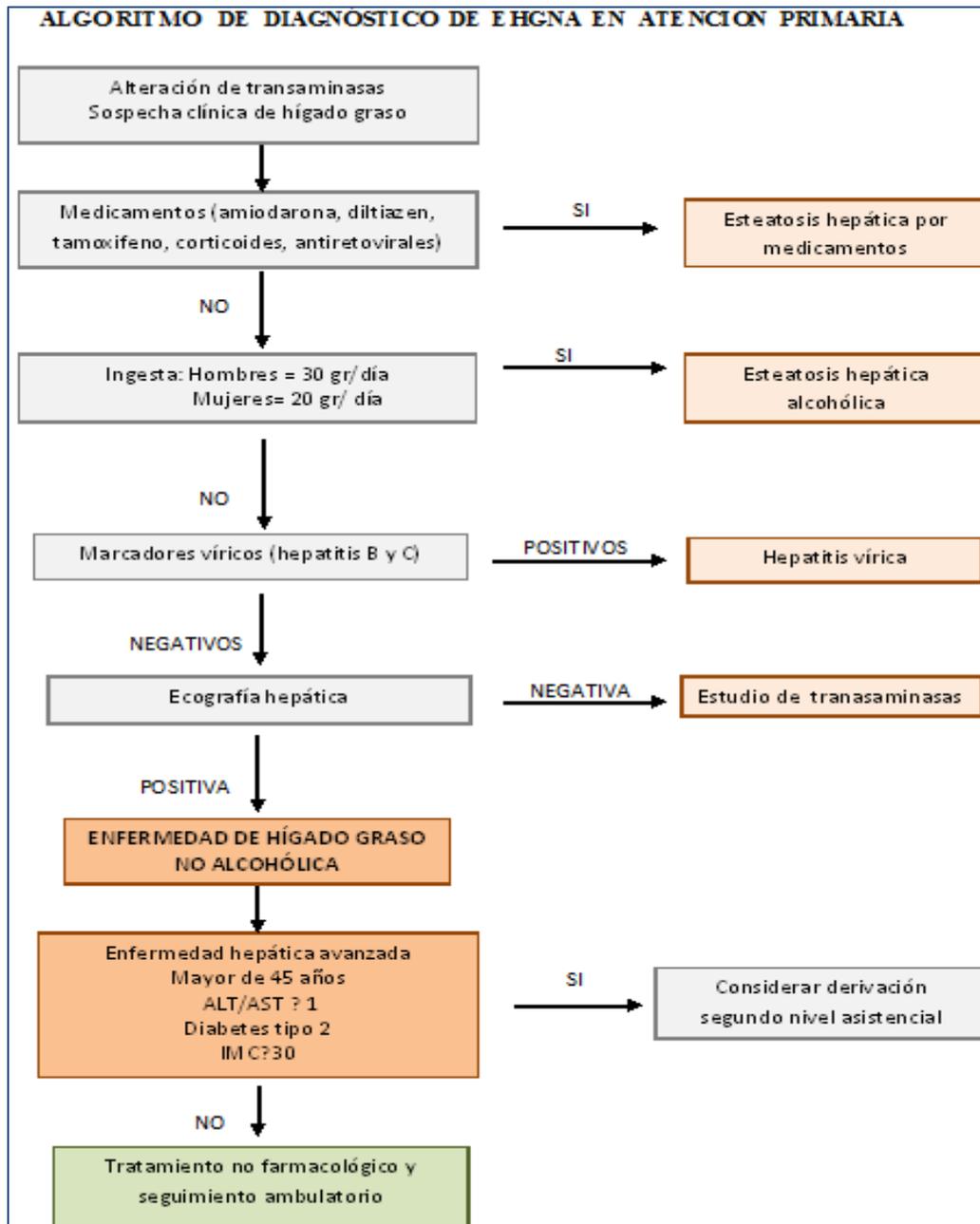


Figura 23. ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA.
 EHNA: Enfermedad de hígado graso no alcohólico. ALT: Alanina aminotransferasa. AST: Asparto amino transferasa. Fuente modificado Zamora Ramírez RE. Mejuto García A. Hígado graso o esteatosis hepática. Fisterra.com Atención Primaria en la Red. Guías Clínicas⁴⁶³.



5.- Tratamiento de EHGNA

5.1.-Consideraciones generales

Dado a que todavía los mecanismos patogénicos de esta enfermedad no se conocen con certeza hasta hoy, no se ha protocolizado ningún tratamiento para EHGNA ni tampoco existe un consenso sobre cuál es el tratamiento más adecuado para cada paciente y en qué momento comenzararlo^{250, 281}. Las acciones terapéuticas se basan en el impacto sobre los mecanismos patogénicos y su logro para revertirlos o por lo menos detenerlos. Se han investigado múltiples terapias para tratar la EHGNA⁴⁶⁴. La gran mayoría de las referencias bibliográficas coinciden en que el tratamiento se dirige a reducir o detener las alteraciones histológicas hepáticas que provoca así como las comorbilidades asociadas tales como la resistencia a la insulina, la obesidad, la dislipidemia, la diabetes mellitus, el estrés oxidativo^{250,272,282,425}. Las guías norteamericanas del 2012 sugieren que dado a que los pacientes con esteatosis hepática tienen muy buen pronóstico los tratamientos específicos para tratar la enfermedad hepática se limiten a los pacientes que tienen EHGNA²⁷². El aspecto más importante del tratamiento de EHGNA es educar a los pacientes acerca de su potencial gravedad ya que la visión del paciente y su compromiso son fundamentales en el control de la EHGNA⁴²⁵.

La estrategia terapéutica dirigida a frenar y si es factible, revertir el progreso de la EHGNA a etapas de mayor gravedad, está estructurada en el tratamiento no farmacológico, farmacológico²⁸² y quirúrgico. En los últimos años además se están desarrollando otras terapias alternativas que están en investigación.

En la tabla 42 se muestra una propuesta del algoritmo de manejo a seguir en caso de estar frente a una paciente con sospecha de EHGNA.

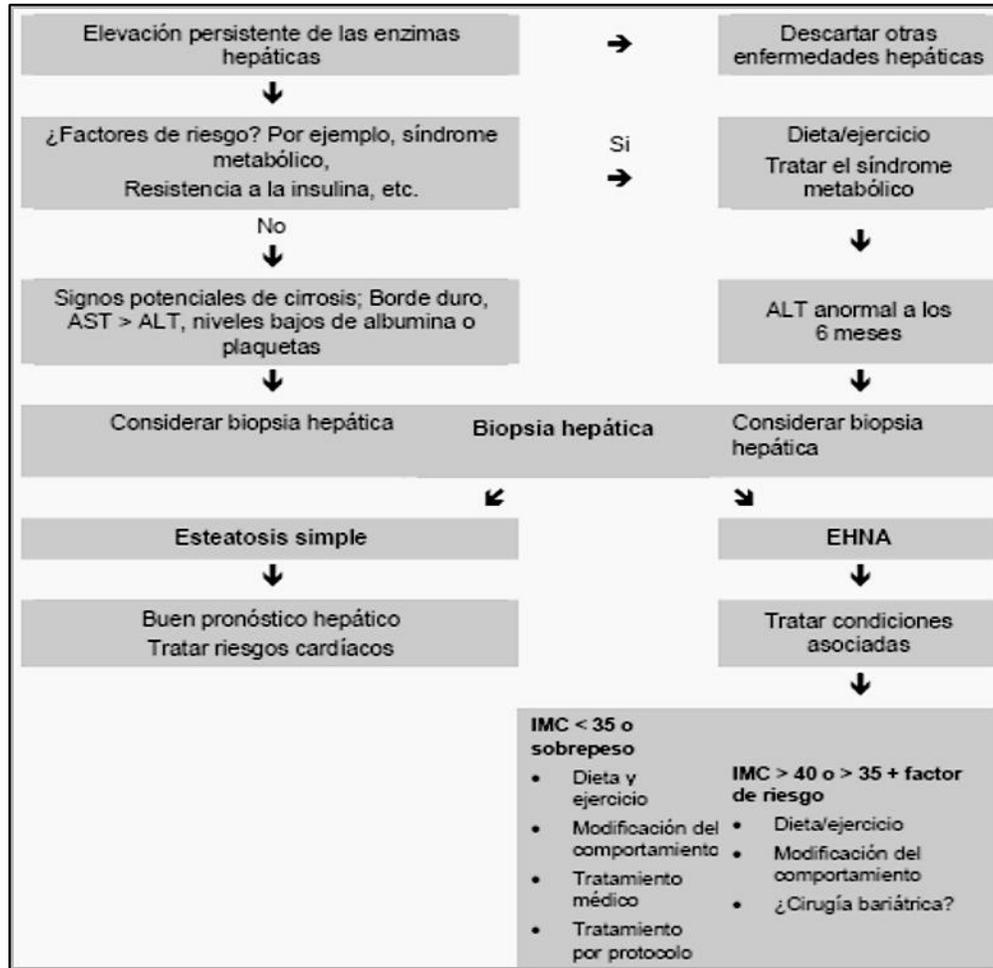


Tabla 42. ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE HGNA.

Tabla modificada. Fuente: LaBrecque D, et al. Equipo de Revisión Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. Guías mundiales de la WGO HGNA/NASH²⁵⁰.

5.2.-Tratamiento no farmacológico.

La pérdida de peso es la única terapia con evidencia razonable que sugiere ser beneficiosa y segura⁴⁶⁴. El tratamiento no farmacológico para conseguir este fin se basa en la



modificación del estilo de vida mediante la dieta y el ejercicio y está considerada como la primera línea del tratamiento^{272, 425}. Si se consigue bajar de peso mediante esta herramienta, se contribuye a alcanzar uno de los principales objetivos que es disminuir la resistencia a la insulina y actuar sobre el denominado primer golpe⁴⁶⁵. La modificación del estilo de vida es similar al de la obesidad, descrita en el capítulo correspondiente (tratamiento obesidad). En el presente capítulo se agregarán algunas anotaciones específicas referentes al tratamiento de EHGNA.

Muchos estudios indican que la modificación en el estilo de vida con el fin de perder peso, puede reducir las aminotransferasas y mejorar la esteatosis hepática cuando se mide ya sea por ecografía^{466, 467}, RMN o espectroscopia²⁷². Se ha demostrado que aunque con una pérdida gradual de peso del 5-10% se mejoran la esteatosis hepática y las enzimas hepáticas, no se mejora la fibrosis²⁵⁰. Otro estudio mostró que en un período de 1 año con una pérdida de peso del 7-10% si se mejora la histología hepática^{425, 468}. En general la pérdida de peso mínima, del 3-5% parece que mejora la esteatosis, pero para disminuir la necroinflamación puede ser necesario perder más del 10% de peso²⁷².

- **Dieta.**

La pérdida de peso muy rápida mediante una dieta muy estricta no es conveniente, por que se produce una movilización de los ácidos grasos libres del tejido adiposo al hígado, siendo privado de proteínas y otros nutrientes esenciales, lo cual provoca un aumento de la esteatosis y de las lesiones hepáticas^{466, 469}. Es por esto que la pérdida de peso debe hacerse de forma paulatina.



Se han realizado varios estudios con dietas distintas en composición y restricción calórica encontrándose que la disminución de peso de los pacientes con EGHNA mediante dietas hipocalóricas (una baja en grasas y otra baja en carbohidratos), mejoran los niveles de transaminasas y disminuyen la insulinoresistencia, siendo la más efectiva la dieta hipograsa⁴⁷⁰. Igualmente el tratamiento con dietas hipocalóricas utilizando grasas mono y poliinsaturadas, dan como resultado pérdida de peso asociada a una disminución de los niveles de las aminotransferasas, una mejoría de la RI y del perfil lipídico⁴⁷¹. Hay estudios que han reportado criterios contrarios relacionados con el uso de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y los omega 6. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 tienen un efecto protector para la prevención y tratamiento de la EHNA⁴⁷². En cambio, los ácidos grasos poliinsaturados omega 6, se han asociado con el desarrollo de HGNA. Esto hace pensar que una relación de ácidos grasos poliinsaturados omega 6 y omega 3 aumentada podría estar relacionada con la aparición de la necroinflamación en los pacientes con esta enfermedad⁴⁷³.

El consumo excesivo de hidratos de carbono mayor al 54% del aporte calórico de la dieta, aumenta el riesgo de EHNA y un consumo exagerado de proteínas, especialmente las de la carne, se relaciona con el HGNA y elevación de la ALT/GPT⁴⁷⁴.

El consumo de vegetales y frutas proporcionan fibra dietética que inducen sensación de saciedad y limita la ingestión excesiva lo cual ayuda a que se pierda peso. Además aportan vitaminas hidrosolubles y liposolubles. Las vitaminas C y E, los betacarotenos y el selenio contenidos en una dieta balanceada ejercen un efecto antioxidante. Los minerales cobre, zinc, manganeso, magnesio y hierro, forman parte de metaloenzimas imprescindibles en el sistema redox del organismo y por lo tanto desempeñan un papel importante como



antioxidantes. Desde este punto de vista la dieta puede ejercer un efecto positivo para frenar el segundo hit o impacto constituido por el estrés oxidativo²⁸².

Generalmente los pacientes con sobrepeso y obesidad consumen azúcar, fructosa, bebidas light, que aumentan los triglicéridos⁴⁷⁵, inducen a la RI⁴⁷⁶, aumentan la permeabilidad intestinal provocando la endotoxemia⁴⁷⁷ y consecuentemente producen una inflamación y empeoramiento de la esteatosis.

- **Ejercicio.**

La intensidad y la duración de la actividad física requeridas para disminuir la grasa hepática no están establecidas^{478, 479}. Se ha encontrado que con una intensidad mediana (caminar 30-45 mn/ día) a un ritmo continuado, mejora la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa⁴⁸⁰, reduce la secreción de VLDL, apolipoproteína B y previene la esteatosis, probablemente como resultado de la estimulación de la oxidación de los lípidos y la inhibición de síntesis de lípidos en el hígado a través de la activación de la vía proteína quinasa activada por AMP (AMPK)⁴⁸¹.

Los resultados de los efectos sobre la EGHNA de la relación del ejercicio y la pérdida de peso, son controvertidos. Se ha observado en algunos estudios que los efectos del ejercicio sobre esta enfermedad son independientes de la pérdida de peso ya que se ha visto que el ejercicio realizado regularmente reduce los lípidos viscerales y hepáticos en obesos que han sido sedentarios, aún en ausencia de pérdida de peso⁴⁸². Mientras que también se ha encontrado que la pérdida de peso mantenida como resultado de una dieta hipocalórica y el aumento de la actividad física, mejora significativamente las enzimas hepáticas en pacientes obesos con EHNA⁴⁸¹. Por otra parte se ha visto que el ejercicio sin modificación



de la dieta reduce la esteatosis hepática en adultos con EHGNA pero su efecto para mejorar otros aspectos de la histología hepática son todavía desconocidos²⁷².

5.3.-Tratamiento farmacológico.

- **Resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2.**

La evolución de la patología hepática tiene que ver con el control de la glucemia independientemente del tratamiento que se utilice. La resistencia a la insulina es uno de los objetivos principales de los esfuerzos terapéuticos farmacológicos en los pacientes con EHGNA²⁸¹, como ya se ha mencionado.

La metformina se ha investigado ampliamente en el tratamiento del EHGNA y se ha encontrado que mejora los valores de las enzimas hepáticas pero algunos estudios refieren que su efecto sobre las alteraciones de la histología hepática es nulo⁴⁸³. Otros afirman que el daño histológico se reduce⁴⁸⁴, demostrando que produce una cierta mejoría de la EH y la EHNA. Según la mayoría de estudios, la metformina da lugar a una disminución significativa en la resistencia a la insulina y contribuye a la reducción de peso en los pacientes con EHGNA⁴⁸⁵. Hay estudios que la consideran como una opción de tratamiento especialmente en pacientes que padecen EHGNA con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2, o con alteración de la prueba de tolerancia a la glucosa, glucemia alterada en ayunas con evidencias de resistencia a la insulina y de evolución hacia o en fase de EHNA²⁸¹.

En cuanto a las tiazolidinedionas, (rosiglitazona, pioglitazona) existen estudios pilotos que han demostrado, que además de jugar un papel importante en la resistencia a la insulina, su uso en pacientes con EHGNA es beneficioso⁴⁶⁴. El tratamiento con la rosiglitazona reduce



la expresión hepática de los reactantes agudos (PCR y proteína amiloide sérica) sugiriendo que mejora la sensibilidad a la insulina con una reducción en la inflamación⁴⁸⁶. Sin embargo la Asociación Europea del medicamento (AEM) la retiró por detectarse con su uso un ligero incremento del riesgo cardiovascular⁴⁸⁷. La pioglitazona permite una mejoría significativa en la esteatosis, necroinflamación y la tolerancia a la glucosa, que se relaciona con la disminución de la resistencia a la insulina del tejido adiposo en pacientes con EHNA⁴⁸⁸. Además, aumenta los niveles de adiponectina, que se correlaciona con la mejoría en la esteatosis hepática, necroinflamación y fibrosis^{489, 490}. Hay estudios que asociaron significativamente los niveles de adiponectina con la sensibilidad a la insulina hepática⁴⁸⁹. Cabe anotar que el desequilibrio de adiponectina y TNF alfa puede ser uno de los mecanismos fisiopatológicos de la EHGNA y que la regulación de las vías que controlan su producción y señalización pudiera representar una diana terapéutica prometedora⁴⁹¹. Los efectos secundarios de la pioglitazona, (el aumento de peso y cáncer de vejiga) han limitado su uso. Según las guías norteamericanas la pioglitazona puede usarse para tratar a pacientes con esteatohepatitis confirmada con biopsia hepática. Pero a la vez notifica que su seguridad y eficacia en pacientes con EHGNA no se ha establecido aún²⁷². El límite entre al RI y la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es leve. En pacientes con EHGNA y con glucemias basales alteradas sin mejoría con la dieta, hay que plantear el diagnóstico de diabetes y si lo tiene iniciar el tratamiento respectivo⁴⁷⁴.

Tanto las Guías mundiales de Gastroenterología como también las guías de la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) coinciden en que los medicamentos destinados a tratar la RI, como la metformina y las tiazolidinadionas, están aprobados para



el tratamiento de la diabetes, pero no para la HGNA o la EHNA, por lo que se los debe considerar experimentales^{250, 492}. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa cuatro y los agonistas del péptido 1 similar al glucagón, no han sido ampliamente estudiados en este sentido⁴²⁵.

Continúan los estudios para evaluar la capacidad y seguridad de estos agentes farmacológicos dirigidos a mejorar las lesiones hísticas de fibrosis e inflamación.

- **Obesidad.**

Existen estudios con orlistat en pacientes con EGHNA pero sus resultados son contradictorios. Hay estudios en los que se reporta mejoría del peso, de los marcadores biológicos de EGHNA y de la inflamación, mientras otros no reportan mejoría ni del peso, ni de las transaminasas, ni de la histología hepática^{272, 281, 282, 425}.

- **Dislipidemia.**

La alteración del metabolismo lipídico añadida a la resistencia a la insulina puede constituir frecuentemente un antecedente para el desarrollo de la EGHNA⁴⁹³. En la mayoría de los pacientes con EHGNA existen varios componentes del síndrome metabólico y a menudo tienen una dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia, pequeño aumento de LDL y disminución de HDL. Existen pruebas inequívocas de que la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte, en pacientes con HGNA⁴⁹⁴. Es por esto que el tratamiento de la dislipidemia juega un papel importante en el manejo integral de los pacientes con EHGNA. El tratamiento de elección es con estatinas, que no parecen aumentar el riesgo de



toxicidad en los pacientes con enfermedad hepática de base. Es raro observar hepatotoxicidad grave a causa de esa medicación²⁵⁰ y dada la falta de pruebas que demuestran que los pacientes con EHGNA y HGNA tengan un mayor riesgo de lesiones graves hepáticas inducidas por las estatinas, las guías recomiendan su uso para el tratamiento de la dislipemia en pacientes con hígado graso no alcohólico y la EHNA. Hasta que no se demuestre su eficacia desde el punto de vista histológico, no se utilizarán específicamente en el tratamiento de la EHNA²⁷². En general producen una disminución de las transaminasas y de la esteatosis, determinada por ecografía, así como mejoría histológica de la inflamación hepática. En un estudio realizado con simvastatina se evidenció que no tenía ningún efecto beneficioso sobre los parámetros bioquímicos e histológicos en pacientes obesos con EHGNA⁴⁸². En cambio, con la atorvastatina se ha demostrado una disminución significativa de las transaminasas⁴⁸² y esta junto con la pravastatina se ha observado que las alteraciones histológicas mejoran en pacientes con EHNA²⁵⁰. También se ha mostrado la eficacia de la rosuvastatina en pacientes con dislipemia e hígado graso, así como la reducción del riesgo cardiovascular⁴⁸². Queda aún por demostrar si la fibrosis hepática se ve favorablemente afectada por el tratamiento con estatinas²⁸¹. La hipertrigliceridemia aislada puede ser tratada con ácidos grasos omega 3 ya que no solo reducen los triglicéridos sino que también mejoran la enfermedad hepática^{272, 425}. Hay evidencia de que el gemfibrozilo puede lograr disminuir las trasaminasas⁴⁹⁵. No hay estudios que demuestren la eficacia en el HGNA de estatinas y fibratos sin dislipidemia asociada⁴⁹⁸.



- **Agentes citoprotectores y antioxidantes.**

Dentro de este grupo se encuentran la vitamina E, la pentofixilina, los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, el ácido ursodexosicólico, la N-acetilcisteína, la betaína y el resveratrol.

- Vitamina E.

Los resultados de los diferentes ensayos clínicos de los estudios con vitamina E no son concluyentes. Se ha visto que mejora los niveles de las aminotransferasas en pacientes con EHGNA⁴⁹⁷. La AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) ACG (American College of Gastroenterology) y AGA (American Gastroenterological Association) refieren que la administración de una dosis diaria de 800IU/día mejora la histología hepática en pacientes adultos no diabéticos con alteraciones histológicas demostradas mediante la biopsia hepática y consideran que puede ser el fármaco de primera elección para este tipo de pacientes. La recomiendan en pacientes sin diabetes, pacientes con demostración de alteración histológica por biopsia, que no tengan cirrosis en EHGNA ni cirrosis criptogénica²⁷². Hay estudios que reportan que hay un posible aumento de la mortalidad con dosis mayores de 400 IU/día⁴⁶⁴. No se debe administrar en personas que tomen estrógenos, con algún riesgo de trombosis o que tomen anticoagulantes⁴⁷⁴. Debe suspenderse si en una biopsia de seguimiento (12-18 meses) no hay una buena evolución de las alteraciones histológicas⁴⁹⁸.

- Los bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARA II).

Inhiben la proliferación de las células estrelladas, disminuyendo la fibrosis y la inflamación. Se ha demostrado que el tratamiento con losartán reduce significativamente la concentración plasmática de TGF- β 1, ferritina sérica y transaminasas, así como la



necroinflamación y la fibrosis hepáticas en pacientes con EHGNA e hipertensión. El telmisartán bloqueante de los receptores angiotensina tipo 1 y modula a PPAR γ , que ha demostrado tener también efectos activadores de los PPAR α en el hígado con mejoría en la citolisis y necroinflamación, y con mayor efectividad comparado con el losartán⁴⁸¹. Se podrían recomendar en pacientes con HGNA e hipertensión arterial⁴⁹⁹.

- La pentoxifilina.

Inhibe la síntesis de TNF α y es uno de los pocos medicamentos específicos para la hepatitis alcohólica grave. Por este motivo, se ha ensayado en pacientes con HGNA. La administración de pentoxifilina se asocia a una mejoría de los niveles de las enzimas hepáticas y también de las alteraciones histológicas inflamatorias⁴⁷⁴. Su efecto es dosis dependiente y por largos períodos, revertiendo cuando se suspende el tratamiento²⁸¹. Se necesitan estudios con un número amplio de pacientes para determinar su verdadera utilidad.

- El ácido ursodeoxicólico.

Se ha considerado como hepatoprotector o antioxidante, no ha demostrado eficacia sobre los parámetros histológicos en estudios suficientemente bien diseñados en pacientes con HGNA^{500, 501}. En la actualidad no se considera útil para el tratamiento de esta enfermedad^{250, 272, 498}.

- N-acetilcisteína.

Incrementa los niveles de glutatión en el hígado protegiéndolo del estrés oxidativo. A dosis de 1-1,2 g/día disminuyen los niveles de ALT/GPT y GGT, aunque dichos efectos favorables parecen no ser duraderos ni tener eficacia para disminuir de inflamación histológica⁴⁸¹.



- La betaína

Conocida como trimetilglicina. Es un suplemento nutricional componente del ciclo metabólico de la metionina, con la que se ha demostrado en un par de ensayos clínicos que puede reducir la esteatosis hepática y disminuir los valores de ALT/GPT, AST/GOT y GGT⁴⁰⁷.

Ninguno de los medicamentos anteriormente nombrados se ha aprobado para el tratamiento de la EHNA ni de la HGNA. Todos tienen datos limitados y pocos o ninguno de esos datos provienen de ensayos doble ciego controlados. Todos ellos son considerados experimentales²⁵⁰.

5.4.-Tratamiento quirúrgico.

- **Cirugía bariátrica.**

Como se ha mencionado anteriormente la obesidad es muy común en la EHGNA y la cirugía bariátrica es una de las opciones más eficaces para lograr a largo plazo la pérdida de peso en pacientes con obesidad severa (ver capítulo tratamiento obesidad). Cuando se la comenzó a realizar se describieron casos de esteatosis severa producida por la rápida pérdida de peso, en especial con el bypass yeyuno-ileal y queafortunadamente ahora el bypass gástrico-proximal ha solucionado este problema. La cirugía bariátrica en pacientes con EHGNA ha mostrado los efectos beneficiosos de la pérdida de peso sobre la histología hepática y la elevación enzimática del hígado^{281, 481}. En pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica, se ha observado que tres meses después de ella, la esteatosis hepática se reduce del 53% al 32%, como también la mortalidad general³⁹². Otros estudios tanto prospectivos como retrospectivos, la han asociado con una mejoría de la resistencia a la



insulina, la esteatosis e inflamación⁵⁰². La cirugía bariátrica no está contraindicada en individuos obesos con EHGNA o EHNA pero si con cirrosis establecida. Sin embargo hasta el momento es prematuro considerarla como un tratamiento específico para la EHGNA²⁷².

- **Transplante hepático.**

Entre el 30 y 40% de los pacientes con cirrosis relacionada con EHNA requieren untrasplante de hígado²⁵⁰ y está indicada cuando hay una cirrosis descompensada siempre que las comorbilidades asociadas lo permitan³⁷⁰. Aunque la evolución del trasplante suele ser buena, la esteatosis puede recaer en la mayoría de los pacientes, sin llegar a desarrollar esteatohepatitis ni fibrosis²⁸¹. Las causas de la recurrencia se desconocen aunque puede que sean múltiples: hipertrigliceridemia, obesidad, diabetes y tratamiento con corticoides^{503, 504}. La esteatosis grave e incluso la moderada puede ser causa de disfunción primaria del injerto, por lo que se rechazan como donantes los órganos con esteatosis macrovesicular > 10-30 % o los pacientes con IMC > 28⁵⁰⁵ para algunos estudios y para otros se rechazan los pacientes con valores límites del IMC > 35 a > 45²⁵⁰. Otros posibles mecanismos para explicar esta disfunción del injerto pueden ser la disminución de la capacidad para generar trifosfato de adenosina y la generación de metabolitos tóxicos. En cambio, los hígados con esteatosis microvesicular pueden utilizarse de manera más segura para el trasplante⁴³². Puede aparecer una EHNA en un paciente trasplantado que nunca la hubiera padecido²⁵⁰ y el riesgo de desarrollar esteatosis de nuevo es de un 20 %, probablemente relacionado con el incremento de peso que ocurre durante los 2 primeros años después del trasplante, así como con el uso de corticoides⁴³².



5.5.-Otras opciones terapéuticas.

- **Fármacos para el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano.**

La mayor parte de los estudios sobre la utilización de prebióticos, antibióticos y probióticos se han realizado en ratones y hay un número limitado de ensayos clínicos en humanos. En algunos de ellos se ha encontrado que los prebióticos (oligofructosa) promueven la pérdida de peso, mejoran la regulación de la glucosa y los niveles de insulina y disminuyen las transaminasas^{506, 507}.

En modelos animales se ha observado que el tratamiento con polimixina B y metronidazol reduce el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, con disminución de endotoxinas y del grado de esteatosis e inflamación hepáticas, mejorando el daño hepático, probablemente por la menor producción de TNF- α lo cual apoya el papel patógeno de las bacterias intestinales^{380, 381, 382}.

Existen varios estudios que apoyan que las terapias con probióticos (*Escherichia coli* no patógena, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, bifidobacterias) pueden atenuar el daño hepático, mejorar los niveles de transaminasas, disminuir los niveles de TNF- α , IL-6, IL-10 e IL-12, mejorar la resistencia a la insulina.

Todos los estudios coinciden en que la modulación de la microbiota puede constituirse en una diana terapéutica en los pacientes con EHGNA^{403, 508, 509}. Es por esto que es necesario realizar estudios clínicos para evaluar el uso de estas sustancias en pacientes con EHGNA,



determinar sus dosis óptimas y su composición para valorar sus resultados en la histología hepática^{509, 502}.

- **Flebotomías y terapia quelante de hierro.**

La depleción de hierro mejora la respuesta coronaria, la disfunción endotelial, la secreción de insulina, la acción insulínica y el control metabólico de la DM2. Las flebotomías en pacientes con EHGNA y sobrecarga de hierro hepático asociada a RI, pueden bajar el riesgo de fibrosis, cáncer o enfermedad cardiovascular. La desferroxamina (quelante de hierro) disminuye la lesión de la mucosa intestinal, reduciendo la translocación bacteriana y los niveles de endotoxina de la circulación portal y sistémica. Esta observación sugiere que el hierro participa en la patogenia de la EHGNA⁵¹⁰.

- **Consumo de alcohol.**

Se cree que la recomendación de excluir el alcohol puede crear problemas en pacientes con síndrome metabólico con coronariopatía, ya que está demostrado que en estos pacientes el consumo de vino podría ser beneficioso. Se ha visto que el uso de alcohol de alta graduación está asociado a la progresión de la enfermedad. No está claro si el consumo bajo o moderado de alcohol podría ser beneficioso. Es posible que tenga efectos beneficiosos⁵¹¹. Hay estudios que sugieren que el consumo de vino en cantidades modestas (0.12 L / 4 onzas por día) puede disminuir la prevalencia de HGNA. No se ha estudiado la eficacia de esta estrategia para el tratamiento de una HGNA establecida²⁵⁰. En ausencia de



datos más definitivos se recomienda que en pacientes con EHGNA se suspenda el consumo de alcohol⁴⁶⁴.

- **Melatonina.**

Es un captador de peroxinitrito que puede normalizar la morfología hepática, la disfunción mitocondrial y la actividad de la cadena respiratoria en modelos animales⁵¹².

- **Agonistas de los receptores farnesoide X (FXR).**

Se incluyen en la familia de receptores hormonales nucleares, regulado por los ácidos biliares, cuya activación juega un papel importante en la homeostasis del colesterol, metabolismo de la glucosa y sensibilidad a la insulina. Un agonista semisintético del FXR, el INT-747, aumenta la secreción de insulina, mejora el almacenamiento de lípidos en adipocitos y la secreción de adiponectina y leptina; el tratamiento con INT-747 se asoció con una mejoría de los niveles de glucosa, de los marcadores de fibrosis y pérdida de peso⁵¹³.

- **Suplementos de Omega 3.**

Los suplementos de Omega 3 en la dieta son beneficiosos pero sus dosis no se conocen⁵¹⁴.

5.6.- Enfoque genético.

La diferencia en el genotipo y el medio ambiente podría explicar los distintos resultados observados entre los ensayos bien controlados de medicamentos y la razón de que ciertas terapias sólo son eficaces en ciertos individuos. Es por esto que el diagnóstico a nivel

molecular y el tratamiento personalizados muy importante, debido a la variedad de los factores de estilo de vida y ambientales ya que las interacciones entre el genotipo, fenotipo y ambiente determinan el proceso de la enfermedad. En el futuro y gracias a que se están identificando varios genes relacionados con la EHGNA, (mencionados en el correspondiente capítulo), este tipo de tratamiento podría realizarse²⁷⁷. En la tabla 43 se muestra un resumen de las principales dianas terapéuticas y su respectivo tratamiento.

Diana terapéutica	Tratamiento	Consideraciones	Recomendaciones
Obesidad	Dieta hipocalórica + ejercicio físico	Mejora el HGNA/EHNA con descenso de las transaminasas y mejora la sensibilidad a la insulina	Principal recomendación. Dietas con grasas mono y poliinsaturadas y pobres en hidratos de carbono
	Cirugía bariátrica	Mejora el HGNA/EHNA	Pacientes con obesidad mórbida que no responden a dieta
Diabetes y resistencia a la insulina	Metformina	Descenso de las transaminasas. No mejora la EHNA	HGNA con diabetes tipo 2. No recomendado en EHNA
	Pioglitazona	HGNA sin diabetes mejora la esteatosis y la EHNA pero no la fibrosis. Causa incremento de peso	EHNA con diabetes tipo 2
Dislipidemia	Estatinas	Pueden provocar aumento de las transaminasas	HGNA con dislipidemia. No recomendado en EHNA
Estrés oxidativo e inflamación	Vitamina E	Mejora las transaminasas y el HGNA/EHNA. No mejora la fibrosis. Contraindicado en pacientes con anticoagulantes, estrógenos o en riesgo de trombosis	EHNA sin diabetes
	Pentoxifilina	Mejoría de las transaminasas y de las alteraciones histológicas. No estudios controlados y aleatorizados	A considerar en estudios controlados a largo plazo.
	Ácido ursodeoxicólico	No mejoría histológica	No recomendado para el HGNA
Fibrosis	IECA	Mejoran la fibrosis	HGNA/EHNA con HTA

EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; HGNA: hígado graso no alcohólico; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Tabla 43. TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES DIANAS TERAPÉUTICAS EN LA EHGNA. Fuente modificada: Caballería LI, et al. Hígado graso no alcohólico. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. Gastroenterol Hepatol. 2014; 37 (6):372-383⁴⁷⁴.



Universidad de Valladolid





II.- JUSTIFICACIÓN



Universidad de Valladolid





II.- JUSTIFICACIÓN

En las últimas dos décadas ha ido quedando cada vez más claro que la Enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), que incluye al hígado graso no alcohólico o esteatosis hepática (HGNA) y a la esteatohepatitis hepática no alcohólica (EHNA) es actualmente la causa más frecuente de enfermedad hepática tanto en los países occidentales como en los de Medio Oriente, Lejano Oriente, África, el Caribe y América Latina, concluyendo que su distribución es universal.

La EHGNA está íntimamente vinculada con la obesidad y las comorbilidades relacionadas con ella. El incremento que se está produciendo en la prevalencia de estas enfermedades, tanto en la población adulta como en la infantil, indican que la EHGNA se convertirá en un problema hepático cada vez más frecuente, aumentando la prevalencia mundial de las hepatopatías y afectando la salud pública y los costes de la atención sanitaria a nivel mundial. Se estima que HGNA/EHNA incrementarán un 26% los costes médicos directos e indirectos en un quinquenio.

Sin embargo la prevalencia de la EHGNA en la población general no se conoce con exactitud, fundamentalmente debido a que no se dispone de marcadores diagnósticos no invasivos que sean sensibles y específicos de esta enfermedad hepática y a que los estudios realizados hasta el momento son bastante heterogéneos ya que las características de las poblaciones estudiadas son distintas y los métodos de diagnósticos utilizados también. El diagnóstico de certeza de EHGNA se obtiene mediante la práctica de una biopsia hepática, no obstante se trata de un método invasivo con importantes riesgos y elevado coste.



Por lo anteriormente mencionado nos hemos planteado realizar el presente trabajo en un grupo de pacientes obesos de la consulta de Endocrinología del Área Oeste de Valladolid, que pretenderá comparar sus factores de riesgo cardiovascular, su antropometría, presencia de síndrome metabólico y sus componentes, ingesta dietética y niveles séricos de adipocitoquinas en función de los niveles de transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) actualmente conocida como alanina transaminasa (ALT), como método serológico no invasivo de diagnóstico de la EHGNA.



Universidad de Valladolid





Universidad de Valladolid





III.- OBJETIVOS



Universidad de Valladolid





III.- OBJETIVOS

- 1.- Describir la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, (síndrome metabólico y tabaco) de una muestra de pacientes obesos con ALT /GPT alterada frente a obesos con ALT /GPT normal.

- 2.- Describir los valores antropométricos de una muestra de pacientes obesos con ALT /GPT alterada frente a obesos con ALT /GPT normal.

- 3.- Describir la ingesta dietética y su desviación de las recomendaciones internacionales de una muestra de pacientes obesos con ALT /GPT alterada frente a obesos con ALT /GPT normal.

- 4.- Describir los valores de adipocitoquinas de una muestra de pacientes obesos con ALT /GPT alterada frente a obesos con ALT/GPT normal.

- 5.- Evaluar en un modelo de regresión logística las variables independientes relacionadas con los niveles de ALT/GPT



Universidad de Valladolid





IV.- MATERIALES Y MÉTODOS



Universidad de Valladolid





IV.- MATERIALES Y MÉTODOS

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Teniendo en cuenta los objetivos mencionados anteriormente, se desarrolló un estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal de período (2004-2014) en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) perteneciente al Área de salud Oeste de Valladolid.

2.- POBLACIÓN

2.1.- Población diana y población de estudio

La **población diana** está constituida por los pacientes con obesidad (según la definición de la OMS), pertenecientes a un área de salud característica de la Comunidad Autónoma de Castilla y León (España).

La **población de estudio** está formada por los pacientes con obesidad del Área de salud Oeste de Valladolid, que acuden a la consulta especializada de Endocrinología y Nutrición del HURH por cualquier motivo, remitidos por su médico de Atención Primaria, y que son derivados a una Unidad de Nutrición Clínica para instaurar tratamiento higiénico-dietético.

2.2.- Selección de la muestra

La selección de la muestra se ha realizado mediante reclutamiento de casos consecutivos (muestreo no probabilístico) durante el periodo 2004-2014, hasta completar el tamaño



muestral (todos los casos atendidos en la consulta de Nutrición Clínica) de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión descritos a continuación.

2.3.- Criterios de inclusión

- Pacientes con obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).
- Residencia habitual en la provincia de Valladolid.
- Firma de consentimiento informado para la participación en el estudio y la obtención de muestras biológicas.
- Obtención de muestras sanguíneas para determinaciones analíticas.
- Obtención de datos antropométricos.
- Edad superior a 18 años, sin límite de edad.

2.4.- Criterios de exclusión

- No pertenecer al Área de salud Oeste de Valladolid.
- No acudir de manera regular a las visitas.
- Obesidad secundaria.



3.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Los pacientes fueron reclutados en la Consulta de Endocrinología y Nutrición adscrita al HURH por el Médico Especialista y remitidos a la Consulta de Nutrición Clínica (Dietética), ubicada en la Unidad de Apoyo a la Investigación de dicho centro.

Tras la firma del consentimiento informado, fueron finalmente incluidos en el estudio, obteniéndose a continuación sus datos clínicos epidemiológicos y realizándose la toma de la presión arterial, las mediciones antropométricas (peso, talla, perímetros de cintura y cadera) y la impedanciometría bioeléctrica.

Además, se solicitó una analítica de rutina, que incluía parámetros relativos al metabolismo de la glucosa, de los lípidos, la función hepática y en el mismo procedimiento de extracción, se obtuvieron muestras sanguíneas que fueron procesadas antes de 6 horas, y alícuotadas y congeladas antes de 48 horas en la Unidad de Apoyo a la Investigación. Las determinaciones de adipocitoquinas fueron realizadas en suero en sesiones de trabajo analítico de 96 muestras a lo largo del periodo de estudio, utilizándose las mismas técnicas durante todo el tiempo.

4.- VARIABLES E INSTRUMENTACIÓN

4.1.- Metabolismo hepático

Estos parámetros fueron determinados de rutina en el laboratorio de análisis clínicos del HURH, asegurándose a lo largo de todo el periodo el control de calidad analítico y

preanalítico recomendado por la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). El estudio de ALT/GPT se hizo con el percentil 75: ALT/GPT: Normal: ALT/GPT P<75 (<30 UI/L mujeres;< 40 UI/L hombres) y ALT/GPT P>75: Alterada (>30 UI/L mujeres;> 40 UI/L hombres). En la tabla 44 se muestran sus valores de referencia, la técnica e instrumentación para obtenerlas.

VARIABLE	UNIDAD	TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN	VALORES DE REFERENCIA
AST/GOT	UI/L	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)	1-40 UI/L
ALT/GPT	UI/L		1-37 UI/L
GGT	UI/L		1-50 UI/L
Fosfatasa alcalina	UI/L		98-279 UI/L
Bilirrubina total	mg/dl		0,3 a 1,0 mg/dL.

Tabla 44. VALORES DE REFERENCIA, TÉCNICA E INSTRUMENTACIÓN DEL METABOLISMO HEPÁTICO.

ALT/GPT (alanina-aminotransferasa o glutámico-pirúvica) y AST/GOT (aspartato-aminotransferasa o glutámico-oxalacética), GGT (gamma-glutamyl-transpeptidasa)

4.2.- Variables demográficas (Tabla 45)

- **Edad (años).** La media de la edad ha sido utilizada para determinar dos grupos de estratificación.
- **Sexo:** hombre, mujer.

VARIABLE	UNIDAD	TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN
Sexo	H, M	Historia clínica
Edad	Años	Historia clínica

Tabla 45. UNIDAD Y TÉCNICA E INSTRUMENTACIÓN DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

H: Hombres. M: Mujeres

4.3.- Variables antropométricas.

Las variables antropométricas fueron obtenidas, siguiendo las recomendaciones habituales por el mismo equipo a lo largo de todo el periodo. En la tabla 46 se resumen la unidad y técnicas/instrumentación utilizadas.

VARIABLE	UNIDAD	TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN
Peso	kg	Balanza
Talla	m	Estadiómetro
Índice de Masa Corporal(IMC)	kg/mt ²	Peso / Talla ²
Clasificación SEEDO	Obesidad I, II, III, IV	Clasificación SEEDO
Circunferencia abdominal(CA)	cm	Cinta métrica
Perímetro de Cadera (PC)		
Índice Cintura/Cadera (ICC)		PC / Ca

Tabla 46. UNIDAD, TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS. Sociedad española para el estudio de la obesidad (SEEDO).

- **Peso (kg).** Se midió sin ropa con una precisión de $\pm 0,1$ kg, empleando una báscula manual hasta el 0,1 kg más cercano.
- **Talla (m).** Se empleó un estadiómetro. Se midió con el paciente en posición erguida y descalzo sobre la plataforma, con los talones juntos y con la cabeza en una posición tal



que la línea de visión fuera perpendicular al cuerpo. Se deslizó la cabecera móvil hasta el vértice del cráneo con una presión suficiente para comprimir el cabello. Se registró la talla hasta el 0.1 cm más próximo.

- **Índice de Masa Corporal (IMC kg/m²).** Se calculó mediante la fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{talla}^2 (\text{m}^2)}$$

- **Circunferencia abdominal (CA cm).** Se midió con el paciente en bipedestación, sin ropa y relajado, localizando el borde superior de las crestas ilíacas y rodeando la cintura del individuo por encima de ese punto con una cinta métrica. La lectura se realizó al final de una espiración normal.
- **Perímetro de Cadera (PC cm).** Se midió con el paciente en bipedestación, sin ropa y relajado, localizando el borde superior de los trocánteres y rodeando la cadera del individuo por encima de ese punto con una cinta métrica. La lectura se realizó al final de una espiración normal.
- **Índice Cintura-Cadera (ICC).** Se calculó mediante la fórmula:

$$\text{Índice cintura-cadera: } \frac{\text{Cintura (cm)}}{\text{Cadera (cm)}}$$

Se tomó el valor normal propuesto por al OMS: hombres: 1 y en mujeres 0,8.

- **Clasificación de obesidad.** Se utilizó la clasificación propuesta por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) en función del Índice de Masa Corporal que se resumen en la tabla 47.

VARIABLE	VALORES
Obesidad I	30-34,9 kg/m ²
Obesidad II	35-39,9 kg/m ²
Obesidad III (mórbida)	>40-49,9 kg/m ²
Obesidad IV (extrema)	>50 kg/m ²

Tabla 47. CLASIFICACIÓN DE OBESIDAD. Sociedad española para el estudio de la obesidad (SEEDO) 2007

4.4.- Variables de la impedanciometría.

En todos los sujetos del estudio se realizó un análisis de impedancia bioeléctrica (AIB). La impedancia (Z) se define como la oposición de un conductor al paso de la corriente eléctrica y depende del contenido de agua y de la conducción iónica en el organismo. Está constituida por dos vectores, la resistencia (R) y la reactancia (Xc), según la siguiente ecuación:

$$Z = (R^2 + X_c^2)^2$$

El análisis se realizó en todos los sujetos, siguiendo las instrucciones del fabricante, después de un ayuno mínimo de 5 horas, advirtiéndolo a los sujetos de la necesidad de

abstenerse de la ingesta de alcohol y de la realización de ejercicio físico en las 48 horas previas a la prueba, para evitar modificaciones en la hidratación. La técnica consistió en la aplicación de una corriente eléctrica de 0,8 mA y 50 kHz por un generador de señal calibrada (Biodynamics Model 310e, Biodynamics Corp. ®, Seattle, Wa, EEUU) sobre la piel de las extremidades derechas mediante unos electrodos adhesivos.

Conocidas la altura, el peso, la edad, el sexo, la resistencia y la reactancia y asumiendo una hidratación constante de 0,732, puede determinarse el agua corporal total y a partir de ésta, los parámetros que se muestran en la tabla 48.

VARIABLE	UNIDAD	TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN
Resistencia	ohm	BIA
Reactancia	ohm	
Angulo de fase	°	
Agua corporal total	lt	
Agua extracelular	lt	
Masa libre de grasa	kg	
Masa grasa	kg	
Masa muscular	kg	
Gasto metabólico basal	kcal/día	

Tabla 48. UNIDAD Y TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN DE LAS VARIABLES DE LA IMPEDANCIOMETRÍA (BIA).

4.5.- Variables clínicas

En la tabla 49 se resumen las variables clínicas.

VARIABLE	UNIDAD	TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN
Tensión Arterial Sistólica	mmHg	Esfigmomanómetro
Tensión Arterial Diastólica	mmHg	
Hábito tabáquico	Sí, No	Historia clínica
Consumo de tabaco	Cigarrillos / día	
Hábito alcohólico	Sí, No	
Tipo de bebida	Cerveza, vino, destilados, varios	
Cantidad de consumo de alcohol	gr / día	$(\text{volumen consumo día (cc)} \times \text{graduación} \times 0.79) / 100$
Tipo de consumidores	gr/día	Abstemios: 0 gr /día Bajo consumo: ≤ 20 gr/día Moderado consumo: entre 20 y 40 gr/día Alto consumo: ≥ 40 gr/día
Consumo significativo de alcohol	gr/día	Hombres ≥ 30 gr/día Mujeres ≥ 20 gr/día

Tabla 49. UNIDAD Y TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS

- **Presión Arterial**

La presión arterial sistólica y diastólica fueron medidas mediante un esfigmomanómetro manual aneroide calibrado cada 6 meses. Los pacientes permanecieron sentados cómodamente un mínimo de 5 minutos, con la espalda apoyada y evitando cruzar las piernas. El brazo, sin ropa que lo comprimiese permaneció apoyado con la palma de la mano hacia arriba, colocándose el manguito más adecuado para el diámetro del brazo a la altura del corazón. Se consideró como brazo de medición aquel con la tensión arterial más alta y una vez establecido, se realizaron dos tomas de tensión, separadas 2 minutos, promediando los valores obtenidos.

- Presión Arterial Sistólica (mmHg). (PAS)

- Presión Arterial Diastólica (mmHg). (PAD)

Para valorar los niveles de PA, se utilizó la clasificación propuesta por la guía para el manejo de HTA de las Sociedades Europea de HTA y Cardiología (ESH/ESC)²² del 2013 y también recogida en el Documento de Consenso para el manejo de la HTA en España²³. La HTA sistólica aislada se clasifica también en grados 1,2 o 3 según el valor de la PAS en los intervalos indicados²² (Tabla 50).

CATEGORÍA	SISTÓLICA mmhg		DIASTÓLICA mmhg
Optima	<120	y	<80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
HTA grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA grado 3	≥180	y/o	≥110
HTA sistólica aislada	≥140	y	<90

Tabla 50. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA) EN CONSULTA, SEGÚN LAS SOCIEDADES EUROPEA DE HTA Y CARDIOLOGIA DEL 2013. (ESH/ESC 2013).

- **Tabaco y alcohol**

La información sobre la ingesta de alcohol y el hábito tabáquico fue recogida mediante anamnesis, incluyendo las siguientes variables:

- Hábito tabáquico (Sí, No).
- Número de cigarrillos/día
- Hábito alcohólico (Sí, No).
- Tipo de bebida (cerveza, vino, destilados alta graduación, varias).



- Cerveza
 - Vino
 - Destilados
 - Varios
- Cantidad de alcohol puro ingerida:

Se aplicó la siguiente fórmula para calcular la cantidad ingerida de alcohol puro por día en gramos (gr/día) de cada uno de los pacientes estudiados:

$$\text{gr alcohol puro/día: (volumen de consumo diario (cc) } \times \text{ graduación } \times 0.79) / 100$$

Se consideró una graduación media de 3% para la cerveza, 13% para el vino y 30% para los destilados.

- Tipo de consumidores según gramos de alcohol/día (Tabla 51)

TIPO DE CONSUMIDOR	gr de alcohol/día
Abstemio	No consume
Bajo consumo	≤ 20
Moderado consumo	Entre 20 y 40
Alto consumo	≥ 40

Tabla 51. TIPO DE CONSUMIDORES SEGÚN GRAMOS (gr) DE ALCOHOL/DÍA

- Consumo significativo de alcohol

Se consideraron cifras ≥ 20 gr/día para la mujer y >30 gr/día para el hombre basados en la definición de consumo de alcohol significativo según las recomendaciones de la OMS con respecto al grado de consumo límite de bebidas alcohólicas.

4.6.- Parámetros de laboratorio

Estos parámetros fueron determinados de rutina en el laboratorio de análisis clínicos del HURH, asegurándose a lo largo de todo el periodo el control de calidad analítico y preanalítico recomendado por la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). Las variables de laboratorio incluidas en el estudio pueden agruparse en tres categorías, según se muestra a continuación.

4.6.1.- Bioquímica general.

En la tabla 52 se muestran los valores de referencia de las variables de la bioquímica general y la unidad y la técnica que se utilizaron para medirlas.

VARIABLE	UNIDAD	TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN	VALORES DE REFERENCIA
Urea	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®) Olympus AU5400 (Olympus Diagnostica®)	10-50 mg/dl
Creatinina	mg/dL		0.6-1.1 mg/dl
Ácido úrico	mg/dL		3.4-7.0 mg/dl
Proteínas totales	g/dL		6.6-8.7 g/dl
PCR	mg/dL		0-8 mg/L

Tabla 52. VALORES DE REFERENCIA, UNIDAD Y TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN DE LAS VARIABLES DE LA BIOQUÍMICA GENERAL. PCR: Proteína C Reactiva.

4.6.2.- Metabolismo de los lípidos:

La tabla 53 muestra los valores de referencia de las variables del metabolismo de los lípidos y la unidad y la técnica que se utilizaron para medirlas.

VARIABLE	UNIDAD	TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN	VALORES DE REFERENCIA
Colesterol total	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®) Olympus AU5400 (Olympus Diagnostica®)	110-240 mg/dl
Triglicéridos	mg/dL		50-170 mg/dl
HDL-Colesterol	mg/dL		35-70 mg/dl
LDL-Colesterol	g/dL	Fórmula de Friedewald *	130-160 mg/dl

Tabla 53. UNIDAD, TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN Y VALORES DE REFERENCIA DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS. HDL-Colesterol: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad. . LDL-Colesterol: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad. *Se calcula siempre que los triglicéridos no superen los 400 mg/dl:

$$\text{LDL - Colesterol} = \frac{\text{colesterol total} - \text{colesterol HDL} + \text{triglicéridos}}{5}$$

4.6.3.- Metabolismo de la glucosa

En la tabla 54 se muestran los valores de referencia, la unidad y la técnica utilizadas para las variables del metabolismo de la glucosa.

VARIABLES	UNIDAD	TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN	VALORES DE REFERENCIA
Glucosa	mg/dl	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®) Olympus AU5400 (Olympus Diagnostica®)	75-110 mg/dl
Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	%	MEIA, Architect i2000 (Abbott Laboratories®)	≤5,6 %
Insulina	mcUI/ml	HPLC, HA 8140 System (Akray®)	2-30 mcUI/ml
HOMA-IR		[Insulina (uU/mL) x Glucosa (mg/dL)] / 405	2.6

Tabla 54. UNIDAD, TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN Y VALORES DE REFERENCIA DE LAS VARIABLES DEL METABOLISMO GLUCOSA. HOMA-IR: modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina

4.7. Adipocitoquinas

Las adipocitoquinas fueron determinadas en el laboratorio de la unidad de apoyo a la investigación del HURH, manteniendo la calibración de la técnica analítica a lo largo de todo el periodo. En la tabla 55 se muestra el resumen de la unidad y la técnica utilizadas para medirlas y el rango analítico utilizado.

VARIABLES	UNIDAD	TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN	RANGO ANALÍTICO
Leptina	ng/mL	ELISA, Mediagnost®	1 – 100 ng/mL.
Adiponectina	ng/mL	ELISA, Mediagnost®	2 – 100 ng/mL.
Resistina	ng/mL	ELISA, Biovendor Laboratory®	1 – 50 ng/mL
TNF α	pg/mL	ELISA, R & D systems®	15,6 – 1000 pg/mL

Tabla 55. UNIDAD, TÉCNICA/INSTRUMENTACIÓN Y RANGO ANALÍTICO DE LAS VARIABLES DE ADIPOCITOQUINAS. TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa.

4.7.1 Leptina (ng/mL).

Fue determinada mediante ELISA (Mediagnost®, Reutlingen, Alemania), con una sensibilidad analítica de 0,2ng/mL, un coeficiente de variación (%) (Intra e interensayo) máximo del 13,7% y un rango analítico de 1 – 100 ng/mL.



4.7.2 Adiponectina (ng/mL).

Fue determinada mediante ELISA (Mediagnost®, Reutlingen, Alemania), con una sensibilidad analítica de 0,6 ng/mL, un coeficiente de variación (%) (Intra e interensayo) máximo del 10,6% y un rango analítico de 2 – 100 ng/mL.

4.7.3 Resistina (ng/mL).

Fue determinada mediante ELISA (BiovendorLaboratory, Inc. ®, Brno, República Checa), con un límite de detección de 0,012 ng/mL, un coeficiente de variación (%) (intra e interensayo) máximo del 14,7% y un rango analítico de 1 – 50 ng/mL.

4.7.4. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , pg/mL).

Fue determinado mediante ELISA (R & D systems, Inc. ®, Minneapolis, USA), con un límite de detección de 1,6 pg/mL, un coeficiente de variación (%) (Intra e interensayo) máximo del 12,6% y un rango analítico de 15,6 – 1000 pg/mL.

4.8. Síndrome metabólico

La variable síndrome metabólico y sus constituyentes fueron definidas de acuerdo con los criterios de armonización de Alberti et al (2009)³⁹. En la tabla 56 se resumen la categoría y la definición de las variables del síndrome metabólico.



VARIABLES	CATEGORIA	DEFINICIÓN
Circunferencia abdominal elevada	Sí/No	≥ 102 cm en varones, ≥ 88 cm en mujeres (ESC) ≥ 94 cm en varones, > 80 cm en mujeres (IDF)
Alteración de la glucemia	Sí/No	≥ 100 mg/dL o tratamiento
Hipertrigliceremia	Sí/No	> 150 mg/dL o tratamiento
Colesterol HDL disminuido	Sí/No	< 40 mg/dL en varones < 50 mg/dL en mujeres o tratamiento
Hipertensión arterial	Sí/No	PAS ≥ 130 y/o la PAD ≥ 85 mm Hg o tratamiento
Síndrome metabólico	Sí/No	≥ 3 criterios

Tabla 56. CATEGORÍA Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEL SÍNDROME METABÓLICO. Colesterol HDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. ESC: Sociedad Europea de Cardiología. IDF: International Diabetes Federation.

4.8.1.- Circunferencia abdominal. (Sí, No).

Se definió un perímetro de cintura patológico cuando fue ≥ 102 cm en varones, ≥ 88 cm en mujeres Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y ≥ 94 cm en varones, > 80 cm en mujeres International Diabetes Federation (IDF).

4.8.2.- Alteración de la glucemia. (Sí, No).

Se definió la concentración de glucosa patológica cuando fue ≥ 100 mg/dL, o había tratamiento hipoglucemiante

4.8.3.- Hipertrigliceremia. (Sí, No).

Se definió la concentración de triglicéridos patológica cuando fue ≥ 150 mg/dL o en presencia de tratamiento específico.

4.8.4.- Disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (Colesterol-HDL).

(Sí, No).



Se definió la concentración de Colesterol-HDL patológica cuando fue <40 mg/dL en varones o <50 mg/dL en mujeres, o en presencia de tratamiento específico.

4.8.5.- Hipertensión arterial (HTA). (Sí, No).

Se definió hipertensión cuando la tensión arterial sistólica (TAS) fue ≥ 130 y/o la tensión arterial diastólica (TAD) ≥ 85 mm Hg, o había tratamiento antihipertensivo.

4.8.6.- Síndrome metabólico (SM). (Sí, No).

Se definió síndrome metabólico cuando el paciente presentó al menos 3 de los criterios anteriores, independientemente de las pérdidas en el diagnóstico de los factores individuales.

4.9.- Evaluación ingesta dietética

Todos los pacientes respondieron a una encuesta nutricional de 24 horas (1 día) (modelo de encuesta nutricional de 24 horas), para valorar la ingesta de calorías, macronutrientes, tipos de grasa, minerales y vitaminas (Tabla 57). A dicha encuesta se le incorporaron escalas de alimentos y modelos para mejorar los resultados de la misma.



MACRONUTRIENTES	MINERALES	VITAMINAS
Proteínas	Calcio	Vitamina B1
Hidratos de carbono	Hierro	Vitamina B2
Grasas	Iodo	Niacina
Fibra	Magnesio	Ácido fólico
Grasas saturadas	Zinc	Vitamina B12
Grasas monoinsaturadas	Potasio	Vitamina A
Grasas poliinsaturadas	Sodio	Vitamina D y Vitamina E

Tabla 57. MACRO Y MICRONUTRIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO NUTRICIONAL

Los registros fueron revisados por una dietista. Los cálculos nutricionales y el análisis de los datos fueron realizados utilizando el programa DietSource 3.0 – Novartis Medical Nutrition (©1997-2005).

Se midió la ingesta nutricional en valores absolutos (en kilocalorías, gramos, miligramos o microgramos) y también en porcentajes de la Ingesta Dietética Recomendada (Dietary Reference Intake, RDI), según las últimas revisiones (190917- 2002) de las guías publicadas por el Food and Nutrition Board de la National Research Council de los EEUU.

Se entiende por Recomendaciones diaria de la Ingesta (RDI) a la cantidad de un nutriente determinado capaz de facilitar un normal funcionamiento del metabolismo del ser humano en casi la totalidad de una población. Por su parte, los Rangos Aceptables de Macronutrientes (RAM) dan los porcentajes de la distribución de los macronutrientes en la dieta diaria recomendados junto con las RDIs.

A la vez, todos los pacientes respondieron a una encuesta de frecuencias de consumo diario de frutas y verduras, preguntándoles, en el primer caso, si consumían menos de 3 o más de 4 piezas de fruta al día y si la tomaban como zumo, fruta cruda, fruta cocida o naranja; y en el segundo caso, si consumían menos de 3 o más de 4 raciones de verdura al día y si la



tomaban en forma de ensalada, verdura cocida, verdura rehogada o puré. Esta encuesta informa también del hábito tabáquico, de la realización de ejercicio físico diario y del consumo de alcohol. Con respecto al consumo de alcohol, se recogió el tipo de alcohol, así como la cantidad en ml.

A continuación se muestra el modelo de Encuesta nutricional de 24 horas (1 día) y el modelo de encuesta de frecuencias de consumo diario que fueron empleados en nuestro estudio:

MODELO DE ENCUESTA NUTRICIONAL DE 24 HORAS (1 día)

1.- Anote todos los alimentos consumidos durante el día. Indique:

- a) Plato (por ejemplo: pollo en salsa).
- b) Ingredientes (por ejemplo: pechuga de pollo, tomate natural, cebolla, ajo, vino, sal y aceite de oliva).
- c) Cantidad expresada según peso o porción aproximada (por ejemplo: 200 gramos ó ½ pechuga; un cazo sopero de lentejas o nº de gramos de estas pesadas en crudo).
- d) Forma de preparación (por ejemplo: empanado y frito).

2.- No olvide indicar las salsas, condimentos, guarniciones, que acompañan al plato principal. Anote el peso o una estimación de la cantidad consumida (por ejemplo: 5 rodajas de tomate, 3 patatas medianas, 4 cucharadas soperas de salsa de tomate). También el pan.

3.- Indique siempre el aceite o tipo de grasa utilizada en la preparación del plato (por ejemplo: aceite de oliva, girasol, mantequilla, ...).

4.- Incluya la cantidad y tipo de bebidas alcohólicas y refrescantes consumidas (por ejemplo: 2 cervezas de lata, 1 cerveza de botellín, 1 vaso de vino, ...).

5.- Dé información detallada (nombre del producto y etiqueta si es posible) de los alimentos precocinados (por ejemplo: croquetas, pizzas congeladas), o productos elaborados industrialmente (por ejemplo: mahonesas, productos de bollería, ...).

FORMA DE PREPARACIÓN:

- Cocidos
- Fritos
- Asados
- Al horno
- A la plancha
- Empanados
- Crudos (verduras, hortalizas, etc.)



- Guisados (en agua y aceite)

FORMA DE EXPRESAR ALGUNAS CANTIDADES:

ALIMENTOS LÍQUIDOS

- Vaso:
 - pequeño (vino)
 - mediano (agua)
 - grande (especificar tipo)

- Taza:
 - pequeña (de moka)
 - mediana (de té)
 - grande o tazón

ALIMENTOS SÓLIDOS

- Cucharón, cuchara o espumadera de servir.
- Cuchara:
 - sopera
 - mediana
 - pequeña
- Plato llano o sopero:
 - colmado
 - raso
- Pan:
 - pan de molde
 - pan tostado
 - pan blanco
 - pan integral
- Fruta, por piezas.
- Aperitivos, por unidades (adjuntar siempre el envoltorio).



Nombre _____ Día de la semana _____ fecha ____/____/____

Desayuno	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación

Media mañana	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación

Comida	a) Platos	b) ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación



Merienda	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación
Cena	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación
Antes de dormir	a) Platos	b) ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación



ENCUESTA DE FRECUENCIAS DE CONSUMO DIARIO

Apellidos: _____

ENCUESTA

- ¿Cuántas veces toma a la semana fruta?

Ninguna	1	2	3	Más
---------	---	---	---	-----

Naranja, mandarina.

Zumo

Crudo

Cocida

Almíbar

- ¿Cuántas veces toma a la semana verdura?

Ninguna	1	2	3	Más
---------	---	---	---	-----

Ensalada

Cruda

Cocida

Puré

- De los siguientes alimentos o grupo de alimentos ¿Cuales no le gustan absolutamente nada?

Lácteos y derivados.....

Legumbres, arroz y pasta.....

Patata.....

Embutidos

Verduras.....

Carnes, Pollo.....

Pescados, mariscos.....

Frutas.....

Pan.....

Otros.....

- Toma alcohol: SI NO

- Si consume alcohol ¿Cuántos ml al día? _____

- Señale en orden de mayor a menor, cuales son las bebidas que más le agradan:

Agua	Refrescos	Vino
Leche	Zumo Naturales	Cerveza
Té o Infusiones	Zumos embasados	Licores

- Fuma: SI NO

- Si fuma ¿Cuántos cigarrillos al día? _____



5.- PLAN DE ANÁLISIS

5.1.- Recogida y tratamiento de datos

Para la recogida de los datos se confeccionó una base de datos en el programa Excel. Los datos fueron introducidos por una sola persona y revisados por un experto. Tras su depuración exhaustiva fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006). La pérdida de valores superior al 15% en una determinada variable será considerada como un posible sesgo del estudio.

5.2.- Estadística descriptiva

La normalidad de las variables cuantitativas se estableció con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución normal se describieron como media \pm desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico. Por su parte, las variables cualitativas se describieron mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías. Finalmente, se utilizaron histogramas de frecuencia, barras de error (variables normales) o diagramas de cajas (variables no normales) para representar las variables cuantitativas y gráficos de barras o de sectores para las cualitativas.

5.3.- Estadística analítica o inferencial

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud (más de 2 categorías),



dependiendo de sus condiciones de aplicación (frecuencia esperada <5 en más del 20% de las casillas).

Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizó la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad), para 2 grupos.

Se realizará un análisis de regresión logística para explicar la variable ALT/ GPT alterada (ALT/GPT $>$ percentil 75 en cada sexo), incluyendo, inicialmente, en el modelo la edad, el sexo, las variables que resulten asociadas a la variable en estudio en el análisis bivalente y las variables de interés para mejorar la información clínica del modelo. Se calculará el nivel de significación, el porcentaje de acierto y el área bajo la curva (IC 95%) de la probabilidad pronosticada del modelo, así como el nivel de significación y OR (IC 95%) de cada una de las variables incluidas en el mismo.

El nivel de significación para todas las pruebas se considerará para una $p \leq 0,05$.

6.- ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo se realizó siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 2013). Se contó con la aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega-Área Oeste de Valladolid.

Se obtuvo el Consentimiento informado para la participación en el estudio y para la obtención de muestras biológicas destinadas a la investigación.



No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.

7.- BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica principal ha sido realizada en la base de datos MEDLINE a través de PubMed, recurso de acceso libre mantenido y desarrollado por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (National Center for Biotechnology Information, NCBI), de la Biblioteca Nacional de Medicina (National Library of Medicine, NLM) de los Estados Unidos, localizada en los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH). La búsqueda inicial se planteó utilizando términos libres y la definitiva a través de términos controlados tomados del tesoro de MEDLINE, la base de datos MeSH. Los términos de búsqueda fueron relacionados mediante operadores lógicos e implementados mediante truncadores, utilizando como límites el tiempo (5 últimos años), el idioma (español e inglés) y las condiciones “investigación en humanos” y “artículos con abstract”, para confeccionar la estrategia más adecuada. Esta estrategia se planteó, inicialmente, con formulación PICO (Patients, Intervention, Control, Outcome), adaptada al diseño del estudio. De los artículos recuperados fueron seleccionados los que aportaban la información más pertinente y relevante según criterio personal. Los límites de búsqueda no fueron considerados para trabajos históricos de referencia. Además, se han realizado búsquedas secundarias en las bases de datos COCHRANE y UpToDate, utilizando las mismas estrategias, adaptadas a las características específicas de dichas bases.



La revisión bibliográfica ha sido realizada en dos tiempos, el primero antes del diseño del estudio, para lograr una idea del estado actual del tema, y el segundo con posterioridad al análisis de los resultados, con el fin de priorizar los datos obtenidos y establecer modelos comparativos.

La revisión ha sido completada con trabajos localizados en la consulta de libros de texto actualizados de referencia en el tema tratado y en la comunicación personal con expertos.

Para la redacción de las referencias se utilizó el denominado estilo Vancouver, recomendado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), cuyos Requerimientos de uniformidad para manuscritos, revisados en diciembre de 2014, pueden encontrarse en <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (acceso 07/07/2015), con ejemplos de las referencias más típicamente utilizadas en artículos científicos disponibles en http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html (acceso 07/07/2015).



Universidad de Valladolid





V.- RESULTADOS



Universidad de Valladolid



V.- RESULTADOS

1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

La muestra estuvo constituida por 1227 individuos, pacientes de la consulta externa de Nutrición clínica.

1.1.- Metabolismo hepático

1.1.1.- Resultados globales bioquímicos del metabolismo hepático

El valor medio de la Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico-pirúvica (ALT/GPT) fue de $30,1 \pm 19,6$ UI/L. Los resultados bioquímicos del metabolismo hepático se recogen en la tabla 58 y figura 24. Todos ellos presentaron una distribución no normal.

VARIABLES	GLOBAL MEDIA \pm DE
GOT/AST*(UI/L)	$23,4 \pm 9,9$
ALT /GPT*(UI/L)	$30,1 \pm 19,6$
GGT*(UI/L)	$33,7 \pm 39,7$
Fosfatasa alcalina*(UI/L)	$75,7 \pm 23,1$
Bilirrubina*(mg/dl)	$0,6 \pm 0,3$
GOT-AST/GPT-ALT	$0,8 \pm 0,3$

*: Distribución no normal

Tabla 58. RESULTADOS BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO HEPÁTICO.
GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética.: ALT /GPT Alanina aminotransferasa/Transaminasa glutámico-pirúvica. GGT: Transaminasagamma-glutamil-transpeptidasa

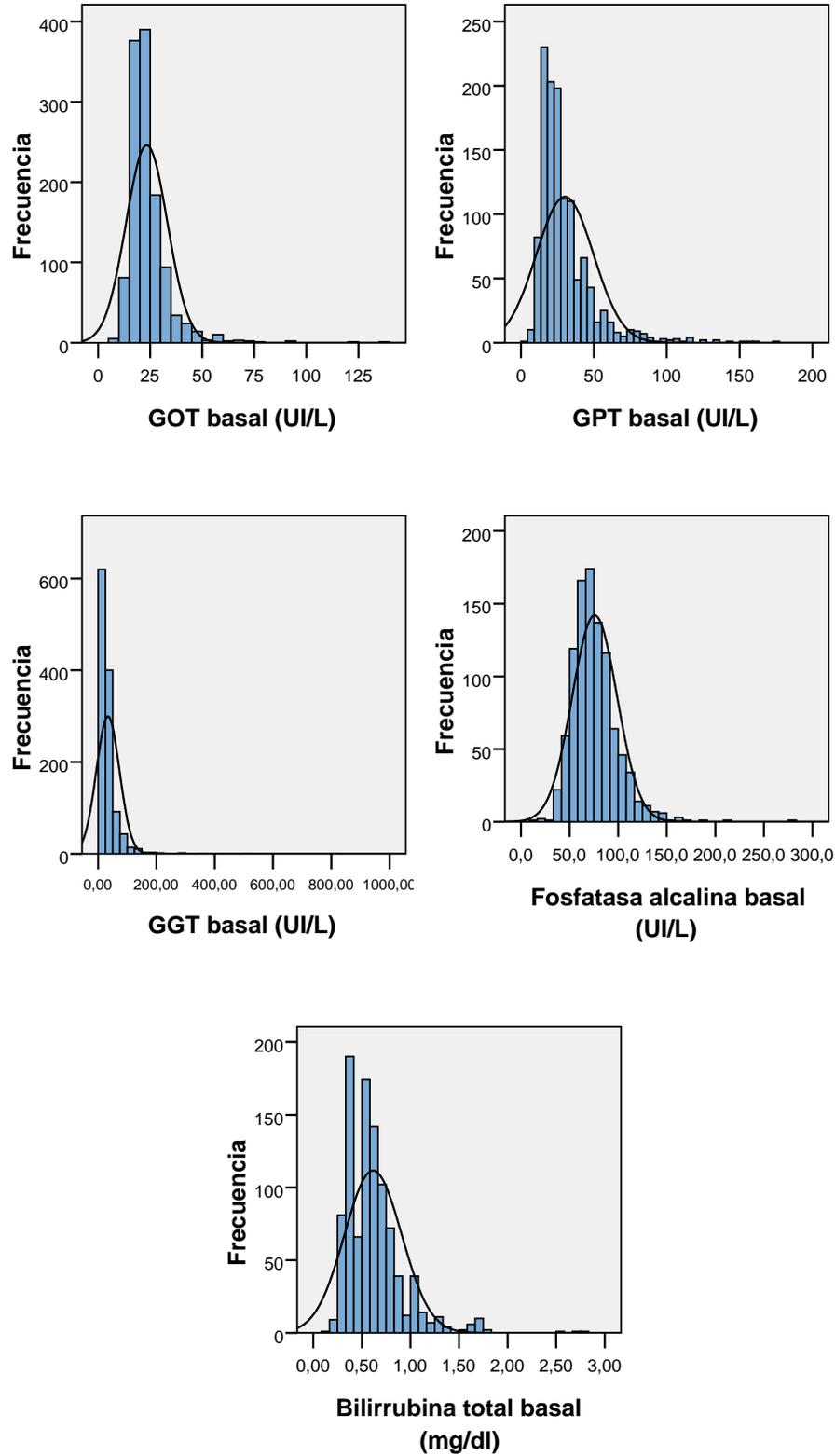


Figura 24. RESULTADOS BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO HEPÁTICO

1.2.- Variables demográficas

1.2.1.-Edad

En cuanto a la edad la media fue de $47,2 \pm 14,8$ años, con distribución no normal (Figura 25).

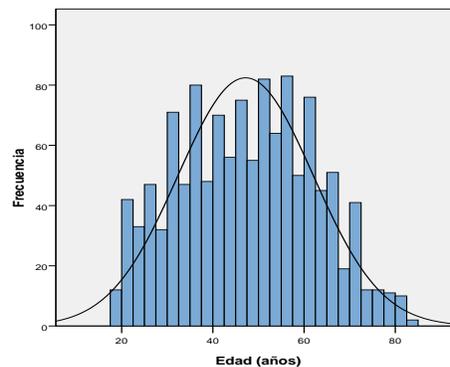


Figura 25. EDAD (AÑOS): HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS.

1.2.2.- Sexo

En cuanto al sexo, hubo el 70,5% (865) de mujeres y el 29,5% (362) fueron hombres.

1.3.- Variables antropométricas

El índice de masa corporal (IMC) de nuestros pacientes fue de $37,5 \pm 5,5$ kg/m^2 . En la tabla 59 y la figura 26 se recogen las medias y desviaciones de las variables antropométricas.

Todas ellas presentaron una distribución no normal.

VARIABLES	MEDIA±
PESO (kg)*	99,0 ± 17,8
TALLA (m)*	1,62 ± 0,09
IMC (kg/m ²)*	37,5 ± 5,5
CA (cm)*	114,5 ± 13,0
CADERA (cm)*	121,7 ± 10,9
INDICE CINTURA/CADERA*	0,9 ± 0,08

*: Distribución no normal

Tabla 59. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.
IMC: Índice de masa corporal. CA: circunferencia abdominal

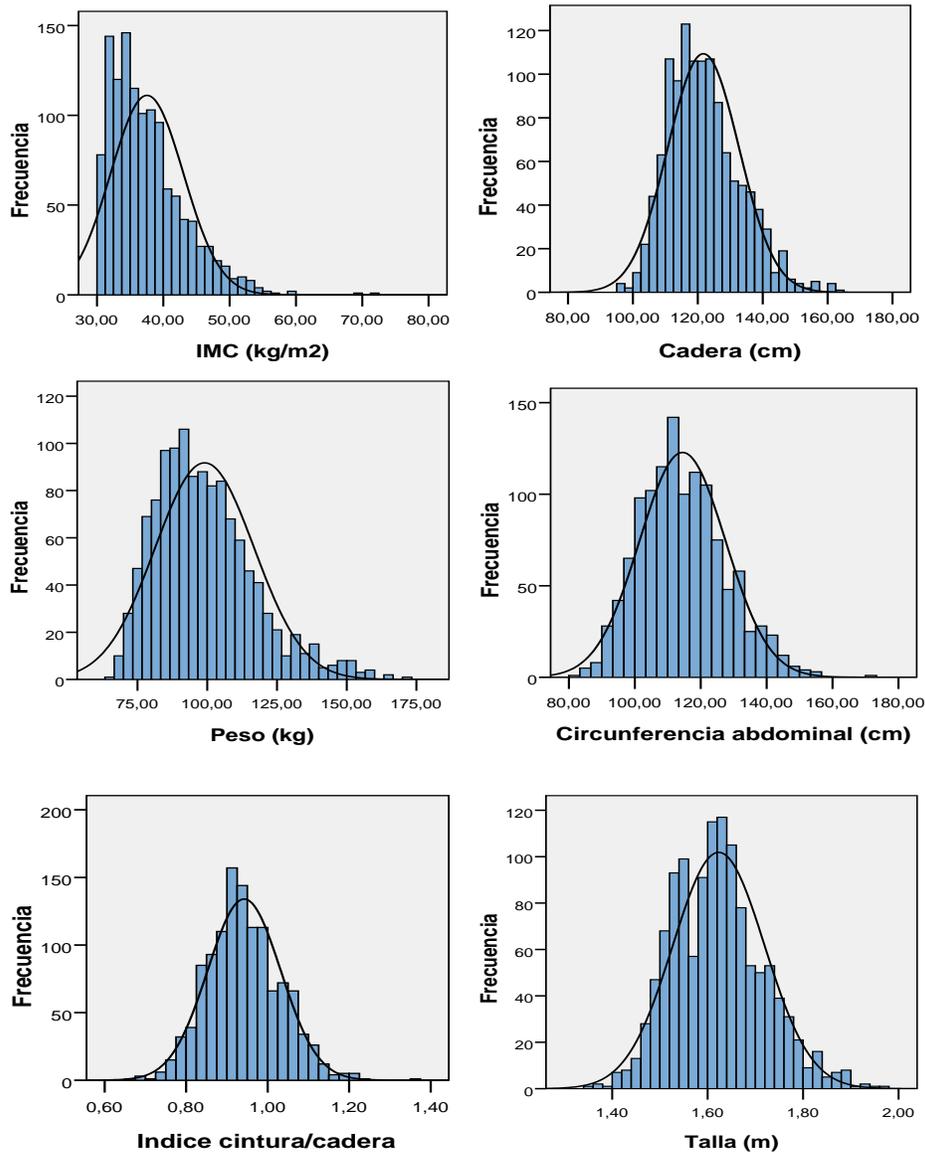


Figura 26. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS: HISTOGRAMAS DE FRECUENCIAS.

Según la clasificación propuesta por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) el 39,8% (488 individuos) de la población estudiada presentó obesidad grado I, el 33,8% (415 individuos) obesidad grado II, el 23,3% (286) obesidad grado III y el 3,1% (38 individuos) obesidad extrema (grupo IV). Los grupos III y IV de esta clasificación equivalen al grupo III de la clasificación de la OMS, con un 26,4 % (324) de pacientes. (Tabla 60 y Figura 27)

IMC kg/mt ²	TIPO	FRECUENCIA	%
30-34,9	Obesidad I	488	39,8
35-39,9	Obesidad II	415	33,8
40-49,9	Obesidad III	286	23,3
> 50	Obesidad IV	38	3,1
TOTAL		1227	100

Tabla 60. CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD SEGÚN LA SOCIEDAD ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LA OBESIDAD (SEEDO) 2007.

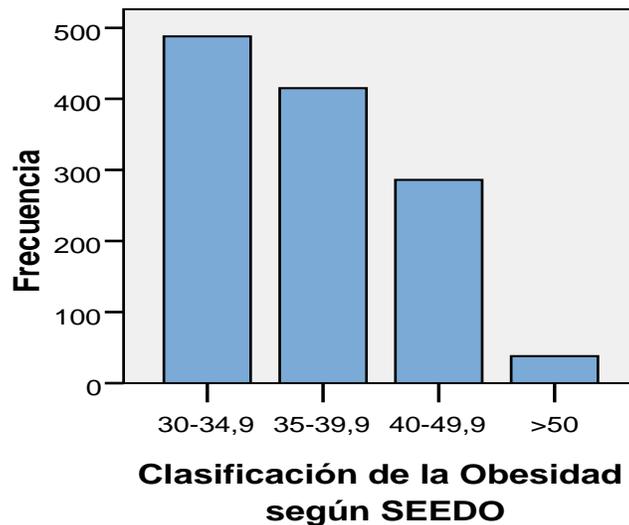


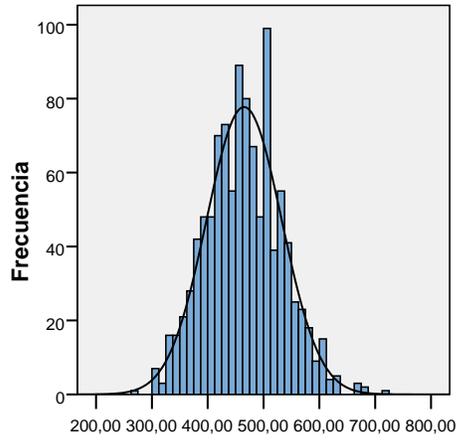
Figura 27. CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD SEGÚN LA SOCIEDAD ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LA OBESIDAD (SEEDO) 2007

1.4.- Impedanciometria

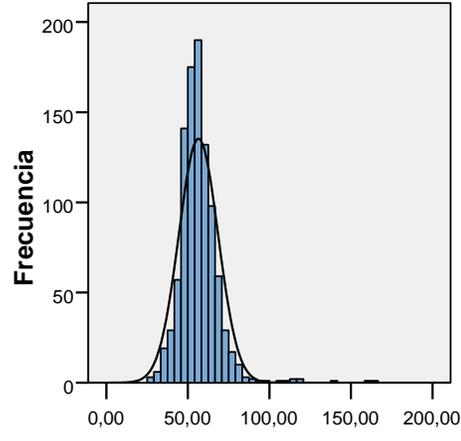
La masa grasa tuvo una media de $41,9 \pm 12,3$ Kg y la del gasto metabólico basal fue de $1646,2 \pm 275,4$ kcal/día. Los resultados globales de la impedanciometría se recogen en la tabla 61 y figura 28. Todos ellos presentaron una distribución no normal.

VARIABLES	GLOBAL MEDIA+DE
Resistencia (ohm)	$465,2 \pm 67,4$
Reactancia (ohm)*	$56,5 \pm 12,0$
Angulo de fase ($^{\circ}$)*	$6,9 \pm 1,4$
Agua corporal total* (lt)	$43,1 \pm 9,3$
Agua extracelular*(lt)	$18,4 \pm 3,6$
Agua intracelular*(lt)	$24,6 \pm 6,5$
Masa libre de grasa* (kg)	$54,2 \pm 14,5$
Masa grasa* (kg)	$41,9 \pm 12,3$
Masa muscular* (kg)	$40,4 \pm 12,6$
Gasto metabólico basal *(kcal/día)	$1646,2 \pm 275,4$
*: Distribución no normal	

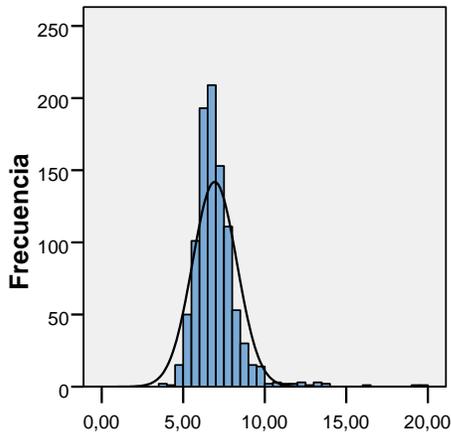
Tabla 61. VALORES GLOBALES DE LA IMPEDANCIOMETRÍA



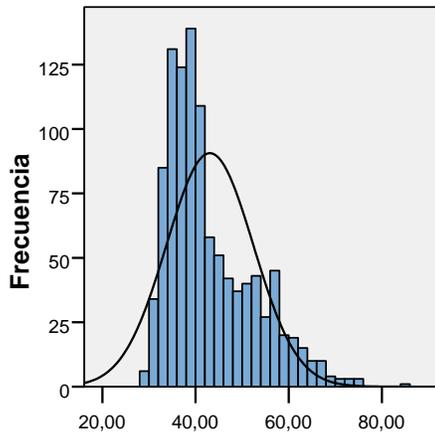
Resistencia OHM



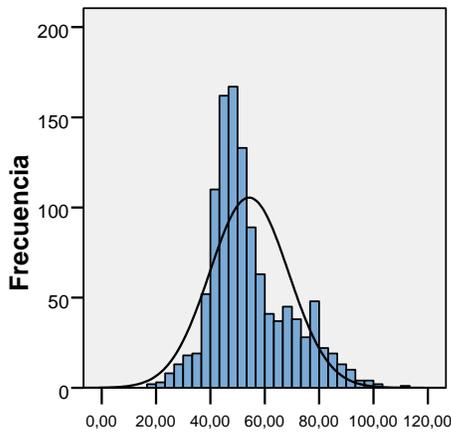
Reactancia (ohm)



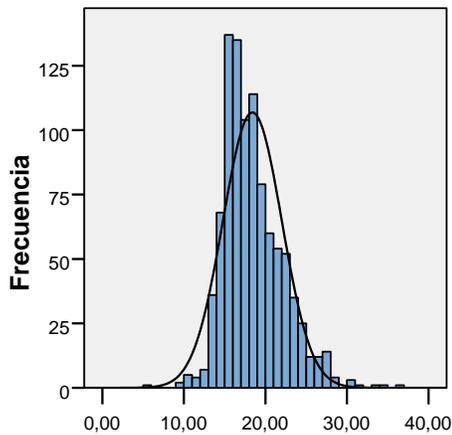
Angulo de fase (o)



Agua total corporal (lt)



Masa libre de grasa (Kg)



Agua extracelular (lt)

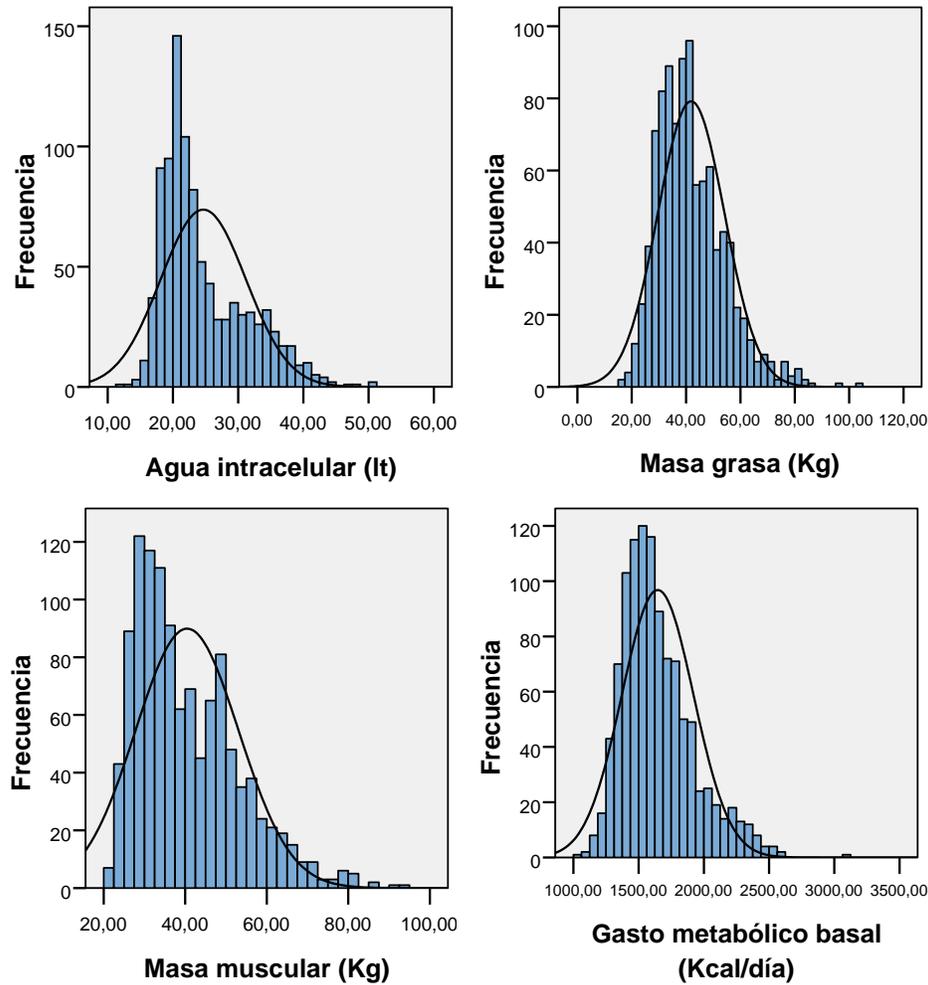


Figura 28. VALORES GLOBALES DE LA IMPEDANCIOMETRÍA

1.5. - Variables clínicas

1.5.1. Presión arterial

Las presiones arteriales sistólica y diastólica aparecen descritas en la tabla 62 y representadas en la figura 29. Ambas presentaron una distribución no normal.

VARIABLES	MEDIA±DE
TAS (mmHg)*	129,2 ± 15,7
TAD (mmHg)*	82,2 ± 9,7
*: Distribución no normal	

Tabla 62. TENSIÓN ARTERIAL.

TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica

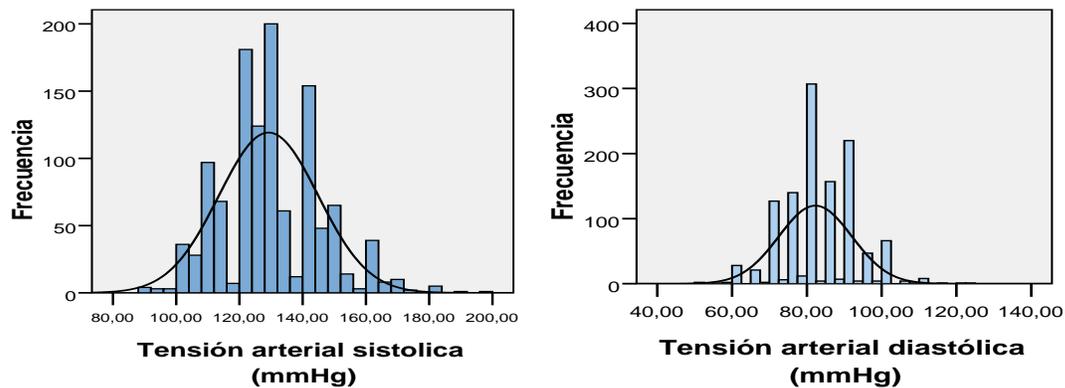


Figura 29. TENSIÓN ARTERIAL

1.5.2.- Tabaquismo

El 13,4% de los pacientes (165 pacientes) contestaron que si fumaron (Tabla 63. Figura 30), con una media de 13,5±8 cigarrillos día. En esta variable hubo un 21,1% de valores perdidos.

HÁBITO TABÁQUICO	FRECUENCIA	%
TOTAL	165	13,4
<10 cigarrillos/día	60	4,9
11-20 cigarrillos/día	87	7,1
>20 cigarrillos/día	18	1,5

Tabla 63. HÁBITO TABÁQUICO

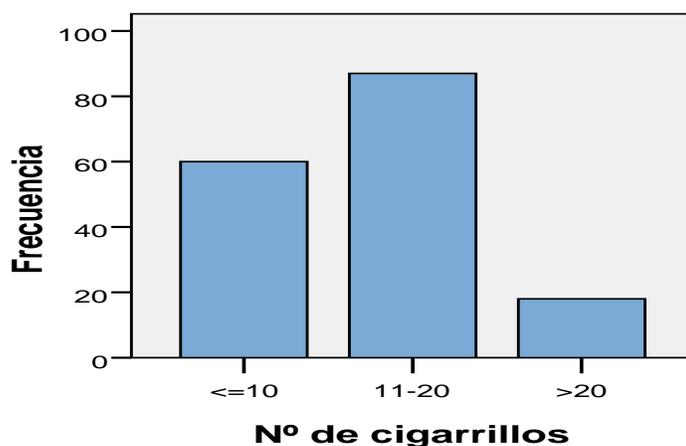


Figura 30. HÁBITO TABÁQUICO

1.5.3.- Alcohol

El 61,7% de los pacientes (757 pacientes) contestaron que no ingerían alcohol (abstemios) y de los bebedores, el 82,6% (156 pacientes) no tuvieron un consumo de alcohol significativo. Los bebedores ingerían una media de $16,5 \pm 20$ gramos de alcohol. El 6,4% de los participantes consumieron vino siendo la bebida más frecuentemente consumida. En cuanto al tipo de consumidores solo 1,3% de personas consumieron una cantidad ≥ 40



gr/día. En esta variable hubo un 23,3% de valores perdidos. En la tabla 64 y la figura 31 se muestran los resultados obtenidos.

HÁBITO ALCOHÓLICO	FRECUENCIA	%
Tipo de bebida		
Cerveza	52	4,2
Vino	78	6,4
Destilados	24	2,0
Varios	30	2,4
Tipo de consumidores		
Abstemios	757	61,7
Bebedores	184	14,8
Consumo bajo (≤ 20 gr/día)	132	10,8
Consumo moderado (20-40 gr/día)	33	2,7
Consumo alto (≥ 40 gr/día)	16	1,3
Consumo significativo de alcohol (OMS)		
Consumo no significativo de alcohol (≤ 20 gr/día mujer; ≤ 30 gr/día hombre)	152	82,6
Consumo significativo (≥ 20 gr/día mujer; ≥ 30 gr/día hombre)	32	17,4
Cantidad de alcohol puro ingerida		
≤ 40 gr/día	168	91,3
≥ 40 gr/día	16	8,7

Tabla 64. HÁBITO ALCOHÓLICO. OMS: Organización mundial de la salud

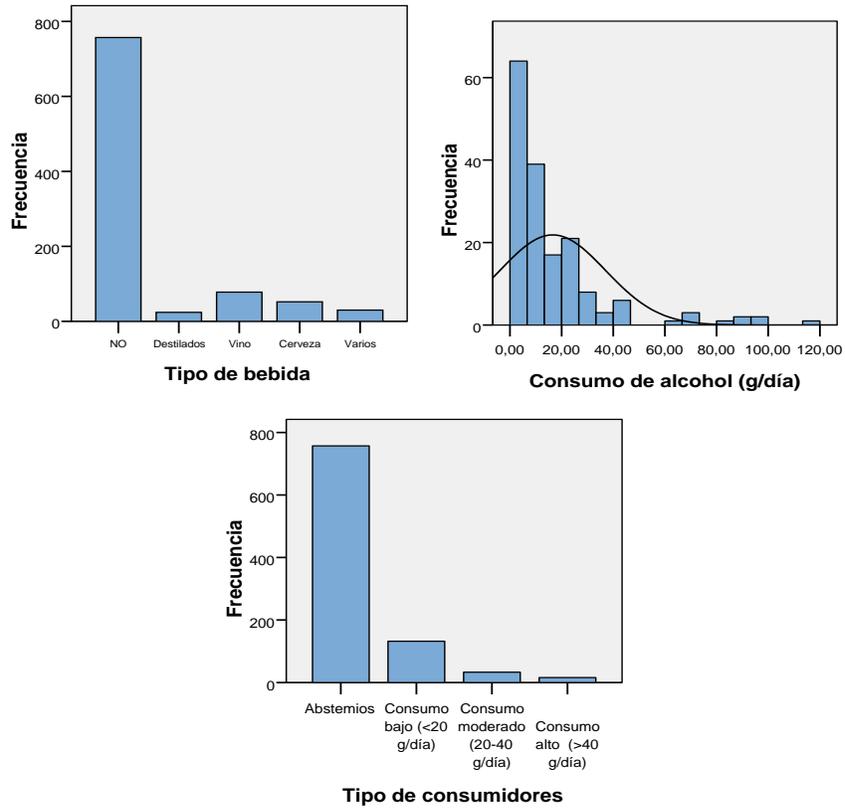


Figura 31. HÁBITO ALCOHÓLICO

1.6.- Laboratorio

1.6.1.- Bioquímica general

Los resultados globales de los parámetros bioquímicos se recogen en la tabla 65 y figura 32. Todos ellos presentaron una distribución no normal y se encuentran dentro de rangos normales.



VARIABLES	GLOBAL MEDIA+DE
Urea (mg/dl) *	36,6± 11,2
Creatinina (mg/dl) *	0,85±0,21
Ácido úrico (mg/dl) *	5,7 ± 1,4
Proteínas (gr/dl) *	7,3 ± 0,45
PCR (mg/dl) *	5,9 ± 7,4
*: Distribución no normal	

**Tabla 65. RESULTADOS GLOBALES DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.
PCR: Proteína C reactiva**

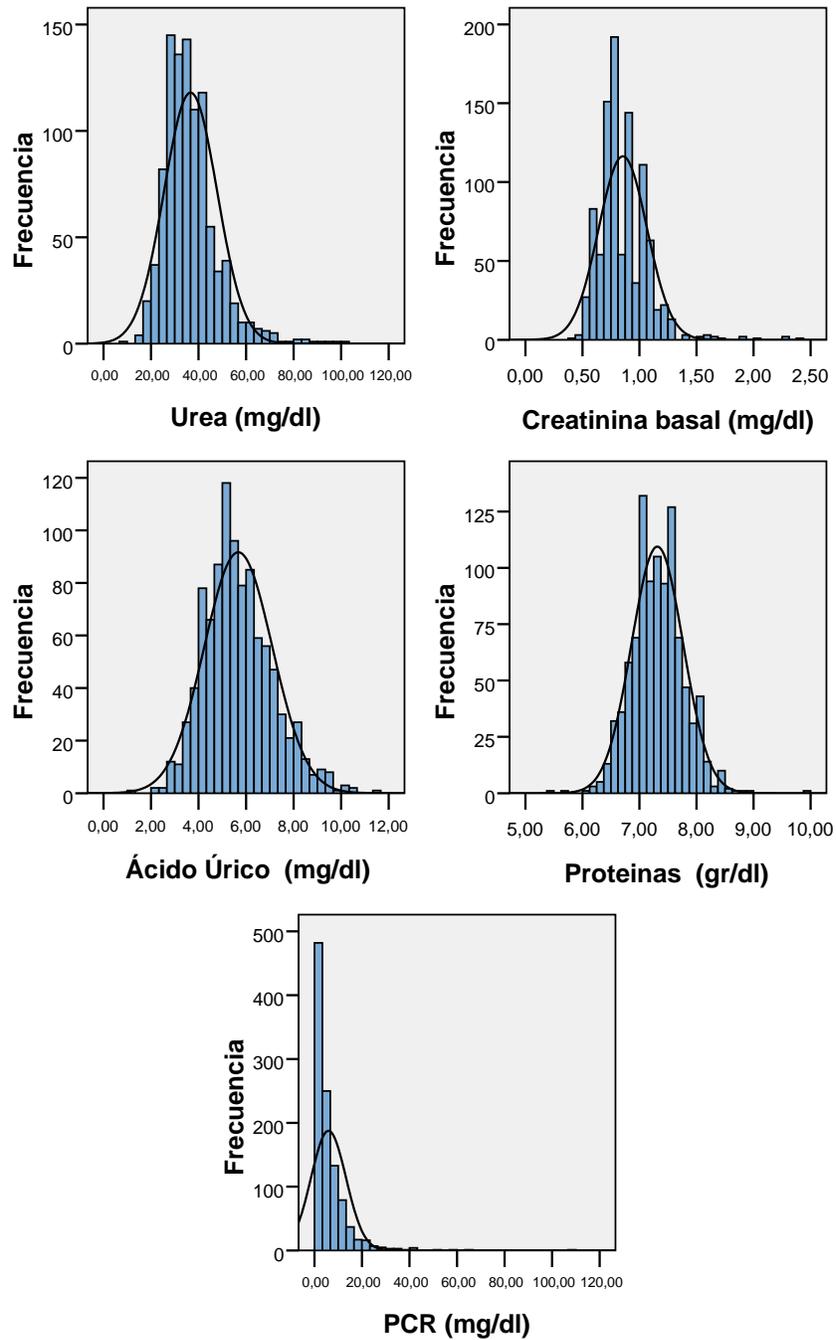


Figura 32. RESULTADOS GLOBALES DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS



1.6.2.- Perfil lipídico

Los resultados globales del metabolismo de los lípidos se recogen en la tabla 66 y figura 33. Todos ellos presentaron una distribución no normal con valores elevados de LDL y de colesterol total respecto a las recomendaciones ATP III.

VARIABLES	MEDIA±DE
Triglicéridos (mg/dl)*	129,3 ± 66,5
HDL-colesterol (mg/dl)*	52,5 ± 14,7
Colesterol total (mg/dl)	204,3± 39,3
LDL-colesterol (mg/dl)*	126,1± 34,7
*: Distribución no normal	

Tabla 66. RESULTADOS GLOBALES DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS.
HDL-colesterol: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. **LDL-colesterol:** Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

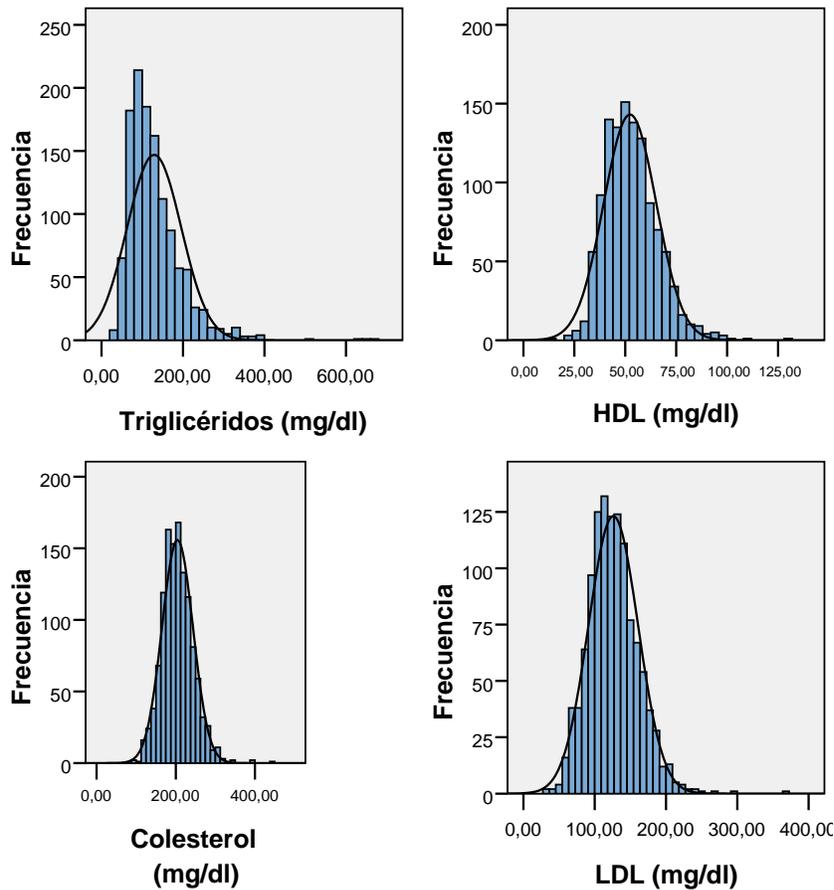


Figura 33. RESULTADOS GLOBALES DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

1.6.3.- Metabolismo de la glucosa

Los resultados globales del metabolismo de la glucosa se recogen en la tabla 67 y figura 34. Todos ellos presentaron una distribución no normal. La media de la glucemia basal corresponde a uno de los criterios del síndrome metabólico y la media del resultado del índice HOMA-IR (>3) corresponde a valores de resistencia a la insulina.

VARIABLES	MEDIA±DE
Glucemia basal (mg/dl)*	101,6 ± 19,2
Hemoglobina glicosilada (%) *	5,1± 0,89
Insulina (μU/ml)*	15,3±11,7
HOMA-IR*	3,9±3,5

*: Distribución no normal

Tabla 67. RESULTADOS GLOBALES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA. HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina

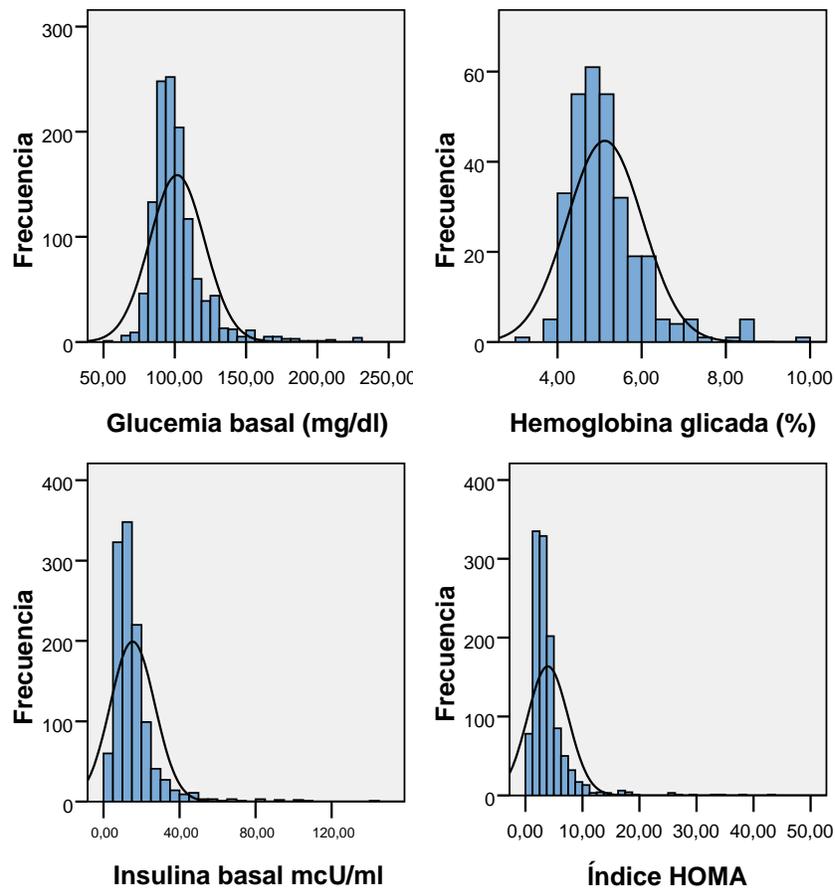


Figura 34. RESULTADOS GLOBALES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

1.6.4.- Adipocitoquinas

Los resultados globales de las adipocitoquinas y citoquinas recogen en la tabla 68 y figura 35. Todos ellos presentaron una distribución no normal.

VARIABLES	MEDIA+DE
Leptina(ng/ml)*	66,2±69,2
Adiponectina(ng/ml)*	22,1± 51,4
Resistina(ng/ml)*	5,1±3,2
TNF α(pg/ml)*	9,7±15,6

*: Distribución no normal

Tabla 68. LOS RESULTADOS GLOBALES DE LAS ADIPOCITOQUINAS Y CITOQUINAS.

TNF α: Factor de necrosis tumoral

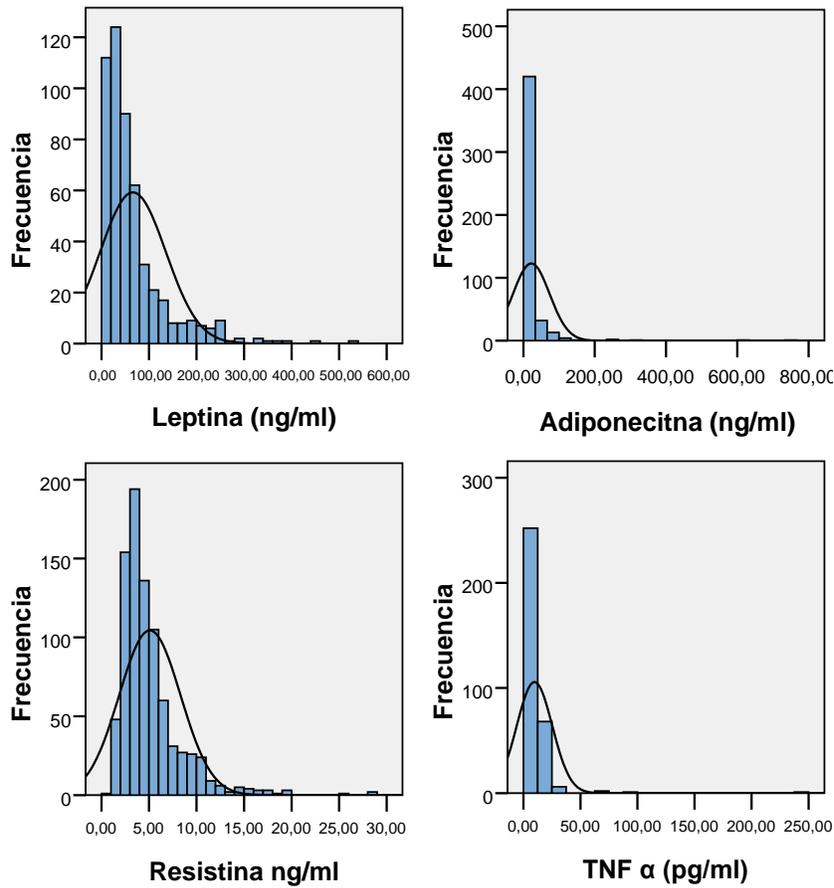


Figura 35. LOS RESULTADOS GLOBALES DE LAS ADIPOCITOQUINAS Y CITOQUINAS

1.7.- Síndrome metabólico

1.7.1- Circunferencia abdominal. (CA)

Utilizando el criterio diagnóstico de la IDF (International Diabetes Federation), >94 cm en hombres, >80 cm en mujeres, existen 1205 pacientes con alteración de la circunferencia abdominal (99,9%). Utilizando el criterio diagnóstico de la ECS (European Cardiovascular Societies), 102 cm en h, 88 cm en m), existen 1186 pacientes con alteración de la circunferencia abdominal (98,3%) (Tabla 69).

CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL	FRECUENCIA	%
IDF: >94 (H). >80 (M)	1205	99,9
ESC: >102 (H). >88 (M)	1186	98,3

Tabla 69. ALTERACIÓN DE LA CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL.
IDF: International Diabetes Federation. ESC: European Cardiovascular Societies.
H: Hombres. M: Mujeres

1.7.2- Alteración de la glucemia

El 44,3% (544 pacientes) cumplieron criterios de síndrome metabólico para la alteración de la glucemia por valores de glucosa ≥ 100 mg/dl y/o diagnóstico o tratamiento de diabetes mellitus (DM) (Tabla 70). Los sujetos con diagnóstico clínico de DM presentaron glucemias basales de $128 \pm 30,4$ mg/dL.

CRITERIOS	FRECUENCIA	%
Glucemia ≥ 100 mg/dl	532	43,4%
Diagnóstico DM	72	5,9%
Tratamiento antidiabético	68	5,5%
Cumplen criterios Síndrome metabólico	544	44,3%

Tabla 70. ALTERACIÓN DE LA GLUCEMIA.
DM: Diabetes Mellitus

1.7.3- Hipertrigliceremia

El 28,6% (351) cumplieron criterios de síndrome metabólico para la alteración de los triglicéridos por valores ≥ 150 mg/dl y/o diagnóstico o tratamiento de hipertrigliceridemia (Tabla 71).

CRITERIOS	FRECUENCIA	%
Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	346	28,2%
Diagnóstico de Hipertrigliceridemia	7	0,6%
Tratamiento con fibrato	18	1,5%
Cumple criterios de Síndrome metabólico	351	28,6%

Tabla 71. HIPERTRIGLICEREMIA

1.7.4.- Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (Colesterol HDL) disminuido

El 31,2% (383 pacientes) cumplieron criterios de Síndrome metabólico para la alteración del HDL por valores < 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres y/o diagnóstico o tratamiento de HDL disminuido (Tabla 72).

DISLIPIDEMIA	FRECUENCIA	%
Disminución de HDL	383	31,2%
Cumple criterios de Síndrome metabólico	383	31,2%

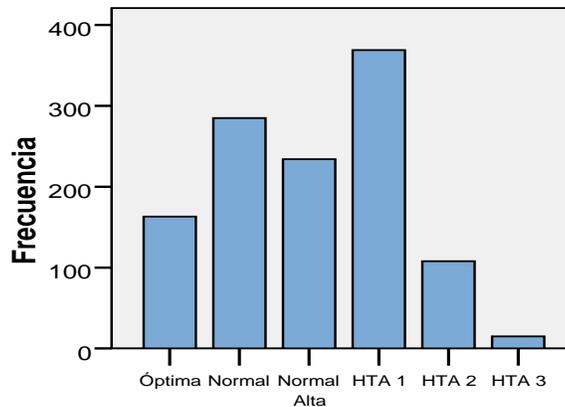
Tabla 72. COLESTEROL DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL) DISMINUÍDO

1.7.5- Presión arterial elevada.

Los grados de la presión arterial (PA) se recogen en la tabla 73 y figura 36. Hay un 41,9% (492) de pacientes con cifras de HTA y un 11% (135 pacientes) presenta hipertensión arterial sistólica aislada.

TENSION ARTERIAL	FRECUENCIA	%
OPTIMA	163	13,9
NORMAL	285	24,3
NORMAL ALTA	234	19,9
HTA 1	369	31,4
HTA 2	108	9,2
HTA 3	15	1,3
HTA SISTÓLICA AISLADA	135	11

Tabla 73. GRADOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL.
HTA: Hipertensión arterial



Grados de la tensión arterial

Figura 36. GRADOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL

El 64,7% (794 pacientes) cumplen criterios de síndrome metabólico para la alteración del PA con valores $>130/85$ mmHg y/o diagnóstico o tratamiento de HTA (tabla 74). Los sujetos con diagnóstico clínico de HTA presentan cifras de $136,8 \pm 14,3$ mmHg de TAS y de $85,3 \pm 8,8$ mmHg de TAD.

HIPERTENSION ARTERIAL	FRECUENCIA	%
TA $>130/85$.	726	59,2%
Diagnóstico de HTA	267	21,8%
Tratamiento anti-HTA	288	23,5%
Cumple criterios de Síndrome metabólico	794	64,7%

Tabla 74. HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA).

1.7.6.- Síndrome metabólico. (SM)

El 56,1% de los pacientes (688 pacientes) presentan ≥ 3 criterios para diagnóstico de síndrome metabólico y de estos pacientes, el 59,4 tienen 3 criterios. De los pacientes que no tienen síndrome metabólico el 65,3% tienen dos criterios (Tabla 75).

Del grupo de pacientes que tienen SM el criterio más frecuente (excluyendo a CA) es la HTA (85,9%), seguido de la glucemia (70,5%), del HDL (46,9%) y por último el de triglicéridos (46,7%). El 99,6% cumplen con el criterio de la CA según la ESC (Tabla 75).

CRITERIO	Global		SM		SM no	
	N	%	N	%	N	%
Glucemia > 100 mg/dl	544	44,3	485	70,5	59	10,9
Trigliceridemia > 150 mg/dl	351	28,6	321	46,7	30	5,6
HDL-colesterol: < 40 mg/dl (H) < 50 mg/dl (M)	383	31,2	323	46,9	60	11,1
Presión arterial >130/85 mm Hg	794	64,7	590	85,9	204	37,8
CA IDF: ≥94 cm (H). ≥80 cm (M)	1205	99,9	672	100	533	99,8
CA ESC: ≥102 cm (H) ≥88cm (M)	1186	98,3	669	99,6	517	96,8
1 criterio	187	15,2			187	34,7
2 criterios	352	28,7			352	65,3
3 criterios	409	33,3	409	59,4		
4 criterios	214	17,4	214	31,1		
5 criterios	65	5,3	65	9,4		

Tabla 75. RESUMEN DE CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS DEL SÍNDROME METABÓLICO.

Colesterol-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad. **CA:** Circunferencia abdominal. **IDF:** International Diabetes Federation. **ESC:** European Cardiovascular Societies. **H:** Hombres. **M:** Mujeres

1.8.- Encuesta nutricional

1.8.1.- Macronutrientes

La media de la ingesta de fibra para hombres y mujeres se encuentra por debajo de las recomendaciones diarias. Destacan incumplimientos de las RDI superiores al 50% en las calorías y la fibra.

Los porcentajes de la ingesta de proteínas son de 19,6%, de hidratos de carbono 41,9% y de grasa 38,5%. Estas cifras sitúan a los hidratos de carbono y las grasas ligeramente por debajo y por encima de las cifras normales, respectivamente, de los rangos aceptables de macronutrientes (RAM), respectivamente. (Tabla 76 y Figura 37).

VARIABLE	MEDIA±DS	Incumplimiento (%)	Totales %	RDI	RAM
Calorías totales (kcal)*	G: 1960,2±699,6 H: 2272,5±823,6 M: 1835,3±599,9	590 (53,7%)	100	-- H: 2349 ¹ M: 1762 ¹	--
Proteínas (g)*	G: 89,9±28,8 H: 101,1±35,4 M: 85,1±24,1	29 (2,6%)	19,6	-- H:56 ² M:46 ²	10-35%
Proteínas (g/kg peso)	G: 0.9±0,3	-		ADA 0,8-1	--
Hidratos de carbono (g)*	202±99,5	187 (17,0%)	41,9	130 ³	45-65%
Grasa (g)*	84,7±39,7	-	38,5	--	20-35%
Fibra (g)*	G: 16±7,2 H: 17,5±6,9 M: 15,3±6,3	1033 (94,1%)	--	-- H:38 ² M:25 ²	--
* Distribución no normal					

Tabla 76. ENCUESTA NUTRICIONAL. MACRONUTRIENTES.

% de incumplimiento: Porcentaje de individuos que incumplen

ADA (American Diabetes Association). RDI (Ingesta Diaria Recomendada). RAM (Rangos Aceptables de Macronutrientes). H (Hombres) M (Mujeres) G (Global).

(1) Obtenido de la tabla de EER para H y M >30 años.

Talla: 1.50 (M) 1.65 (H). BMI > 24.99 kg/m² (H-M). Sedentarismo.

Sumar 10 kcal/día (H) o 7 kcal/día (M) por cada año por debajo de 30 años.

(2) Mayores de 19 años.

(3) Todas las edades.

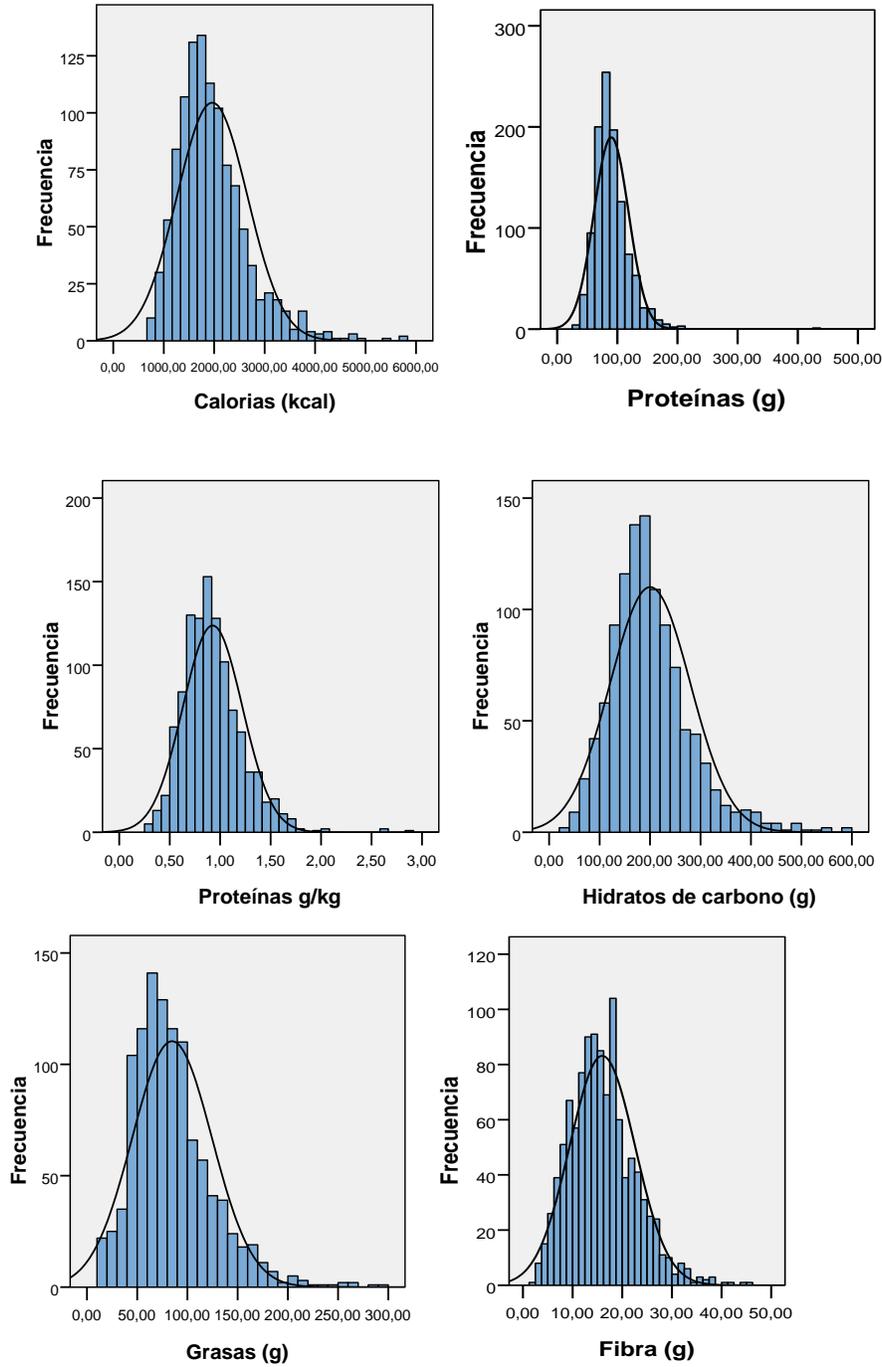


Figura 37. ENCUESTA NUTRICIONAL. MACRONUTRIENTES. HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS

1.8.2.- Minerales

Destacan incumplimientos superiores al 50%, que por orden de mayor a menor grado de incumplimiento son fluor, yodo, calcio y cobre (Tabla 77).

VARIABLE	MEDIA±DS	Incumplimiento (%)
Fósforo (mg) *	1367,8 ±423,4	31(2,8%)
Magnesio (mg)*	243,6 ±85,5	982(89,3%)
Calcio(mg) *	942,7±359	785(71,4%)
Hierro (mg)*	12,4±4,3	470(42,8%)
Zinc (mg)*	13,8±63,5	408(37,1%)
Potasio (mg) *	2735,2±873,9	-
Sodio (mg) *	1751,3±901,4	-
Yodo (µg)*	52,8±50,3	1055(96%)
Selenio (µg)*	68,6±40,6	467(42,5%)
Cobre (µg)*	1057±668,1	560(51%)
Fluor (µg)*	420,8±374,4	1098(99,9%)
(*): Distribución no normal		

Tabla 77. INGESTA E INCUMPLIMIENTO GLOBAL DE MINERALES.
% de incumplimiento: Porcentaje de individuos que incumplen

1.8.3.- Vitaminas

Destacan incumplimientos superiores al 50%, que por orden de mayor a menor grado de incumplimiento son ácido fólico, vitamina B12, vitaminas E, vitamina D (Tabla 78).

VARIABLE	MEDIA±DS	Incumplimiento (%)
Vitamina C (mg)*	151,5 ±124,4	287 (26,1%)
Vitamina B1(mg)*	1,6±0,9	307(27,9%)
Vitamina B2(mg)*	1,7±0,9	140(12,7%)
Niacina (mg)*	19,1±7,8	331(30,1%)
Vitamina B6 (mg)*	1,7±0,7	345(31,4%)
Vitamina A(µg)*	1668,8±1649,6	277(25,2%)
Vitamina D (µg)*	5,9±26,3	854(77,7%)
Vitamina E (mg)*	8,9±4,8	1009(91,8%)
Ácido fólico (µg)*	205,4±87,0	1066(97,1%)
Vitamina B12 (µg)*	6,6±11,7	106(9,7%)
*Distribución no normal		

Tabla 78. INGESTA E INCUMPLIMIENTO GLOBAL DE VITAMINAS.
% de incumplimiento: Porcentaje de individuos que incumplen

1.8.4.- Ácidos grasos.

Destacan incumplimientos superiores al 50% en relación con las recomendaciones de la ADA (American Diabetes Association) tanto de ácidos grasos saturados como de colesterol (Tabla 79).

VARIABLE	MEDIA±DS	Incumplimiento (%)	ADA
Ácidos grasos saturados (g)*	22,9±13.3	889 (81)	<7%
Ácidos grasos mono-saturados (g)*	38,4±18.3		
Ácidos grasos poli-saturados (g)*	9,6±6.4		
Colesterol (mg)*	401,7±229.8	888 (80.9)	<200 mg
(*): Distribución no normal			

Tabla 79. INGESTA E INCUMPLIMIENTO GLOBAL DE ÁCIDOS GRASOS.
% de incumplimiento: Porcentaje de individuos que incumplen. ADA: American Diabetes Association

2.- DIFERENCIAS POR EDAD

Para el análisis inferencial en función de la edad se ha utilizado la mediana de la misma (48 años) para constituir los dos grupos de comparación.

2.1.- Metabolismo hepático

La ALT/GPT fue significativamente mayor en el grupo menor de 48 años ($32,4 \pm 21,0$ UI/L $p < 0,0001$). Mientras que la fosfatasa alcalina y la bilirrubina fueron significativamente mayores en el grupo mayor de 48 años ($p < 0,001$). Los resultados bioquímicos del metabolismo hepático por edad, se recogen en la tabla 80 y la figura 38. Todos ellos presentaron una distribución no normal.

VARIABLES	< 48 años	> 48 años	SIG
AST/GOT (UI/L)	23,0 \pm 9,9	23,6 \pm 9,9	NS
ALT/GPT (UI/L)	32,4\pm21,0	27,8 \pm 16,5	p < 0,001
GGT(UI/L)	32,9 \pm 46,1	34,4 \pm 32,2	NS
FOSFATASA ALCALINA(UI/L)	71,8 \pm 19,9	79,1\pm24,0	p < 0,001
BILIRRUBINA(mg/dL)	0,57 \pm 0,28	0,64\pm0,30	p < 0,001
AST -GOT / ALT -GPT	0,8 \pm 0,3	0,9\pm0,3	p < 0,001

Tabla 80. RESULTADOS BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO HEPÁTICO POR EDAD.

AST: Aspartatoaminotransferasa GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética. GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica. ALT: Alanina aminotransferasa. GGT: Transaminasa gamma-glutamil-transpeptidasa.

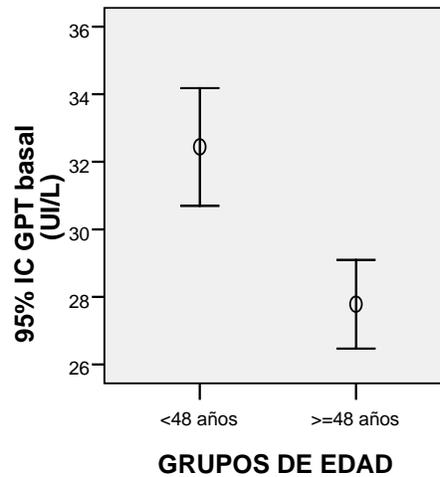


Figura 38. RESULTADO DE ALANINA AMINOTRANSFERASA/ TRANSAMINASA GLUTÁMICO-PIRÚVICA (ALT/GPT) POR EDAD

2.2.- Sexo

En el grupo de menos de 48 años hay un porcentaje de varones del 34,3% (210/613) y un porcentaje de mujeres del 65,7% (403/613) mientras que en el grupo de sujetos con mayor edad el porcentaje de hombres es de 24,6% (151/613) y el de mujeres (rango de edad de la menopausia) es de 75,4%. (462/613). ($p < 0,001$).

2.3.- Variables antropométricas

Las variables antropométricas que presentan diferencias estadísticamente significativas son peso talla índice cintura cadera y pliegue tricípital. En nuestro estudio el grupo menor de 48 años tiene más peso que el mayor de 48 años. Sin embargo el IMC de ambos grupos está en el grado III según la clasificación SEEDO, por lo que esa diferencia no tiene relevancia clínica. Las variables antropométricas según los grupos de edad se recogen en la tabla 81.

VARIABLES	< 48 años	≥ 48 años	SIG
PESO (kg)	102,8±18,5	95,3±16,2	< 0,001
TALLA (mt)	1,66±0,09	1,59±0,09	< 0,001
IMC (kg/m ²)	37,3± 5,3	37,8±5,6	NS
CA (cm)	113,8 ± 13,4	115,1 ± 12,6	NS
CADERA (cm)	122,1 ± 10,7	121,2 ± 11,2	NS
INDICE CINTURA/CADERA	0,933±0,091	0,951±0,086	< 0,001

**Tabla 81. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS POR GRUPOS DE EDAD.
Índice de masa corporal (IMC). Circunferencia abdominal (CA).**

2.4.- Resultados de impedanciometría.

En cuanto a las variables medidas de la impedanciometría se detectaron las diferencias estadísticamente significativas esperadas (valores más elevados en los sujetos más jóvenes), excepto para la grasa y la resistencia que no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Los resultados de las variables de la impedanciometría, se recogen en la tabla 82. Todos ellos presentaron una distribución no normal excepto la resistencia.

VARIABLES	< 48 años	≥ 48 años	SIG
Resistencia (ohm)	467,0±66,3	463,5±68,3	NS
Reactancia (ohm)*	58,1±9,9	54,4±13,2	<0,001
Angulo de fase (°)*	7,2 ± 1,2	6,7±1,4	<0,001
Agua corporal total (lt)*	44,9 ± 10,0	41,4 ± 8,3	<0,001
Agua extracelular(lt)*	18,8 ± 3,6	18,1 ± 3,6	0,002
Agua intracelular(lt)*	26,1±7,1	23,4±5,7	<0,001
Masa libre de grasa (kg)*	56,2±16,1	52,4±12,5	<0,001
Masa grasa (kg)*	42,5±12,9	41,3±11,8	NS
Masa muscular (kg)*	43,3±14,1	37,7±10,4	<0,001
Gasto metabólico basal(kg/dia)*	1719,5±296,6	1580,1±236,2	<0,001
Distribución no normal			

Tabla 82. RESULTADOS DE IMPEDANCIOMETRÍA POR GRUPOS DE EDAD

2.5.- Variables clínicas.

En cuanto a la tensión arterial, se detectaron las diferencias estadísticamente significativas esperadas (valores menos elevados en los sujetos más jóvenes). Se observó que los jóvenes fuman significativamente más que los de mayor edad. En cuanto a la ingesta de alcohol no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto en el tipo de bebida consumida. Los individuos con más riesgo alcohólico predominaron en los mayores de 48 años. Los resultados de las variables clínicas, se recogen en la tabla 83.

VARIABLES	< 48 años	≥ 48 años	SIG
PAS (mmHg)	124,3 ± 14,7	134,1± 15	<0,001
PAD (mmHg)	80,7 ± 10	83,8 ± 9,2	<0,001
Tabaco	103 (23,5%)	62 (11,7%)	<0,001
Alcohol (frecuencia) Bebedores	78 (18,3%)	106 (20,6%)	NS
Alcohol gr/día	15,2±21,2	17,4±20	NS
Destilados	16 (3,8%)	8 (1,6%)	<0,001
Vino	12 (2,8%)	66 (12,8%)	
Cerveza	30 (7%)	22(4,3%)	
Varios	20 (4,7%)	10 (1,9%)	
Consumo significativo de alcohol >20 gr/día (M), >30 gr/día (H)	9 (2,1%)	23 (4,5%)	0,047

Tabla 83. VARIABLES CLÍNICAS POR DIFERENCIAS DE EDAD.
PAS: Pensión arterial sistólica. PAD: Pensión arterial diastólica.

2.6.- Laboratorio

2.6.1.- Bioquímica general

Los resultados de las variables de la bioquímica general, se recogen en la tabla 84.

VARIABLES	< 48 años	≥ 48 años	SIG
Urea (mg/dl)	31,8±8,3	40,7±11,6	<0,001
Creatinina (mg/dl)	0,84±0,19	0,85 ± 0,22	NS
Ácido úrico (mg/dl)	5,5 ± 1,4	6,7±1,4	<0,005
Proteínas (gr/dl)	7,4 ± 0,43	7,3± 0,46	<0,001
PCR (mg/dl)	5,9± 7,6	5,9 ± 7,1	NS

Tabla 84. BIOQUÍMICA GENERAL EN RELACIÓN CON LA EDAD.
PCR: Proteína C Reactiva.



2.6.2.- Perfil lipídico

En cuanto a las variables del perfil lipídico se detectaron valores más altos en el grupo mayor de 48 años de Colesterol, LDL colesterol y HDL colesterol. Los resultados se recogen en la tabla 85.

VARIABLES	< 48 años	≥ 48 años	SIG
Triglicéridos (mg/dl)	130,8±74,7	127,9±57,3	NS
HDL (mg/dl)	49,7±13,2	54,8±12,1	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	195,6 ± 36,6	212,9±39,9	<0,001
LDL (mg/dl)	119,9±32,56619	132,2± 35,8	<0,001

Tabla 85. PERFIL LIPÍDICO POR EDAD.

HDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. **LDL:** Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

2.6.3.- Metabolismo de la glucosa

En cuanto a los resultados de las variables del metabolismo de la glucosa en los mayores de 48 años se detectaron valores superiores con respecto a los jóvenes y hay significancia estadística, excepto por el índice HOMA-IR que aunque está más bajo no alcanzó la diferencia estadísticamente significativa. Los resultados se recogen en la tabla 86.

VARIABLES	< 48 años	≥ 48 años	SIG
Glucemia basal (mg/dl)	95,4±14,0	107,9±21,6	<0,001
Hemoglobina glicada (%)	4,7±0,59	5,50,98	<0,001
Insulina (μU/ml)	16,8± 14,1	13,8±8,5	<0,005
HOMA-IR	4,1±4,3	3,8± 2,7	NS

Tabla 86. METABOLISMO DE LA GLUCOSA POR DIFERENCIAS DE EDAD.
HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina

2.6.4.- Adipocitoquinas y citoquinas.

En cuanto a los resultados de las variables de la adipocitoquinas no se detectaron diferencia significativas estadísticas. Los resultados se recogen en la tabla 87.

VARIABLES	< 48 años	≥ 48 años	SIG
Leptina (ng/ml)	64,9±65,9	67,3±71,8	NS
Adiponectina (ng/ml)	18,8± 54,6	24,8± 48,7	NS
Resistina (ng/ml)	5,3± 3,1	4,9± 3,4	NS
TNF α (pg/ml)	9,4±19,5	10,1± 10,9	NS

Tabla 87. ADIPOCITOQUINAS Y CITOQUINAS POR EDAD.
TNF α: Factor de necrosis tumoral

2.7.- Síndrome metabólico.

En cuanto a los resultados de las variables del síndrome metabólico en los mayores de 48 años se detectaron un mayor porcentaje de individuos con glucemia >100 mg/dL, TA >130/85mmHg, circunferencia abdominal según la ESC y síndrome metabólico, con diferencias estadísticamente significativas respecto a los jóvenes. Sin embargo el colesterol



HDL mostró el mayor porcentaje de individuos con valores bajos en el grupo de los más jóvenes. Los resultados se recogen en la tabla 88.

CRITERIO	<48 años	≥48 años	SIG
Glucemia > 100 mg/dl	177 (28,9%)	366 (59,7%)	<0,001
Trigliceridemia > 150 mg/dl	181 (29,5%)	170 (27,7%)	NS
HDL-colesterol < 40 mg/dl (H) < 50 mg/dl (M)	227 (37,0%)	156 (25,4%)	<0,001
Presión arterial >130/85 mm Hg	299 (48,9%)	494 (80,6%)	<0,001
CA IDF: ≥94 cm (H) ≥80 cm (M)	610 (99,8%)	594 (100%)	NS
CA ESC ≥102 cm (H) ≥88cm (M)	593 (97,1%)	592 (99,7%)	<0,001
Síndrome metabólico	276 (45,0%)	411 (67,0%)	<0,001

Tabla 88. SÍNDROME METABÓLICO.

HDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. **CA:** Circunferencia abdominal. **ESC** (European Cardiovascular Societies). **IDF:** International Diabetes Federation. **H:** Hombres. **M:** Mujeres

2.8.- Encuesta nutricional: Recomendaciones de ingesta diaria (RDI)

2.8.1.- Grado de incumplimiento de ingesta de macronutrientes diaria recomendada por edad. (RDI)

Existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento por edad respecto a las calorías y a la fibra, siendo mayor el incumplimiento para las calorías en los mayores de 48 años y para la fibra en los menores de esa edad (Tabla 89)

VARIABLES	<48 años	≥ 48 años	SIG
Calorías	257 (47%)	333 (60,4%)	<0,001
Proteínas	19 (3,5%)	10 (1,8%)	NS
Hidratos de carbono	101 (18,5%)	86 (15,6%)	NS
Fibra	529 (96,7%)	503(91,5%)	<0,001

Tabla 89. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE LA INGESTA DIARIA DE MACRONUTRIENTES RECOMENDADA POR EDAD.

2.8.2.- Grado de incumplimiento de las recomendaciones diarias de la ingesta de minerales por edad.

En cuanto a la ingesta de calcio, zinc y selenio, hay una diferencia significativa entre los grupos de edad siendo el de mayor incumplimiento el grupo de más edad. El grado de incumplimiento de ingesta de fósforo, hierro y cobre fueron significativamente diferentes en relación a los grupos de edad, siendo el de mayor incumplimiento el grupo de menor edad (Tabla 90).

VARIABLE	<48 años	≥ 48 años	SIG
Fósforo	21(3,8%)	10(1,8%)	0,043
Magnesio	494 (90,3%)	488 (88,4%)	NS
Calcio	346(63,3%)	438(79,5%)	<0,001
Hierro	349(63,8%)	121(22%)	<0,001
Zinc	183(33,5%)	225(40,8%)	0,011
Yodo	528(96,5%)	527(95,6%)	NS
Selenio	189(34,6%)	278(50,5%)	<0,001
Cobre	300 (54,8%)	260(47,2%)	0,011
Fluor	547(100%)	551(100%)	NS

Tabla 90. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DIARIA DE LA INGESTA (RDI) DE MINERALES POR EDAD

2.8.3.- Grado de incumplimiento de las recomendaciones diarias de la ingesta de (RDI) de vitaminas por edad

El grado de incumplimiento fue significativamente mayor en los sujetos más jóvenes para las vitaminas C y B2, y en los más viejos para las vitaminas B1, B6, D y niacina (Tabla 91).

VARIABLE	<48 años	>48 años	SIG
Vitamina C	190(34,7%)	97(17,6%)	<0,001
Vitamina B1	125(22,9%)	182(33%)	<0,001
Vitamina B2	84 (15,4%)	56 (10,2%)	0,010
Niacina	147(26,9%)	184(33,4%)	0,048
Vitamina B6	144(26,3%)	201(36,5%)	<0,001
Vitamina A	149(27,2%)	127(23%)	NS
Vitamina D	381(69,7%)	473(85,8%)	<0,001
Vitamina E	504(92,1%)	504(91,5%)	NS
Ácido fólico	534(97,6%)	531(96,5%)	NS
Vitamina B12	53(9,7%)	53(9,6%)	NS

Tabla 91. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DIARIAS DE LA INGESTA DE VITAMINAS POR EDAD

2.8.4.- Grado de incumplimiento según la ADA (American Diabetes Association) de la ingesta de ácidos grasos por edad

El grado de incumplimiento de ingesta de ácidos grasos saturados y colesterol en relación con los valores de la ADA también muestra diferencias estadísticamente significativas siendo el grupo de menor edad el que más incumple (Tabla 92).

VARIABLE	<48 años	>48 años	SIG
Ac. Grasos saturados	485 (88,7%)	403 (73,3%)	<0,001
Colesterol	470 (85,9%)	417 (75,8%)	<0,001

Tabla 92. GRADO DE INCUMPLIMIENTO SEGÚN LA ADA (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION) DE INGESTA DE ÁCIDOS GRASOS POR EDAD

3.- DIFERENCIAS POR SEXO

3.1.- Resultados bioquímicos del metabolismo hepático por sexo

La GPT para hombres fue de 40,0±25,1 UI/L y para mujeres 26,0±14,9 UI/L. Todos los parámetros tuvieron diferencias estadísticamente significativas $p < 0,001$. Los resultados bioquímicos del metabolismo hepático por sexo, se recogen en la tabla 93 y los relacionados con ALT/GPT en la figura 39. Todos ellos presentaron una distribución no normal.

VARIABLES	HOMBRES	MUJERES	SIG
GOT/AST(UI/L)*	26,8±11,6	21,9±8,8	$p < 0,001$
GPT/ALT(UI/L)*	40,0±25,1	26,0±14,9	$p < 0,001$
GGT(UI/L)*	46,4±44,3	28,3±36,3	$p < 0,001$
FOSFATASA ALCALINA(UI/L)*	71,8±20,1	77,3±23,9	$p < 0,001$
BILIRRUBINA(mg/dL)*	0,7±0,4	0,6±0,2	$p < 0,001$
GOT-AST/GPT-ALT	0,7±0,3	0,9±0,3	$p < 0,001$
* Distribución no normal			

Tabla 93. RESULTADOS BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO HEPÁTICO POR SEXO.
 AST: Aspartato aminotransferasa. GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética. GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica. ALT: Alanina aminotransferasa. GGT: Transaminasa gamma-glutamil-transpeptidasa.

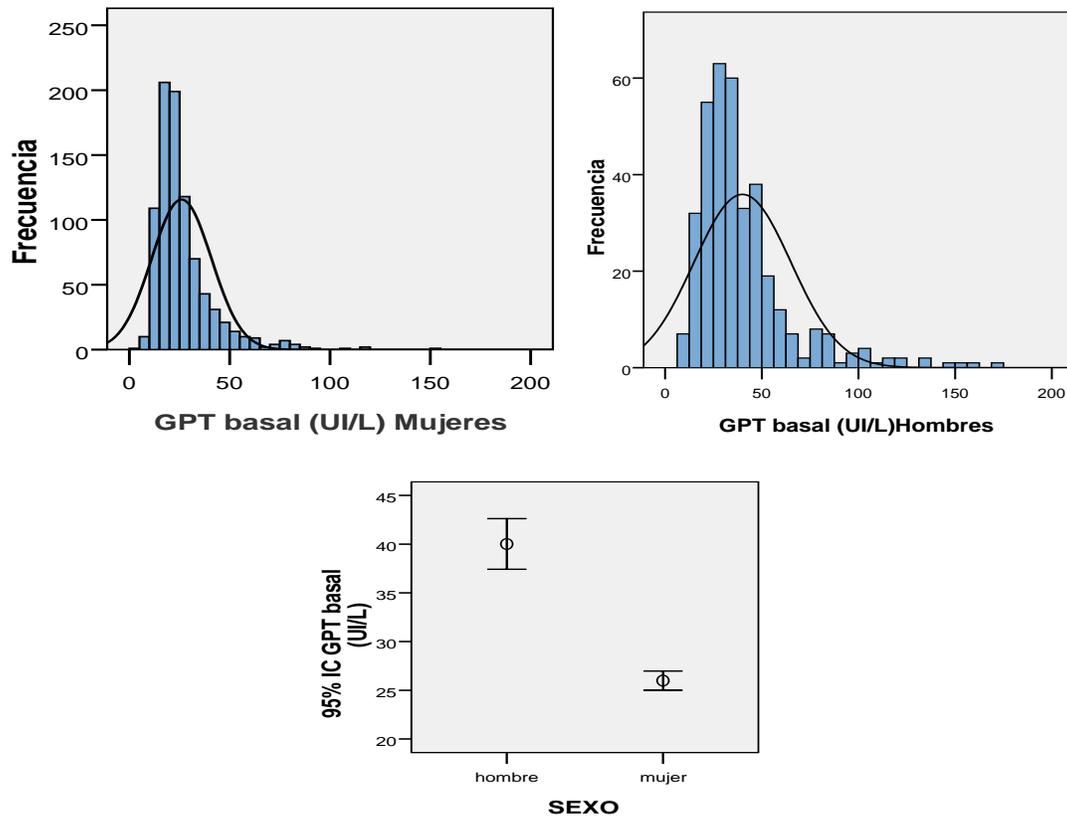


Figura 39. RESULTADO DE ALANINA AMINOTRANSFERASA/ TRANSAMINASA GLUTÁMICO-PIRÚVICA (ALT/GPT) RELACIONADOS CON EL SEXO

3.2.-Edad.

La media de la edad en hombres y mujeres fue de $45,40 \pm 13,9$ y $47,93 \pm 15,1$ años respectivamente, $p = 0,005$.

3.3.- Variables antropométricas.

Las variables antropométricas todas presentan diferencias estadísticamente significativas excepto por el IMC y la circunferencia del brazo. En nuestro estudio los hombres tuvieron un peso mayor que las mujeres, sin embargo el IMC de ambos sexos se agrupó en el grado III según la clasificación SEEDO, por lo cual concluimos que esa diferencia no tiene relevancia clínica. Los resultados de las variables antropométricas por sexo se recogen en la tabla 94.

VARIABLES	HOMBRES	MUJERES	SIG
Peso(Kg)	109,6±17,6	94,2±15,9	< 0,001
Talla (cm)	175±1,0	160,5±1	< 0,001
IMC (kg/m ²)	37,1± 5,1	37,7±5,6	NS
CA (cm)	120,4 ± 11,1	111,10 ± 12,8	< 0,001
Cadera (cm)	118,5 ± 10,1	123,1 ± 11,1	< 0,001
Índice cintura/cadera	1,0±1,0	0,9±1	< 0,001

Tabla 94. VARIABLES ANTROPOMÉTRICOS POR SEXO.
IMC: Índice de masa corporal. CA: Circunferencia abdominal.

3.4.- Resultados de la impedanciometría

En cuanto a las variables medidas de la impedanciometría se detectaron diferencias estadísticamente significativas esperadas tanto para hombres como para mujeres excepto por la reactancia. Los resultados de las variables de la impedanciometría, se recogen en la tabla 95.

VARIABLES	HOMBRES	MUJERES	SIG
Resistencia (ohm)	417,2±49,9	484,2±63,9	< 0,001
Reactancia (ohm)	55,5±13,4	56,8±11,52	NS
Angulo de fase (°)	7,6 ± 1,6	6,6±1,1	< 0,001
Agua corporal total (lt)	54,3 ± 7,8	38,6 ± 5,2	< 0,001
Agua extracelular(lt)	21,8 ± 3,6	17,1 ± 2,5	< 0,001
Agua intracelular(lt)	32,9±5,3	21,4±3,3	< 0,001
Masa libre de grasa (kg)	68,1±17,4	48,6±8,0	< 0,001
Masa grasa (kg)	35,2±10,2	44,5±12,1	<0,001
Masa muscular (kg)	52,8±11,8	35,4±9,0	<0,001
Gasto metabólico basal (kg/día)	1931,1±280,8	1532,5±171,3	<0,001

Tabla 95. RESULTADOS DE LA IMPEDANCIOMETRÍA POR SEXO

3.5.- Variables clínicas: Tensión Arterial, tabaco y alcohol

En cuanto a la tensión arterial, se detectaron las diferencias estadísticamente significativas esperadas (valores más elevados en los hombres). Se observó que los hombres fuman, beben más alcohol y consumen más gramos de alcohol por día que las mujeres, con diferencias estadísticamente significativas. Así mismo, hay diferencias en el tipo de bebida consumida y en el estatus de riesgo. Los resultados de las variables clínicas se recogen en la tabla 96.

VARIABLES	HOMBRES	MUJERES	SIG
TAS (mmHg)	131,2 ± 15,7	128,4± 15,7	0,006
TAD (mmHg)	83,4 ± 9,4	81,8 ± 9,9	0,009
Alcohol (frecuencia)	57 (21%)	108 (15,5%)	0,043
Consumo de alcohol (gr/día)	108 (41,2%)	76 (11,2%)	0,000
	22,4±24,1	8,2±7,9	≤ 0,001
Destilados	18(6,9%)	6(0,9%)	<0,001
Vino	48 (18,3%)	30 (4,4%)	
Cerveza	24 (9,2%)	28(4,1%)	
Varios	18 (6,9%)	12 (1,8%)	
Consumo significativo de alcohol: >20 gr/día M. >30 gr/día H	24 (9,2%)	8 (1,2%)	<0,001

Tabla 96. VARIABLES CLÍNICAS POR SEXO.

TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. M: mujeres. H: Hombres

3.6.- Laboratorio

3.6.1.- Bioquímica general

En cuanto a las variables medidas de la bioquímica general se detectaron diferencias estadísticamente significativas, con valores más bajos de creatinina, ácido úrico y proteínas y más elevados de PCR en las mujeres; la urea no mostró diferencias significativas. Los resultados de las variables de la bioquímica general se recogen en la tabla 97.

VARIABLES	HOMBRES	MUJERES	SIG
Urea (mg/dl)	36±10	37±11,6	NS
Creatinina (mg/dl)	1,0±2,0	0,80±0,2	<0,001
Ácido úrico (mg/dl)	6,6 ± 1,4	5,3±1,3	<0,005
Proteínas (gr/dl)	7,4 ± 0,46	7,3± 0,44	<0,001
PCR (mg/dl)	4,6± 5,1	6,5 ± 8,1	<0,001

**Tabla 97. BIOQUÍMICA GENERAL POR SEXO.
PCR: PROTEÍNA C REACTIVA**

3.6.2.- Perfil lipídico

En cuanto a las variables medidas del perfil lipídico se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los triglicéridos y HDL, con unos valores más elevados en los hombres de triglicéridos y el HDL más elevado en las mujeres. El valor en los hombres de los triglicéridos se sitúa dentro de uno de los criterios del síndrome metabólico. Los resultados de las variables del perfil lipídico se recogen en la tabla 98.

VARIABLES	HOMBRES	MUJERES	SIG
Triglicéridos (mg/dl)	151,9±85,9	119,9±53,8	< 0,001
HDL (mg/dl)	45,7±10,7	55,1±12,8	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	200,2± 37,5	206±39,9	NS
LDL (mg/dl)	124,3± 35,3	126,8 ± 34,5	NS

Tabla 98. PERFIL LIPÍDICO POR SEXO.

HDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. **LDL:** Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.



3.6.3.- Metabolismo de la glucosa.

En cuanto a las variables del metabolismo de la glucosa se detectaron diferencias estadísticamente significativas con los resultados de la insulina y el índice HOMA-IR siendo más altos en los hombres. Los resultados de las variables del perfil lipídico se recogen en la tabla 99.

VARIABLES	HOMBRES	MUJERES	SIG
Glucemia basal (mg/dl)	103,8±20,3	100,7±18,7	NS
Hemoglobina glicada (%)	5,1±0,89	5,1±0,90	NS
Insulina (mcU/ml)	18,7± 17,3	13,9±8	<0,001
HOMA-IR	4,9±5,4	3,5± 2,3	<0,001

**Tabla 99. METABOLISMO DE LA GLUCOSA POR SEXO.
HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina**

3.6.4.- Adipocitoquinas y citoquinas

En cuanto a las variables medidas de las adipocitoquinas y citoquinas se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados leptina, adiponectina y resistina siendo más altas en las mujeres. Hubo diferencias significativas con la leptina al comparar sus medias en hombres y mujeres por grupos de obesidad. En los hombres, el valor medio de la leptina aumentó proporcionalmente al incremento de la obesidad y en las mujeres esta

relación fue proporcional hasta el grado 3 de obesidad. Los resultados de las variables se recogen en la tabla 100.

VARIABLES	HOMBRES	MUJERES	SIG
Leptina (ng/ml)	30,3±27,9	79,9±75,1	<0,001
Obesidad (SEEDO)			
Grado 1 (30-34,0)	23,6±21,5*	61,4±53,65*	
Grado 2 (35-39,0)	29,1±20,9*	78,5±77*	
Grado 3 (40-49,0)	42,8±32,5*	111,0±92,4*	
Grado 4 (> 50)	121,3±99,4*	99,9±67,7*	
Adiponectina (ng/ml)	11,3± 10,9	25,8± 58,9	<0,001
Resistina (ng/ml)	4,6± 2,5	4,9± 3,4	<0,001
TNF α (pg/ml)	12,0±27,0	5,3± 3,4	NS

Tabla 100. ADIPOCITOQUINAS Y CITOQUINAS POR SEXO.

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa. *ANOVA para la comparación de medias de la leptina en hombres y mujeres por grupos de SEEDO (Sociedad española para el Estudio de la Obesidad): $p < 0,001$

3.7.- Síndrome metabólico.

En cuanto a las variables del síndrome metabólico se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de todas las variables siendo más altas en los hombres, excepto en los resultados de la circunferencia abdominal IDF que no presentaron diferencias y en los de la Circunferencia abdominal ESC que fueron mayores en la mujer. La prevalencia del factor HDL alterado fue mayor en la mujer, que presentaba una

edad media superior al varón y situada en el rango de la menopausia ($47,9 \pm 15,1$ años). Los resultados se recogen en la tabla 101.

CRITERIO	HOMBRES	MUJERES	SIG
Glucemia > 100 mg/dl	178 (49,2%)	366 (42,3%)	0,027
Trigliceridemia > 150 mg/dl	145 (40,1%)	206 (23,8%)	<0,001
HDL-colesterol < 40 mg/dl (H). < 50 mg/dl (M)	98 (27,1%)	285 (32,9%)	0,043
Tensión arterial >130/88 mm Hg	259 (71,5%)	535 (61,9%)	0,001
CA IDF: H \geq 94 cm. M \geq 80	357 (99,7%)	848 (100%)	NS
CA ESC \geq 102 cm. M \geq 88	347 (96,9%)	839 (98,9%)	0,012
Síndrome metabólico	225 (62,2%)	463 (53,5%)	0,005

Tabla 101. SÍNDROME METABÓLICO POR SEXO.

HDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. ESC (European Cardiovascular Societies). IDF (International Diabetes Federation). H: Hombres. M: Mujeres

3.8.- Encuesta nutricional: Ingesta Diaria Recomendada (RDI) por sexo

3.8.1.- Grados de incumplimiento de las recomendaciones diarias de la ingesta de macronutrientes por sexo

Existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento por sexo respecto a la fibra, siendo mayor en los hombres que en las mujeres (Tabla 102).

VARIABLES	HOMBRES	MUJERES	SIG
Calorías	251 (79,9%)	610 (77,7%)	NS
Proteínas	9 (2,9%)	20 (2,6%)	NS
Hidratos de carbono	44 (14%)	143 (18,2%)	NS
Fibra	308 (98,1%)	725 (92,5%)	0,001

Tabla 102. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DIARIAS DE INGESTA DE MACRONUTRIENTES POR SEXO

3.8.2.- Grado de incumplimiento de las recomendaciones diarias de ingesta (RDI) de los minerales

Existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento por sexo respecto a todos los minerales excepto en el flúor que incumplen ambos sexos casi por igual. El grado de incumplimiento de la ingesta de yodo, seguido del calcio, hierro, cobre y selenio es mayor en el grupo de mujeres, siendo la mayor diferencia para el hierro. Mientras que el grado de incumplimiento de ingesta de magnesio, zinc y fósforo es mayor en el grupo de hombres. El grado de incumplimiento de minerales de mayor a menor en los hombres es flúor, magnesio, yodo, calcio, zinc, cobre, selenio, hierro y por último fósforo. El grado de incumplimiento de minerales de mayor a menor en las mujeres es flúor, yodo, magnesio, calcio, hierro, cobre, selenio, zinc y fósforo (Tabla 103).

VARIABLES	HOMBRES	MUJERES	SIG
Fósforo	2(6%)	29(3,7%)	0,043
Magnesio	297 (94,6%)	685 (87,2%)	<0,001
Calcio	204(65%)	581(74%)	0,003
Hierro	19(6,1%)	451(57,5%)	<0,001
Zinc	144(45,9%)	264(33,6%)	<0,001
Yodo	283(90,1%)	772(98,3%)	<0,001
Selenio	90(28,7%)	377(48%)	<0,001
Cobre	124(39,5%)	436(55,5%)	<0,001
Flúor	313(99,7%)	785(100%)	NS

Tabla 103. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DIARIAS DE LA INGESTA DE MINERALES POR SEXO.

3.8.3.- Grado de incumplimiento de las recomendaciones diarias de la ingesta de (RDI) de vitaminas por sexo.

En cuanto a la ingesta de vitaminas B1, niacina, B6, E y B12 hay una diferencia significativa entre los grupos de sexo siendo el de mayor incumplimiento el grupo mujeres. El grado de incumplimiento de ingesta de vitaminas B2 y A fue significativamente mayor en el grupo de los hombres. No hubo diferencias entre ambos sexos en el incumplimiento de la Vitamina C, la Vitamina D y el ácido fólico (Tabla 104).

VARIABLES	HOMBRES	MUJERES	SIG
Vitamina C	87(27,8%)	200 (25,5%)	NS
Vitamina B1	67(21,3%)	240(30,6%)	0,002
Vitamina B2	50(15,9%)	90(11,5%)	0,045
Niacina	81(25,8%)	250(31,8%)	0,048
Vitamina B6	75(23,9%)	270(34,4%)	<0,001
Vitamina A	93(29,6%)	184(23,4%)	0,033
Vitamina D	233(74,2%)	621(79,1%)	NS
Vitamina E	274(87,3%)	735(93,6%)	<0,001
Ácido fólico	301(95,9%)	765(97,6%)	NS
Vitamina B12	13(4,1%)	93(11,9%)	<0,001

Tabla 104. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DIARIAS DE LA INGESTA (RDI) DE VITAMINAS POR SEXO.

El grado de incumplimiento de ingesta de ácidos grasos saturados y colesterol en relación con los valores de la American Diabetes Association (ADA) es significativo siendo los hombres los que más incumplen (Tabla 105).

VARIABLE	HOMBRES	MUJERES	Sig
Acidos grasos saturados	266 (84,7%)	623 (79,5%)	<0,045
Colesterol	274 (87,3%)	614 (78,3%)	0,001

Tabla 105. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE ÁCIDOS GRASOS POR SEXO SEGÚN LA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

4.- DIFERENCIAS POR NIVELES DE ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT) o TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (GPT)

Encontramos que el 25,7% (315 pacientes) del total de la población estudiada, presentaron la ALT/GPT alterada (ALT/GPT >P75).

4.1.- Resultados bioquímicos del metabolismo hepático.

En cuanto a los resultados de las variables bioquímicas del metabolismo hepático por ALT/GPT se detectó que hubo diferencias estadísticamente significativas con GOT, GGT y fosfatasa alcalina con valores más altos en el grupo de la ALT/GPT>P75. Los resultados bioquímicos del metabolismo hepático por ALT/GPT, se recogen en la tabla 106.

VARIABLES	<P75 ALT/GPT	>P75 ALT/GPT	SIG
AST /GOT (UI/L)	20,3±5,2	32,1±14,3	p< 0,001
GGT (UI/L)	27,9±27,5	50,5±60,0	p< 0,001
FOSFATASA ALCALINA (UI/L)	74,5±22,3	79,7±24,9	p< 0,001
BILIRRUBINA (mg/dL)	0,6±0,3	0,6±0,3	NS
AST-GOT/ALT-GPT	0,9±0,3	0,6±0,1	p< 0,001

Tabla 106. RESULTADOS BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO HEPÁTICO POR ALANINA AMINOTRANSFERASA/TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (ALT/GPT).

AST: Aspartato aminotransferasa. GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética. GGT: Transaminasa gamma-glutamyl-transpeptidasa.



4.2.-Edad y sexo

Se observó que el promedio de edad fue mayor en el grupo de ALT/GPT <P75, con una diferencia estadísticamente significativa. En cuanto al sexo, no hubo diferencias entre ambos grupos. Los resultados de edad y sexo por ALT/GPT se recogen en la tabla 107.

VARIABLES	<P75 ALT/GPT	>P75 ALT/GPT	SIG
Edad (años)	48,1±15,1	44,5±13,4	p< 0,001
Hombres	269 (29,6%)	93 (29,4%)	NS
Mujeres	643 (70,4%)	222 (70,6%)	

Tabla 107. EDAD Y SEXO POR ALANINA AMINOTRANSFERASA/TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (ALT/GPT).

4.3.- Variables antropométricas.

Las variables antropométricas presentan diferencias estadísticamente significativas en la talla, el peso, la CA y el índice cintura/cadera y fueron mayores en el grupo ALT/GPT >P75. Hay diferencia significativa entre los grupos de ALT/GPT en relación con los grados de obesidad (SEEDO) y se observa en el grupo de ALT/ GPT<P75 una disminución de los porcentajes a medida que aumenta el grado de obesidad. Los resultados de las variables antropométricas por ALT/GPT se recogen en la tabla 108. Diferencia significativa entre la gpt basal

VARIABLES	<P75 ALT/ GPT	>P75 ALT/GPT	SIG
Peso(Kg)	98,0±17,2	102,0±19,1	< 0,001
Talla (cm)	1,61±0,9	1,63±1,0	< 0,001
IMC (kg/m ²)	37,4± 5,6	37,9±5,2	NS
CA (cm)	113,9 ± 13,1	116,07 ± 12,8	0,013
Cadera (cm)	121,6 ± 10,1	122,0 ± 10,1	NS
Índice cintura/cadera	0,93±0,9	0,95±0,9	0,011
CLASIFICACIÓN OBESIDAD SEGÚN IMC (SEEDO)			
Grado 1 (30-34,0)	380 (41,7%)	108 (34,4%)	0.049
Grado 2 (35-39,0)	301 (33,0%)	114 (36,2%)	
Grado 3 (40-49,0)	200(21,9%)	86(27,3%)	
Grado 4 (> 50)	31(3,4%)	7(2,2%)	

Tabla 108.VARIABLES ANTROPOMÉTRICOS POR ALANINA AMINOTRANSFERASA/ TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (ALT /GPT). IMC: Índice de masa corporal. CA: Circunferencia abdominal. SEEDO: (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad)

4.4.- Resultados de la impedanciometría

En cuanto a las variables medidas de la impedanciometría se detectaron diferencias estadísticamente significativas para el agua intracelular, la masa muscular y el gasto metabólico basal para la ALT/GPT > P75 siendo todos los valores más altos en este grupo (Tabla 109).

VARIABLES	<P75 ALT/GPT	>P75 ALT/GPT	SIG
Resistencia (ohm)	464,8±66,7	466,1±69,6	NS
Reactancia (ohm)	56,0±12,1	57,1±11,4	NS
Angulo de fase (°)	6,8 ± 1,3	7,1±1,2	NS
Agua corporal total (lt)	42,6 ± 8,9	44,3 ± 10,2	NS
Agua extracelular(lt)	18,3 ± 3,5	18,6 ± 3,6	NS
Agua intracelular(lt)	24,3±6,2	25,7±7,4	0,005
Masa libre de grasa (kg)	53,6±13,9	56,1±15,8	NS
Masa grasa (kg)	41,7±12,4	42,2±11,8	NS
Masa muscular (kg)	39,8±12,3	42,2±13,5	0,008
Gasto metabólico basal(kg/día)	1633,8±266,4	1685,7±299,2	0,009

Tabla 109. VARIABLES DE IMPEDANCIOMETRÍA POR ALANINA AMINOTRANSFERASA/TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (ALT/GPT).

4.5.- Variables clínicas

En cuanto a las variables clínicas, se detectaron diferencias estadísticamente significativas para la PAD, y la hipertensión grado 1, siendo más elevadas en el grupo de la ALT/GPT >P75. El resto de variables no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Los resultados de las variables clínicas se recogen en la tabla 110.

VARIABLES	<P75 ALT/GPT	>P75 ALT/GPT	SIG
PAS (mmHg)	128,6 ± 15,8	130,8 ± 15,1	NS
PAD (mmHg)	81,8 ± 9,6	83,6 ± 9,9	0,006
HTA grado 1	348 (38,1%)	144 (45,7%)	0,02
Tabaco	130 (17,6%)	35 (15,2%)	NS
Alcohol (frecuencia)			
Bebedores	143 (20%)	41 (18,1%)	
Abstemios	571 (80%)	186 (81,9%)	NS
Cantidad de alcohol (gr alcohol)	15,7 ± 18,6	19 ± 26	NS
Destilados	15 (2,1%)	9 (4%)	
Vino	61 (8,5%)	17 (7,5%)	NS
Cerveza	41 (5,7%)	11 (4,8%)	
Varios	26 (3,6%)	4 (1,8%)	
Consumo significativo de alcohol : >20 gr/día mujer; >30 gr/día hombre	26 (3,7%)	6 (2,6%)	
Consumo no significativo de alcohol: <20 gr/día mujer; <30 gr/día hombre	685 (96,3%)	221 (97,4%)	NS

Tabla 110. VARIABLES CLÍNICAS POR ALANINA AMINOTRANSFERASA/TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (ALT/GPT). PAS: Pensión arterial sistólica. PAD: Pensión arterial diastólica.

4.6.- Laboratorio

4.6.1.- Bioquímica general por alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica (ALT/GPT).

En cuanto a las variables medidas de la bioquímica general se detectaron diferencias estadísticamente significativas con concentraciones más altas de ácido úrico y proteínas en el grupo de ALT/GPT >P75. La PCR no presenta diferencias estadísticas entre ambos

grupos. Los resultados de las variables de la bioquímica general por ALT/GPT se recogen en la tabla 111.

VARIABLES	<P75 ALT/GPT	>P75 ALT/GPT	SIG
Urea (mg/dl)	36,8±11,5	35,9±10,0	NS
Creatinina (mg/dl)	0,8±0,21	0,8±0,2	NS
Ácido úrico (mg/dl)	5,5 ± 1,4	6,0±1,4	<0,001
Proteínas (gr/dl)	7,3 ± 0,4	7,4± 0,4	0,006
PCR (mg/dl)	6,1± 7,5	5,2 ± 6,8	NS

**Tabla 111. BIOQUÍMICA GENERAL POR ALANINA AMINOTRANSFERASA/
TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (ALT/GPT).
PCR: Proteína C reactiva.**

4.6.2.- Perfil lipídico.

En cuanto a las variables medidas del perfil lipídico se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los triglicéridos, HDL y colesterol total, estando en el grupo de ALT/GPT >P75 más altas para triglicéridos y colesterol total y el HDL más bajo.

Los resultados de las variables del perfil lipídico se recogen en la tabla 112.

VARIABLES	<P75 ALT/ GPT	>P75 ALT /GPT	SIG
Triglicéridos (mg/dl)	123,3±61,7	146,7±76,4	< 0,001
HDL (mg/dl)	52,9±12,8	50,5±12,9	0,009
Colesterol total (mg/dl)	202,9± 38,4	208,2±41,5	0,039
LDL (mg/dl)	125,3± 33,7	128,3 ± 37,5	NS

Tabla 112. PERFIL LIPÍDICO POR ALANINA AMINOTRANSFERASA/ TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (ALT/GPT).

HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad. LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

4.6.3.- Metabolismo de la glucosa

En cuanto a las variables medidas del metabolismo de la glucosa se detectaron diferencias estadísticamente significativas con los resultados de la glucemia basal, la insulina y el índice HOMA-IR siendo más altos en el grupo de la ALT/ GPT >P75. Los resultados de las variables del perfil lipídico se recogen en la tabla 113.

VARIABLES	<P75 ALT/GPT	>P75 ALT/GPT	SIG
Glucemia basal (mg/dl)	101,0±19,3	103,4±19,1	0,049
Hemoglobina glicada (%)	5,0±0,89	5,2±0,9	NS
Insulina (mcU/ml)	14,0± 10,1	19,1±15,0	<0,001
HOMA-IR	3,5±3,0	5,0± 4,7	<0,001

Tabla 113. METABOLISMO DE LA GLUCOSA POR ALANINA AMINOTRANSFERASA /TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (ALT/GPT). HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina.

4.6.4.- Adipocitoquinas y citoquinas.

En cuanto a las variables medidas de las adipocitoquinas se detectaron diferencias estadísticamente significativas con los valores de adiponectina y TNF α , siendo más elevados los del grupo de ALT/GPT normal. Los resultados de las variables de adipocitoquinas y citoquinas se recogen en la tabla 114.

VARIABLES	<P75 ALT/GPT	>P75 ALT/GPT	SIG
Leptina (ng/ml)	64,8 \pm 68,2	70,3 \pm 72,2	NS
Adiponectina (ng/ml)	23,8 \pm 58,5	16,9\pm 18,1	0,049
Resistina (ng/ml)	5,2 \pm 3,8	4,9 \pm 2,8	NS
TNF α (pg/ml)	10,4\pm17,7	7,7 \pm 5,9	0,034

**Tabla 114. ADIPOCITOQUINAS POR ALANINA AMINOTRANSFERASA/
TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA. (ALT/GPT).
TNF α : Factor de necrosis tumoral.**

4.7.- Síndrome metabólico.

En cuanto a las variables medidas del síndrome metabólico se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de la trigliceridemia, la tensión arterial y del síndrome metabólico, siendo más frecuentes en el grupo de ALT/GPT>P75. Cabe destacar que dentro del grupo de los pacientes que tienen síndrome metabólico el más frecuente es el que cumple con 3 criterios seguido del de 4 criterios y luego del grupo de 5

criterios. Los factores glucemia y HDL alterados presentaron una tendencia no significativa en el mismo sentido. Los resultados se recogen en la tabla 115.

CRITERIO	<P75 ALT/GPT	>P75 ALT/GPT	SIG
Glucemia > 100 mg/dl o tto de Diabetes	390(42,8%)	154 (48,9%)	0,059
Trigliceridemia>150 mg/dl	232(25,4%)	119 (37,8%)	<0,001
HDL-colesterol <40 mg/dl (H): <50 mg/dl (M)	271(29,7%)	112 (35,6%)	0,054
Tensión arterial >130/85 mm Hg o tto de HTA	571 (62,7%)	223 (70,8%)	0,009
CA IDF	893 (99,9%)	312 (100%)	NS
CA ESC	879 (98,3%)	307(98,4%)	NS
Síndrome metabólico	487 (53,4%)	201(63,8%)	0,001
1 criterio	160(17,5%)	27 (8,6)	<0,001
2 criterios	265 (29,1%)	87 (27,6%)	
3 criterios	302(33,1%)	107(34%)	
4 criterios	146(16%)	68(21,6%)	
5 criterios	39(4,3%)	26(8,3%)	

Tabla 115. SÍNDROME METABÓLICO POR ALANINA AMINOTRANSFERASA/TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (ALT/GPT). HDL-colesterol: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad. CA: Circunferencia abdominal. IDF: International Diabetes Federation. ESC: European Society of Cardiology. H: Hombres. M: Mujeres

4.8.- Encuesta nutricional: Grado de incumplimiento según las recomendaciones de ingesta diaria (RDI)

4.8.1.- Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de macronutrientes.

No existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento de la ingesta diaria recomendada por ALT/GPT, tal como se muestra en la tabla 116.

VARIABLES	<p75 ALT/GPT	>p75 ALT/GPT	Sig
Calorías	446 (54,6%)	144 (51,2%)	NS
Proteínas	22 (2,7%)	7 (2,5%)	NS
Hidratos de carbono	137 (16,8%)	50 (17,7%)	NS
Fibra	768 (94,1%)	265 (94%)	NS

Tabla 116. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE MACRONUTRIENTES POR ALANINA AMINOTRANSFERASA/TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (ALT/GPT).

4.8.2.- Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de minerales

No existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento de la ingesta diaria recomendada por ALT/GPT, tal como se muestra en la tabla 117.

VARIABLES	<p75 ALT/GPT	>p75 ALT/GPT	SIG
Fósforo	24(2,9%)	7 (2,5%)	NS
Magnesio	735 (89,9%)	247 (87,6%)	NS
Calcio	585(71,6%)	200(70,9%)	NS
Hierro	352(43,1%)	118(41,8%)	NS
Zinc	312(38,2%)	96(34%)	NS
Yodo	785(96,1%)	270(95,7%)	NS
Selenio	358(43,8%)	109(38,7%)	NS
Cobre	405(49,6%)	155(55%)	NS
Fluor	816(99,9%)	282(100%)	NS

Tabla 117. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE MINERALES POR ALANINA AMINOTRANSFERASA/TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (ALT/GPT).

4.8.3.- Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de vitaminas

No existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento de la ingesta diaria recomendada en relación al nivel de ALT/GPT, excepto para la vitamina B1 y E que presentaron mayores incumplimientos en el grupo de individuos con ALT/GPT <P75 (Tabla 118).

VARIABLES	<p75 ALT/GPT	> p75 ALT/GPT	SIG
Vitamina C	204(25%)	83(29,4%)	NS
Vitamina B1	245(30%)	62(22%)	0,010
Vitamina B2	99(12,1%)	41(14,5%)	NS
Niacina	245(30%)	86(30,5%)	NS
Vitamina B6	257(31,5%)	88(31,2%)	NS
Vitamina A	196(24%)	81(28,7%)	NS
Vitamina D	637(78%)	217(77%)	NS
Vitamina E	758(92,8%)	251(89%)	0,046
Ácido fólico	791(96,9%)	275(97,5%)	NS
Vitamina B12	82(10,1%)	24(8,5%)	NS

Tabla 118. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE VITAMINAS POR ALANINA AMINOTRANSFERASA/TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (ALT/GPT).

4.8.4.- Grado de incumplimiento de ingesta de ácidos grasos según la American Diabetes Association (ADA)

No existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento de la ingesta diaria recomendada de ácidos grasos según la ADA por ALT/GPT, tal como se muestra en la tabla 119.

VARIABLE	<p75 ALT/GPT	≥ p75 ALT/GPT	Sig
Ac. Grasos saturados	652(79,9%)	237(84%)	NS
Colesterol	662 (81,1%)	226 (80,1%)	NS

Tabla 119. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE RECOMENDACIONES DIARIAS DE INGESTA DE ÁCIDOS GRASOS SEGÚN LA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) POR ALANINA AMINOTRANSFERASA/TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA/ (ALT/GPT).

4.9.- Correlaciones de distintas variables con la ALT/GPT

Se recogen en la tabla 120 las correlaciones significativas de distintas variables con el valor de ALT/GPT, de forma global y separándolas por sexo. Existen correlaciones superiores a 0,3 con el agua total, el agua intracelular, la masa libre de grasa y el gasto metabólico basal medidas por impedanciometría. Todas las correlaciones fueron superiores en el hombre.

VARIABLE	GLOBAL		HOMBRE		MUJER	
	r	Sig.	r	Sig.	r	Sig.
Edad	-0,153	<0,001	-0,341	<0,001	-0,013	NS
CA	0,145	<0,001	0,040	NS	0,066	NS
Tensión arterial sistólica	0,089	0,002	0,054	NS	0,079	0,022
Tensión arterial diastólica	0,098	0,001	0,123	0,022	0,053	NS
Glucosa	0,060	0,034	-0,024	NS	0,089	0,009
Triglicéridos	0,229	<0,001	0,211	<0,001	0,126	<0,001
HDL-Colesterol	-0,184	<0,001	-0,146	0,007	-0,061	NS
Insulina	0,296	<0,001	0,292	<0,001	0,197	<0,001
HOMA-IR	0,269	<0,001	0,250	<0,001	0,186	<0,001
Gramos de alcohol	0,108	0,001	-0,005	NS	0,044	NS
Ángulo de Fase	0,189	<0,001	0,146	0,016	0,048	NS
Agua corporal total	0,326	<0,001	0,192	0,001	0,039	NS
Agua Extracelular	0,231	<0,001	0,091	NS	0,005	NS
Agua Intracelular	0,368	<0,001	0,280	<0,001	0,082	0,032
Masa libre de grasa	0,301	<0,001	0,197	<0,001	0,049	NS
Masa grasa	0,093	0,003	0,048	NS	0,009	NS
Masa muscular	0,274	<0,001	0,116	0,036	0,081	0,021
Gasto metabólico basal	0,301	<0,001	0,185	0,001	0,039	NS

Tabla 120. CORRELACIONES DE DISTINTAS VARIABLES CON LA ALANINA AMINOTRANSFERASA/TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (ALT/GPT). HDL-Colesterol: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina. CA: Circunferencia abdominal

5.- DIFERENCIAS POR SINDROME METABÓLICO

5.1.- Resultados bioquímicos del metabolismo hepático.

En cuanto a los resultados de las variables bioquímicas del metabolismo hepático por síndrome metabólico, se detectó que hubo diferencias estadísticamente significativas con AST/GOT, ALT/GPT y GGT con valores más altos en el grupo que si tienen síndrome

metabólico. Los resultados bioquímicos del metabolismo hepático por síndrome metabólico se recogen en la tabla 121.

VARIABLES	SM no	SM si	SIG
AST/GOT (UI/L)	22,4±10,5	24,11±9,3	0,003
ALT/GPT (UI/L)	28,15±18,7	31,67±20,11	0,002
GGT (UI/L)	28,9±40,7	37,4±38,4	<0,001
FOSFATASA ALCALINA (UI/L)	74,2±21,5	76,8±24,1	NS
BILIRRUBINA (mg/dL)	0,6±0,2	0,6±0,3	NS
GOT-AST/GPT-ALT	0,9±0,3	0,8±0,3	0,007

Tabla 121. RESULTADOS BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO HEPÁTICO POR SÍNDROME METABÓLICO.

AST: Aspartato aminotransferasa. GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética. ALT/GPT: Alanino aminotransferasa/Transaminasa glutámico-pirúvica. GGT: Transaminasa gamma-glutamil-transpeptidasa

5.2.-Edad y sexo

Se observó que el promedio de edad fue mayor en el grupo que si tienen síndrome metabólico, con una diferencia estadísticamente significativa. En cuanto al sexo, el sexo varón se asoció más frecuentemente al SM, con diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados de edad y sexo por síndrome metabólico se recogen en la tabla 122.

VARIABLES	SM no	SM si	SIG
Edad (años)	42,6±14,2	50,7±14,3	< 0,001
Hombres	137 (25,4%)	225 (32,7%)	0,005
Mujeres	402 (74,6%)	463(67,3%)	

Tabla 122. EDAD Y SEXO POR SÍNDROME METABÓLICO

5.3.- Variables antropométricas.

Las variables antropométricas presentan diferencias estadísticamente significativas excepto en la talla resultando valores más elevados en el grupo que si tienen síndrome metabólico.

Los resultados de las variables antropométricas por síndrome metabólico se recogen en la tabla 123.

VARIABLES	SM no	SM si	SIG
Peso(Kg)	95,9±16.6	101,4±18,9	< 0,001
Talla (cm)	1,6±0,9	1,6±0,9	NS
IMC (kg/m²)	36,1±4,8	38,5±5,7	< 0,001
CA (cm)	110,5±12,1	117,6±12,8	< 0,001
Cadera (cm)	120,5±10,3	122,6±11,3	0,001
Índice cintura/cadera	0,91±0,086	0,96±0,087	< 0,001

Tabla 123. VARIABLES ANTROPOMÉTRICOS POR SÍNDROME METABÓLICO. Índice de masa corporal (IMC). Circunferencia abdominal: CA

5.4.- Resultados de la impedanciometría

En cuanto a las variables medidas de la impedanciometría se detectaron valores significativamente más elevados en los pacientes con SM en todas las variables excepto en el ángulo de fase, la masa muscular y el gasto metabólico basal. Los resultados de las variables de la impedanciometría, se recogen en la tabla 124.

VARIABLES	SM no	SM si	SIG
Resistencia (ohm)	477,5±66.5	456,1±66,6	<0,001
Reactancia (ohm)	58,7±12,1	54,8±11,7	<0,001
Angulo de fase (°)	7 ± 1,4	6,8±1,2	NS
Agua corporal total (lt)	41,7 ± 8,8	44 ± 9,5	<0,001
Agua extracelular (lt)	17,7 ± 3,2	18,8 ± 3,7	<0,001
Agua intracelular(lt)	23,9±6,3	25,1±6,6	0,005
Masa libre de grasa (kg)	51,8±14	56±14,6	<0,001
Masa grasa (kg)	40,1±11,2	43±12,8	<0,001
Masa muscular (kg)	40,2±13,1	40,6±12,2	NS
Gasto metabólico basal(kg/día)	1636,7±275,6	1653,1±275,1	NS

Tabla 124. RESULTADOS DE LA IMPEDANCIOMETRÍA POR SÍNDROME METABÓLICO

5.5.- Variables clínicas.

En cuanto a las variables clínicas PAS y PAD se detectaron diferencias estadísticamente significativas, siendo ambas más elevadas en el grupo de los que tienen síndrome metabólico. En cuanto al tabaco y el alcohol, aunque no hubo diferencias estadísticamente

significativas, se consumieron más frecuentemente en el grupo del SM. Así mismo, se consumió más cantidad de alcohol y más destilados y vino. Finalmente, los sujetos con riesgo alcohólico fueron más frecuentes en el SM aunque no se alcanzaron diferencias significativas. Los resultados de las variables clínicas se recogen en la tabla 125.

VARIABLES	SM no	SM si	SIG
PAS (mmHg)	121,9 ± 13,5	134,7 ± 14,9	<0,001
PAD (mmHg)	78,2 ± 8,8	85,4 ± 9,2	<0,001
Tabaco	64 (16,2%)	101 (17,7%)	NS
Alcohol	73 (19,0%)	111 (20,0%)	NS
Cantidad de alcohol (gr)	2,1 ± 7,1	3,6 ± 12,7	0,023
Destilados	7(1,8%)	17(3,1%)	0,037
Vino	23(6,0%)	55(9,9%)	
Cerveza	28(7,3%)	24(4,3%)	
Varios	15(3,9%)	15(2,7%)	
Riesgo alcohol (>20 gr/día mujer; >30 gr/día hombre)	9 (2,3%)	23(4,1)	NS

Tabla 125. VARIABLES CLÍNICAS POR SÍNDROME METABÓLICO.
PAS: Pensión arterial sistólica. PAD: Pensión arterial diastólica.

5.6.- Laboratorio

5.6.1.- Bioquímica general por síndrome metabólico

En cuanto a las variables medidas de la bioquímica general se detectaron diferencias estadísticamente significativas con concentraciones más altas de urea, ácido úrico y proteínas en el grupo con síndrome metabólico. La PCR y la creatinina no presentan

diferencias estadísticas entre ambos grupos. Los resultados de las variables de la bioquímica general por síndrome metabólico se recogen en la tabla 126.

VARIABLES	SM no	SM si	SIG
Urea (mg/dl)	35±10,1	37,7±11,7	<0,001
Creatinina (mg/dl)	0,8±0,18	0,8±0,2	NS
Ácido úrico (mg/dl)	5,3 ± 1,3	5,9±1,4	<0,001
Proteínas (gr/dl)	7,2 ± 0,4	7,3±0,4	0,007
PCR (mg/dl)	5,4±8	6,2 ± 6,7	NS

**Tabla 126. BIOQUÍMICA GENERAL POR SÍNDROME METABÓLICO.
PCR: Proteína C reactiva**

5.6.2.- Perfil lipídico.

En cuanto a las variables medidas del perfil lipídico se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los triglicéridos y HDL, estando los triglicéridos más altos en el grupo con síndrome metabólico y el HDL más alto en el grupo sin síndrome metabólico. Los resultados de las variables del perfil lipídico se recogen en la tabla 127.

VARIABLES	SM no	SM si	SIG
Triglicéridos (mg/dl)	98,1±34,9	146,7±76,4	< 0,001
HDL-colesterol (mg/dl)	57,5±13,1	48,4±11,2	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	202,7±39,8	205,5±38,8	NS
LDL –colesterol (mg/dl)	125,3± 35,5	126,6 ±34,1	NS

**Tabla 127. PERFIL LIPÍDICO POR SÍNDROME METABÓLICO.
HDL-colesterol: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. LDL- colesterol: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad**

5.6.3.- Metabolismo de la glucosa.

En cuanto a las variables medidas del metabolismo de la glucosa se detectaron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables estudiadas siendo los resultados más altos en el grupo con síndrome metabólico. Los resultados de las variables del metabolismo de la glucosa por síndrome metabólico se recogen en la tabla 128.

VARIABLES	SM no	SM si	SIG
Glucemia basal (mg/dl)	92,7±11,8	108,6±21	<0,001
Hemoglobina glicada (%)	4,7±0,5	5,4±1	<0,001
Insulina (mcU/ml)	12,4±7,3	17,5±13,8	<0,001
HOMA-IR	2,8±1,7	4,7± 4,3	<0,001

**Tabla 128. METABOLISMO DE LA GLUCOSA POR SÍNDROME METABÓLICO.
HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina**

5.6.4.- Adipocitoquinas y citoquinas

En cuanto a las variables medidas de las adipocitoquinas y citoquinas no se detectaron diferencias estadísticamente significativas. Los resultados de las variables de adipocitoquinas y citoquinas se recogen en la tabla 129.

VARIABLES	SM no	SM si	SIG
Leptina (ng/ml)	70±71	63,7±68	NS
Adiponectina (ng/ml)	27,5±63,8	18,5± 41,1	NS
Resistina (ng/ml)	4,8±3,1	5,3±3,9	NS
TNF α (pg/ml)	8±7,8	10,9±19,2	NS

Tabla 129. ADIPOCITOQUINAS POR SÍNDROME METABÓLICO.
 TNF α: Factor de necrosis tisular alfa. SM: síndrome metabólico

5.7.- Síndrome metabólico (SM)

Los resultados de los criterios integrantes del síndrome metabólico (SM) en relación a la presencia o ausencia del mismo se recogen en la tabla 130. Destaca que hasta un 37,8% de los pacientes sin SM tienen cifras de PA alterada.

CRITERIO	SM no	SM si	SIG
Glucemia > 100 mg/dl	59(10,9%)	485(70,5%)	<0,001
Trigliceridemia>150 mg/dl	30(5,6%)	321(46,7%)	<0,001
HDL-colesterol <40 mg/dl (hombres)<50 mg/dl (mujeres)	60(11,1%)	323(46,9%)	<0,001
Tensión arterial >130/85 mm Hg	204(37,8%)	590(85,9%)	<0,001
Circunferencia abdominal IDF	533(99,8%)	672(100,0%)	NS
Circunferencia abdominal ESC	517(96,8%)	669(99,6%)	<0,001

Tabla 130. CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO SEGÚN EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICO (SM)

HDL-colesterol: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. **IDF:** International Diabetes Federation. **ESC:** European Cardiovascular Societies. **H:** Hombres. **M:** Mujeres

5.8.- Encuesta nutricional: Recomendaciones de ingesta diaria (RDI) por síndrome metabólico

5.8.1.- Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de macronutrientes.

No existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento de la ingesta diaria recomendada por síndrome metabólico (SM), tal como se muestra en la tabla 131.

VARIABLES	SM no	SM si	Sig
Calorías	379(51,2%)	479 (55,8%)	NS
Proteínas	12 (2,4%)	17 (2,8%)	NS
Hidratos de carbono	81(16,5%)	106 (17,5%)	NS
Fibra	461(93,9%)	572 (94,2%)	NS

Tabla 131. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE MACRONUTRIENTES POR SÍNDROME METABÓLICO (SM)

5.8.2.- Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de minerales.

Existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento de la ingesta diaria recomendada por síndrome metabólico de calcio y selenio (mayor en los que presentan SM) y de hierro (mayor en los que no lo presentan), tal como se muestra en la tabla 132.

VARIABLES	SM No	SM Si	SIG
Fósforo	17(3,5%)	14 (2,3%)	NS
Magnesio	430(87,4%)	552 (90,8%)	NS
Calcio	335(68,1%)	450(74,1%)	0,027
Hierro	244(49,6)	226(37,2)	<0,001
Zinc	169(34,3%)	239(39,4%)	NS
Yodo	474(96,3%)	581(95,7%)	NS
Selenio	190(38,6%)	277(45,6%)	0,019
Cobre	242(49,2%)	318(52,4%)	NS
Flúor	491(99,8%)	607(100%)	NS

Tabla 132. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE MINERALES POR SÍNDROME METABÓLICO (SM)

5.8.3.- Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de vitaminas.

Existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento de la ingesta diaria recomendada de niacina, vitamina A y vitamina D, que es mayor en presencia de SM, tal como se muestra en la tabla 133.

VARIABLES	SM No	SM Si	Sig.
Vitamina C	128(26%)	159(26,2%)	NS
Vitamina B1	125(25,4%)	182(30%)	NS
Vitamina B2	60(12,2%)	80(13,2%)	NS
Niacina	133(27%)	198(32,6%)	0,045
Vitamina B6	145(29,5%)	200(32,9%)	NS
Vitamina A	105(21,3%)	172(28,3%)	0,008
Vitamina D	362(73,6%)	492(81,1%)	0,003
Vitamina E	451(91,7%)	558(91,9%)	NS
Ácido fólico	477(97%)	589(97,2%)	NS
Vitamina B12	56(11,4%)	50(8,3%)	NS

Tabla 133. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE VITAMINAS POR SÍNDROME METABÓLICO (SM)

5.8.4.- Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de ácidos grasos según American Diabetes Association (ADA).

Existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento de la ingesta diaria recomendada de ácidos grasos saturados (según ADA), mayor en presencia de síndrome metabólico, tal como se muestra en la tabla 134.

VARIABLE	SM no	SM si	Sig
Acidos grasos saturados	419(85,2%)	470(77,6%)	0,001
Colesterol	405 (82,3%)	483 (79,7%)	NS

Tabla 134. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE ÁCIDOS GRASOS SEGÚN AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) POR SÍNDROME METABÓLICO

5.9.- Asociación entre varias variables y el síndrome metabólico.

De las tablas 135 a la 139, se muestran los 5 modelos de regresión logística que se realizaron para ajustar la asociación de las variables SM, HTA-SM, glucemia-SM, triglicéridos-SM y HDL SM con las siguientes variables independientes: edad (categoría de riesgo edad ≥ 48 años), sexo (varón), riesgo de alcoholismo y ALT/GPT $\geq p75$ en cada sexo. Todos los modelos fueron significativos ($p < 0,001$) y sus porcentajes de explicación oscilaron entre el 64 y el 72,1%.

La edad mayor de 48 años se asoció de forma positiva (riesgo) con la HTA-SM, la glucemia-SM y el SM, y de forma negativa (factor protector) con el HDL-SM.

El sexo varón se asoció de forma positiva (riesgo) con el SM y todos sus constituyentes, excepto con el HDL-SM.

El riesgo alcohólico no se asoció significativamente con ninguna de las variables analizadas.

La GPT/ALT > p75 presentó una asociación positiva con el SM y todos sus constituyentes, excepto el HDL-SM. Sin embargo, la exclusión de esta variable de todos los modelos no alteró significativamente el porcentaje de explicación de los mismos.

VARIABLE	P	OR	IC 95%
Edad >48 años	<0,001	2,711	2,061-3,566
Sexo varón	0,007	1,546	1,129-2,116
Riesgo de alcoholismo	NS	-	-
ALT/GPT >p75	0,001	1,759	1,271-2,436

Tabla 135. MODELO 1. SÍNDROME METABÓLICO. P<0,001; ACIERTO: 64%. ALT/GPT: Alanina amino transferasa /ransaminasa glutámico-pirúvica. OR: Odds Ratio. IC: Índice de confianza

VARIABLE	P	OR	IC 95%
Edad >48 años	<0,001	5,388	3,951-7,349
Sexo varón	<0,001	2,031	1,422-2,902
Riesgo de alcoholismo	NS	-	-
ALT/GPT >p75	0,009	1,616	1,127-2,318

Tabla 136. MODELO 2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL- SÍNDROME METABÓLICO. P<0,001; ACIERTO: 72,1%. ALT/GPT: Alanina amino transferasa /ransaminasa glutámico-pirúvica. OR: Odds Ratio. IC: Índice de confianza

VARIABLE	P	OR	IC 95%
Edad >48 años	<0,001	3,937	2,978-5,205
Sexo varón	0,022	1,441	1,055-1,969
Riesgo de alcoholismo	NS	-	-
ALT/GPT >p75	0,026	1,433	1,044-1,969

Tabla 137. MODELO 3. GLUCEMIA-SÍNDROME METABÓLICO. P<0,001. ACIERTO: 65,5%. ALT/GPT: Alanina amino transferasa /ransaminasa glutámico-pirúvica. OR: Odds Ratio. IC: Índice de confianza

VARIABLE	p	OR	IC 95%
Edad >48 años	NS	-	-
Sexo varón	<0,001	1,755	1,282-2,404
Riesgo de alcoholismo	NS	-	-
ALT/GPT >p75	<0,001	2,054	1,497-2,819

Tabla 138. MODELO 4. TRIGLICÉRIDOS-SÍNDROME METABÓLICO.

P<0,001; ACIERTO: 70,6%. ALT/GPT: Alanina amino transferasa /ransaminasa glutámico-pirúvica. OR: Odds Ratio. IC: Índice de confianza

VARIABLE	p	OR	IC 95%
Edad >48 años	<0,001	0,602	0,453-0,851
Sexo varón	NS	-	-
Riesgo de alcoholismo	NS	-	-
ALT/GPT >p75	NS	-	-

Tabla 139. MODELO 5. COLESTEROL DE LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD-SÍNDROME METABÓLICO. P=0,001; ACIERTO: 70,1%. ALT/GPT: Alanina amino transferasa /ransaminasa glutámico-pirúvica. OR: Odds Ratio. IC: Índice de confianza

6.- DIFERENCIAS POR CONSUMO DE ALCOHOL (ABSTEMIOS VS BEBEDORES)

6.1.- Resultados bioquímicos del metabolismo hepático.

En cuanto a los resultados de las variables bioquímicas del metabolismo hepático por consumo de alcohol, se detectó que hubo diferencias estadísticamente significativas con todas las variables, con valores más altos en el grupo que son bebedores, excepto por la fosfatasa alcalina que está más alto en el grupo de abstemios. Los resultados bioquímicos del metabolismo hepático por consume de alcohol se recogen en la tabla 140. Los 286

pacientes que no contestaron si beben o no, tienen un perfil hepático parecido al grupo de los abstemios excepto por la ALT/GPT ($32,5 \pm 19,2$) que es similar a la de los bebedores.

VARIABLES	ABSTEMIOS	BEBEDORES	SIG
AST/GOT (UI/L)	22,9±8,9	26,7±13,4	<0,001
ALT/GPT (UI/L)	28,4±18,4	33,3±23,5	0,010
GGT (UI/L)	31,7±40,2	42,5±46,4	0,004
FOSFATASA ALCALINA (UI/L)	77,4±23,5	70,4±21,3	<0,001
BILIRRUBINA (mg/dL)	0,5±0,2	0,6±0,3	<0,001
AST-GOT/ALT-GPT	0,9±0,3	0,9±0,3	NS

Tabla 140. RESULTADOS BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO HEPÁTICO POR CONSUMO DE ALCOHOL.

GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética. ALT/GPT: Alanina amino transferasa /ransaminasa glutámico-pirúvica. GGT: Transaminasa gamma-glutamyl-transpeptidasa

6.2.- Edad y sexo.

Se observó que no hubo diferencias significativas en relación con el consumo de alcohol y la edad. En cuanto al sexo, el hombre se asoció más frecuentemente al consumo de alcohol con diferencias estadísticamente significativas. Los resultados de edad y sexo por consumo de alcohol se recogen en la tabla 141.

VARIABLES	ABSTEMIOS	BEBEDORES	SIG
Edad (años)	48,4±15,1	49,6±14,9	NS
Hombres	154 (20,3%)	108 (58,7%)	<0,001
Mujeres	603 (79,6%)	76(41,3%)	

Tabla 141. EDAD Y SEXO POR CONSUMO DE ALCOHOL.

6.3.- Variables antropométricas

Las variables antropométricas presentan diferencias estadísticamente significativas excepto el IMC y la cadera, resultando valores más elevados en el grupo que consumen alcohol. Los resultados de las variables antropométricas por consumo de alcohol se recogen en la tabla 142.

VARIABLES	ABSTEMIOS	BEBEDORES	SIG
Peso(Kg)	96,9±17.2	104±18,5	< 0,001
Talla (cm)	1,60±0,9	1,66±0,9	< 0,001
IMC (kg/m ²)	37,4±5,5	37,2±5	NS
CA (cm)	113,8±13	118,1±13	< 0,001
Cadera (cm)	121,9±10,5	120,4±11,4	NS
Indice cintura/cadera	0,93±0,084	0,98±0,09	< 0,001

Tabla 142. VARIABLES ANTROPOMÉTRICOS POR CONSUMO DE ALCOHOL. Índice de masa corporal (IMC). Circunferencia abdominal (CA)

6.4- Resultados de la impedanciometría.

En cuanto a las variables medidas de la impedanciometría se detectaron valores significativamente más elevados en los pacientes con consumo de alcohol en todas las variables excepto en el ángulo de fase. Los resultados de las variables de la impedanciometría, se recogen en la tabla 143.

VARIABLES	ABSTEMIOS	BEBEDORES	SIG
Resistencia (ohm)	472,4±67,4	435,8±57,7	<0,001
Reactancia (ohm)	56,9±12,8	53,7±9	<0,001
Angulo de fase (°)	6,8 ± 1,4	7±1,1	NS
Agua corporal total (lt)	41,8 ± 8,8	48,4 ± 9,7	<0,001
Agua extracelular (lt)	17,9 ± 3,4	20,1 ± 3,8	<0,001
Agua intracelular(lt)	23,7±6,1	28,3±6,6	<0,001
Masa libre de grasa (kg)	54,4±13	64,4±14,2	<0,001
Masa grasa (kg)	42,3±12,2	38,8±11,2	<0,001
Masa muscular (kg)	36,1±9,4	43,9±10,6	<0,001
Gasto metabólico basal(kg/día)	1599,3±242,7	1802,2±279,4	<0,001

Tabla 143. RESULTADOS DE LA IMPEDANCIOMETRÍA POR CONSUMO DE ALCOHOL.

6.5.- Variables clínicas.

En cuanto a las variables clínicas (PAS/PAD) no se detectaron diferencias significativas por consumo de alcohol. En cuanto al tabaco se detectaron diferencias estadísticamente significativas siendo el más frecuente el grupo de bebedores que fuman. Los resultados de las variables clínicas se recogen en la tabla 144.

VARIABLES	ABSTEMIOS	BEBEDORES	SIG
PAS (mmHg)	129,4±14,9	129,5±15,3	NS
PAD (mmHg)	82,7±8,6	82,8±9,1	NS
Tabaco (si)	111 (14,7%)	45(24,4%)	0,001

Tabla 144. VARIABLES CLÍNICAS POR CONSUMO DE ALCOHOL.
PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica

6.6.- Laboratorio

6.6.1.- Bioquímica general por consumo de alcohol

En cuanto a las variables medidas de la bioquímica general se detectaron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables con concentraciones más altas en el grupo de abstemios de la urea, las proteínas y la PCR. Los resultados de las variables de la bioquímica general por consumo de alcohol se recogen en la tabla 145.

VARIABLES	ABSTEMIOS	BEBEDORES	SIG
Urea (mg/dl)	37,05±11,7	35,4±9,3	0,046
Creatinina (mg/dl)	0,84±0,213	0,89±0,215	0,003
Ácido úrico (mg/dl)	5,5 ± 1,4	6,1±1,4	<0,001
Proteínas (gr/dl)	7,3± 0,4	7,2±0,4	0,001
PCR (mg/dl)	6,4±7	5,2 ±5,8	0,032

Tabla 145. BIOQUÍMICA GENERAL POR CONSUMO DE ALCOHOL.
PCR: Proteína C Reactiva



6.6.2.- Perfil lipídico.

En cuanto a las variables medidas del perfil lipídico no se detectaron diferencias estadísticamente significativas. Los resultados de las variables del perfil lipídico se recogen en la tabla 146.

VARIABLES	ABSTEMIOS	BEBEDORES	SIG
Triglicéridos (mg/dl)	129,7±65,59	134±67,6	NS
HDL-colesterol (mg/dl)	52,8±12,2	53,3±12,2	NS
Colesterol total (mg/dl)	202,8±39,1	207,9±41,4	NS
LDL-colesterol (mg/dl)	126,8± 35	128,7 ±36	NS

Tabla 146. PERFIL LIPÍDICO POR CONSUMO DE ALCOHOL.
HDL-colesterol: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. LDL-colesterol: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad

6.6.3.- Metabolismo de la glucosa.

En cuanto a las variables medidas del metabolismo de la glucosa no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables. Los resultados de las variables del metabolismo de la glucosa por consumo de alcohol se recogen en la tabla 147.

VARIABLES	ABSTEMIOS	BEBEDORES	SIG
Glucemia basal (mg/dl)	102,9±19,2	103,2±18,2	NS
Hemoglobina glicada (%)	5,1±0,9	5,1±0,8	NS
Insulina (mcU/ml)	14,7±10,4	14,7±12,6	NS
HOMA-IR	3,8±3,1	3,9± 4,4	NS

Tabla147. METABOLISMO DE LA GLUCOSA POR CONSUMO DE ALCOHOL.HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina

6.6.4.- Adipocitoquinas y citoquinas.

En cuanto a las variables medidas de las adipocitoquinas y citoquinas por consumo de alcohol, se detectaron diferencias estadísticamente significativas con la leptina y la adiponectina siendo más alta en bebedores y abstemios respectivamente. Los resultados de las variables de adipocitoquinas y citoquinas se recogen en la tabla 148.

VARIABLES	ABSTEMIOS	BEBEDORES	SIG
Leptina (ng/ml)	67,8±71	51,6±50,1	0,011
Adiponectina (ng/ml)	23,6±56,7	13,2± 16,7	0,003
Resistina (ng/ml)	5,1±3,4	6,1±6,1	NS
TNF α (pg/ml)	10±16,9	9,8±6,5	NS

**Tabla 148. ADIPOCITOQUINAS POR CONSUMO DE ALCOHOL.
TNF α: Factor de necrosis tumoral alfa**

6.7.- Síndrome metabólico.

En cuanto a los criterios del síndrome metabólico no hubo diferencias significativas excepto por el HDL que más frecuentemente alterado en el grupo de abstemios. Los resultados se recogen en la tabla 149.

CRITERIO	ABSTEMIOS	BEBEDORES	SIG
Glucemia > 100 mg/dl	361(47,7%)	92(50,0%)	NS
Trigliceridemia > 150 mg/dl	222(29,3%)	58(31,5%)	NS
HDL-colesterol <40 mg/dl (H) <50 mg/dl (M)	242(31,9%)	38(20,6%)	0,003
Presión arterial >130/85 mm Hg	515 (68,1%)	130(79,3%)	NS
Circunferencia abdominal IDF	741(100%)	181(99,9%)	NS
Circunferencia abdominal ESC	732(98,8%)	180(99,9%)	NS
Síndrome metabólico	445(58,8%)	111(60,3%)	NS

Tabla 149. CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO POR CONSUMO DE ALCOHOL. HDL-colesterol: colesterol de lipoproteínas de alta densidad. IDF: International Diabetes Federation. ESC: European Cardiovascular Societies. H: Hombres. M: Mujeres

6.8.- Encuesta nutricional: (RDI)

6.8.1.- Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de macronutrientes.

Existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento de la ingesta diaria recomendada de hidratos de carbono (mayor en los abstemios) y de fibra (mayor en los bebedores), tal como se muestra en la tabla 150.

VARIABLES	ABSTEMIOS	BEBEDORES	Sig
Calorías	370 (54,7%)	88 (50,3%)	NS
Proteínas	17 (2,5%)	6 (3,4%)	NS
Hidratos de carbono	118 (17,4%)	16 (9,1%)	0,007
Fibra	627 (92,9%)	172 (98,3%)	0,007

Tabla 150. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DE INGESTA DIARIA DE MACRONUTRIENTES POR CONSUMO ALCOHÓLICO

6.8.2.- Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de minerales.

Excepto para el magnesio, calcio, zinc y flúor, existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento de la ingesta diaria recomendada del resto de los minerales siendo el grupo de abstemios el más incumplidor. Hay que destacar que no hay ninguna persona que incumpla la ingesta diaria de fósforo en el grupo de bebedores. Los resultados se muestran en la tabla 151.

VARIABLES	ABSTEMIOS	BEBEDORES	sig
Fósforo	25(3,7%)	0(0%)	0,010
Magnesio	609(89,9%)	160 (91,4%)	NS
Calcio	489(72,3%)	121(69,1%)	NS
Hierro	311 (46,0%)	44(25,1%)	<0,001
Zinc	259(38,3%)	69(39,4%)	NS
Yodo	667(98,7%)	160(91,4%)	<0,001
Selenio	330(48,8%)	59(33,7%)	<0,001
Cobre	362(53,58%)	70(40,0%)	<0,001
Flúor	676(100,0%)	174(99,9%)	0,206

Tabla 151. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE MINERALES POR CONSUMO DE ALCOHOL

6.8.3.- Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de vitaminas.

No existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento de la ingesta diaria recomendada por consumo de alcohol excepto por las vitaminas D y E, con incumplimientos superiores entre los abstemios, tal como se muestra en la tabla 152.

VARIABLES	ABSTEMIOS	BEBEDORES	sig
Vitamina C	176(26,1%)	42(24,0%)	NS
Vitamina B1	204(30,2%)	44(25,1%)	NS
Vitamina B2	94(13,9%)	17(9,7%)	NS
Niacina	229(33,9%)	47(26,8%)	NS
Vitamina B6	240(35,5%)	49(28,0%)	NS
Vitamina A	164(24,3%)	45(25,7%)	NS
Vitamina D	543(80,3%)	123 (70,3%)	0,004
Vitamina E	626(92,6%)	150(85,7%)	0,004
Ácido fólico	657(97,3%)	168(94,3%)	NS
Vitamina B12	75(11,1%)	11(6,3%)	NS

Tabla 152. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE VITAMINAS POR CONSUMO DE ALCOHOL

6.8.4.- Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de ácidos grasos de la American Diabetes Association (ADA).

Existen diferencias significativas en el grado de incumplimiento de la ingesta diaria recomendada de colesterol según ADA, siendo mayor en el grupo de bebedores, tal como se muestra en la tabla 153.

VARIABLES	ABSTEMIOS	BEBEDORES	Sig
Ac. Grasos saturados	527(78,1%)	148(84,6%)	NS
Colesterol	521(77,2%)	151 (86,3%)	0,008

Tabla 153. GRADO DE INCUMPLIMIENTO DE INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE ÁCIDOS GRASOS DE LA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION POR CONSUMO DE ALCOHOL

7.- ASOCIACIÓN ENTRE VARIAS VARIABLES Y LA ALT/GPT ALTERADA.

En la tabla 154, se muestra un modelo de regresión logística que se realizó para ajustar la asociación de la variable ALT/GPT alterada con las siguientes variables: circunferencia abdominal (cm), hipertensión arterial, diabetes mellitus y triglicéridos teniendo en cuenta el criterio del síndrome metabólico, consumo significativo de alcohol, sexo (mujer), edad (años), ácido úrico (AU mg/dl), y HOMA-IR. El modelo fue significativo ($p < 0,001$) y su porcentaje de acierto fue de 77,3%. El área bajo la curva de la probabilidad pronosticada con la ecuación fue 0,671 (IC95%, 0,630 – 0,712) ($p < 0,007$).

La HTA-SM, TG-SM y el HOMA-IR se asociaron de forma positiva (riesgo) mientras que la edad se asoció de forma negativa (factor protector) con la ALT/GPT alterada. El resto de variables no se asociaron significativamente con la ALT/GPT $> p75$ o alterada.

VARIABLE	p	OR	IC 95%
Circunferencia abdominal(cm)	0,686	0,997	0,984-1,011
Hipertensión arterial -SM (Sí)	0,015	1,645	1,100-2,460
Glucemia elevada-SM (Sí)	0,251	1,244	0,857-1,806
Triglicéridos-SM (Sí)	0,002	1,716	1,212-2,428
Consumo significativo de alcohol (Sí)	0,713	0,826	0,298-2,290
Sexo (mujer)	0,100	1,398	0,938-2,084
Edad (años)	<0,001	0,977	0,965-0,989
HOMA-IR	<0,001	1,108	1,050-1,169

Tabla 154. REGRESIÓN LOGÍSTICA CON LA VARIABLE ALT/GPT $> p75$. $P < 0,001$; ACIERTO: 77,3%. ALT/GPT: Alanina amino transferasa/Transaminasa glutámico-pirúvica. SM: síndrome metabólico. HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a insulina

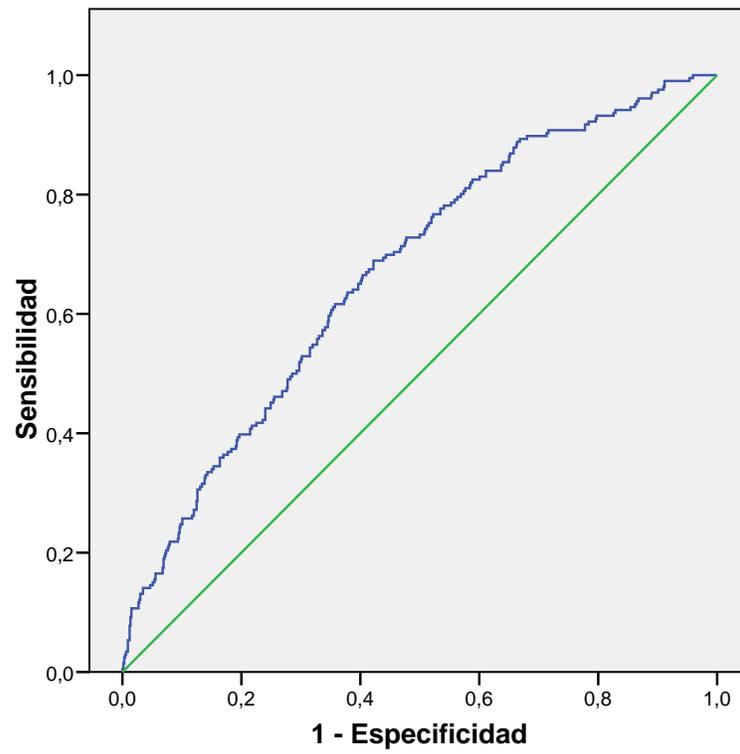


Figura 40. CURVA ROC DE LA PROBABILIDAD PRONOSTICADA CON EL MODELO



VI.- DISCUSIÓN



Universidad de Valladolid





VI.- DISCUSIÓN

1.- Aspectos generales

La obesidad es una enfermedad crónica que está aumentando su prevalencia en adultos, adolescentes y niños y actualmente se considera como una epidemia mundial. Está asociada con un aumento significativo de mortalidad y con el riesgo de padecer muchas enfermedades entre las que se encuentra la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) ⁵¹⁵.

La EHGNA representa un complejo espectro de enfermedades que suelen clasificarse en hígado graso no alcohólico o esteatosis simple (HGNA o ES) y en la denominada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). El HGNA se caracteriza por la presencia de esteatosis sin evidencia de inflamación significativa ni fibrosis, mientras que la segunda se asocia a inflamación y en ocasiones fibrosis. La EHNA mantenida en el tiempo, puede conducir a cirrosis ¹⁷¹. La prevalencia de EHGNA en la población obesa está entre el 75% y 100% ²⁶⁶.

El examen de la enzima ALT/GPT, es un prueba bioquímica fácilmente disponible, barata, y que se solicita rutinariamente en la práctica clínica ⁵¹⁶. Recientemente, el impacto de las alteraciones metabólicas sobre la actividad de esta enzima, ha aumentado la preocupación, debido al incremento de la obesidad en el mundo. Esto ha provocado que la definición de niveles de anormalidad de la ALT/GPT esté en la actualidad en revisión y se ha propuesto que el valor del ULN (Upper Limit of Normal: límite superior de la normalidad) para ALT/GPT se rebaje ⁵¹⁷. Se ha visto que aún la fluctuación dentro del rango normal de ALT/GPT, indica un riesgo potencial para los trastornos metabólicos o enfermedades cardiovasculares en una población determinada ⁵¹⁸. El concepto de que la ALT/GPT pueda



predecir la EHNA es controvertido. Hay datos de diferentes estudios que reportan una baja precisión de niveles de ALT/GPT en la predicción de la EHNA⁴¹⁰ y otros resultados de los estudios publicados hasta la fecha muestran que la variable analítica que se asocia más con la presencia de EHNA es la ALT/GPT y en menor medida la AST/GOT y la GGT⁴¹¹. Al parecer la utilidad de esta enzima para detectar fibrosis hepática es limitada por que varía con algunas variables demográficas (edad y sexo) y las alteraciones estructurales que se dan en la EGHNA pueden estar presentes aún en pacientes con valores normales de esta enzima^{437, 438,439}.

En nuestro estudio se han incluido 1227 pacientes con obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), mayores de 18 años sin límite de edad. Se excluyeron los pacientes con obesidad secundaria. Ningún paciente reportó tener hepatopatía diagnosticada al momento de realizar el estudio. Se los dividió en dos grupos: ALT/GPT normal: ALT/GPT $< p 75$: $<30 \text{ UI/L}$ mujeres y $< 40 \text{ UI/L}$ hombres y ALT/GPT alterada: ALT/GPT $> p 75$: $>30 \text{ UI/L}$ mujeres y $> 40 \text{ UI/L}$ hombres. El valor medio global de la ALT/GPT en la población estudiada fue de $30,1 \pm 19,6$ y fue más prevalente el grupo que tuvo la ALT/GPT normal (74,3%) con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) frente al grupo con ALT/GPT alterada. El valor ULN lo tomamos del valor de referencia que se utiliza en nuestra área de salud. A continuación desarrollaremos la discusión según cada objetivo, comentando nuestros resultados.



2.- Describir la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, (incluido el síndrome metabólico) de una muestra de pacientes obesos con ALT/GPT alterada frente a obesos con ALT/GPT normal.

Hemos tenido en cuenta los factores de riesgo cardiovascular definidos por la ESH/ESC²³: hipertensión arterial, dislipemia (colesterol total >190 mg/dl, o LDLc >115 mg/dl, o HDLc < 40mg/dl en varones o <46 mg/dl en mujeres, o triglicéridos >150 mg/dl), glucemia en ayunas (102-125 mg/dl), sexo masculino, la edad (varones \geq 55 años o mujeres \geq 65 años), tabaquismo, obesidad (IMC \geq 30) y obesidad abdominal (CA >102 cm en varones o >88 cm en mujeres). Estos dos últimos serán discutidos más adelante. Además se ha incluido al síndrome metabólico, definido de acuerdo con los criterios de armonización de Alberti et al (2009)³⁹. Vamos a hacer referencia al alcohol (a pesar de que no es un factor de riesgo cardiovascular) y su relación con la ALT/GPT, dado a que este es un parámetro importante a la hora de definir el hígado graso alcohólico o no alcohólico.

El valor global de la ALT/GPT estuvo más elevado en el grupo que tuvo síndrome metabólico con diferencia significativa, frente al grupo que no lo presentó. Todos los criterios del síndrome metabólico se asociaron positivamente con el grupo que presentó la ALT/GPT alterada, excepto, el valor de HDL que se asoció negativamente. La prevalencia del SM es mayor en el grupo con ALT/GPT alterado que en el grupo que la tiene normal, con diferencia significativa. Estos hallazgos coinciden con la literatura científica ya que hay evidencia de que el aumento de la prevalencia de la elevación de ALT/GPT podría estar relacionado con la prevalencia elevada del síndrome metabólico^{519, 520}. Es así, por ejemplo



que en el estudio de Tejos y cols, el síndrome metabólico se asoció positivamente con la presencia de niveles séricos anormales de ALT/GPT, aunque ellos tomaron en cuenta el ULN del valor de ALT/GPT sugerido por Prati y cols (<19 UI/L en mujeres y <30 UI/L en hombres) que comparado con el valor nuestro, es más bajo⁵¹⁷. Es importante anotar que el punto de corte de ULN, se ha modificado estos últimos años, anteriormente no se relacionaba el impacto de los factores metabólicos con el valor de ALT/GPT y el ULN era más alto^{521, 522}. Aun así, teniendo en cuenta los valores de ULN que no consideraban el impacto de los factores metabólicos, el aumento de la prevalencia del SM todavía está correlacionado con el aumento del nivel de ALT/GPT y a pesar de que todavía el mecanismo intrínseco está mal definido, al parecer, la obesidad central es el componente esencial del SM que más influye en el nivel de ALT en la población general⁵¹⁸.

En cuanto al perfil lipídico, encontramos el valor de los triglicéridos, el porcentaje de la población que presentó hipertrigliceridemia y el colesterol basal, más elevados en el grupo con la ALT/GPT alterada mientras que el valor de HDL fue más bajo en ese grupo, con diferencias significativas frente al grupo que presentó la ALT/GPT normal. En el análisis de regresión logística los triglicéridos tienen una asociación de riesgo a la ALT/GPT alterada (OR=1,716. IC 95%=1,212-2,428). Estos resultados coinciden con un estudio realizado en los EEUU en el que se observó que la elevación de ALT/GPT, aún en personas sin hepatitis C y consumo excesivo de alcohol, está fuertemente asociada con la elevación de los triglicéridos y el HDL bajo⁵²³. También coincide con otro estudio que reportó una asociación positiva entre el colesterol total y la presencia de niveles séricos anormales de ALT/GPT, con la diferencia que ese estudio utilizó niveles más bajos de ULN para



ALT/GPT⁵¹⁷. Estos hallazgos difieren de otro estudio en el que no se encontró una asociación de los triglicéridos en suero, a la elevación del valor de ALT/GPT⁵²⁴. Se ha reportado. En cuanto al valor del LDL, aunque estuvo alto, no presentó diferencias significativas entre los dos grupos, difiriendo estos hallazgos con respecto a otros estudios que si encontraron una asociación significativa con el LDL⁵²⁵. La falta de asociación del LDL en nuestro estudio, puede explicarse por la existencia de pacientes tratados con fármacos hipolipemiantes.

El criterio de elevación de la presión arterial del síndrome metabólico (>130/85 mmHg o en tratamiento de HTA), fue más prevalente en el grupo de la ALT/GPT alterada con diferencia estadística frente al grupo de la ALT/GPT normal y en el análisis de regresión logística la hipertensión arterial tiene una asociación de riesgo a la ALT/GPT alterada (OR=1,645, IC 95% =1,100-2,460). La presión arterial diastólica y la hipertensión grado 1, se encontraron más elevadas en el grupo de la ALT/GPT alterada, dando diferencias significativas frente al grupo con ALT/GPT normal. Estos hallazgos son similares a los descritos en un estudio en el que la hipertensión arterial exhibe una asociación positiva con la presencia de niveles séricos anormales de ALT/GPT, aunque el estudio consideró valores anormales de ALT/GPT más bajos que los nuestros⁵¹⁷. Aranciba y cols demostraron en un estudio realizado en niños la relación entre elevación de ALT/GPT y presiones arteriales sistólicas y diastólicas asociadas, a diferencia de lo reportado por Di Bonito quien sólo reportó relación con la presión arterial sistólica^{526, 527}. Aunque estos 2 últimos estudios se realizaron con niños, cabe anotarlos ya que coinciden con los hallazgos encontrados en nuestro estudio. Dada la relación de la ALT/GPT con EHGNA y la hipertensión arterial,



cabe resaltar que se están realizando estudios de modelos clínicos para el diagnóstico de EHGNA, en los que se incluyen a la hipertensión arterial, a los que nos hemos referido en anteriores capítulos.

En cuanto a las variables medidas del metabolismo de la glucosa, es importante señalar que todos nuestros pacientes fueron obesos y el 70,5% de ellos presentaron un valor aumentado de la glucemia basal ($>$ a 100 mg/dl). La media correspondió a uno de los criterios del síndrome metabólico ($101,6 \pm 19,2$ mg/dl). Todos los valores del metabolismo de la glucemia estuvieron elevados en el grupo con SM con diferencias estadísticamente significativas y recordemos que el valor global de la ALT/GPT estuvo más elevado en el grupo que tuvo síndrome metabólico con diferencia significativa frente al grupo que no lo presentó. La media del resultado del índice HOMA-IR (>3) corresponde a valores de resistencia a la insulina, por lo cual, la mayoría de los pacientes de nuestro estudio tiene resistencia a la insulina. Detectamos diferencias estadísticamente significativas en los resultados de la glucemia basal, de la insulina y el índice HOMA-IR, siendo más altos en el grupo de la ALT/GPT alterada; la insulina y el índice HOMA-IR estuvieron más altos en el grupo de los hombres; en el análisis de regresión logística el valor de HOMA-IR tiene una asociación de riesgo a la ALT/GPT alterada (OR=1,108. IC95%=1,050-1,169). Tejos et al, observaron en un estudio una asociación positiva con la presencia de niveles séricos anormales de ALT/GPT y glucemia, tal como lo hemos encontrado en nuestro estudio⁵¹⁷. En una revisión reciente se encontró que la relación obesidad-elevación de ALT/GPT, estuvo modulada por la resistencia a la insulina, como hemos descrito en nuestro estudio⁵¹⁸. Contrario a esto, otro estudio realizado con población estadounidense mostró, que la



elevación de la insulina basal, estaba asociada a la elevación de los niveles de ALT/ GPT, independientemente del índice de masa corporal y de la distribución de la grasa corporal, hallazgo parecido al de otros estudios clínicos de menor tamaño muestral donde encontraron una asociación de la resistencia a la insulina con el hígado graso y la esteatohepatitis no alcohólica^{528, 529}. En ese estudio a diferencia del nuestro, la población presentaba sobrepeso y obesidad y el valor que tomaron como límite para considerar elevación de ALT/GPT fue de >43 U/L, un valor más alto que el nuestro⁵²⁴. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia como ya hemos mencionado, pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la EHGNA. Los componentes del metabolismo de la glucosa se han tenido en cuenta para formar parte de los marcadores, que pueden ayudar a diagnosticar de forma no invasiva la EHGNA.

Otro factor de riesgo cardiovascular a tener en cuenta es el sexo masculino. En nuestro estudio encontramos que el valor medio de la ALT/GPT está elevado en el grupo de los hombres con una diferencia significativa frente al de las mujeres. Esta diferencia también se ha encontrado en muchos estudios⁵¹⁸. Algunos científicos han atribuido estas diferencias de género en los niveles de ALT/GPT a las diferencias hormonales entre hombres y mujeres⁵³⁰. En nuestro estudio ese valor está rozando el límite superior de los valores de referencias que hemos considerado para el trabajo. Sin embargo al relacionar el sexo con la ALT/GPT alterada y con la ALT/GPT normal no encontramos diferencias significativas entre los dos sexos.



Considerando la edad como factor de riesgo cardiovascular, observamos que el valor de la ALT/GPT fue más bajo en el grupo de más edad en comparación con el grupo más joven. En el análisis de regresión logística el tener mayor edad se ha asociado a un “beneficio” sobre el valor de la ALT/GPT (OR 0,977, IC 95%= 0,965-0,989). Este hallazgo coincide con varios estudios reportados en la literatura científica.^{524, 531}. Hay a quienes les parece que, esta aparente concentración de daño hepático entre los adultos jóvenes al no tener una clara explicación merece especial atención⁵²⁴. Existen revisiones que han indicado que la elevación de ALT/GPT podría predecir una alta mortalidad en la población en general, sin embargo esta opinión podría ser cuestionable sobre todo en los adultos ancianos. Al parecer un valor bajo de ALT/GPT podría reflejar el proceso de envejecimiento y de fragilidad en los adultos ancianos y se ha planteado este hallazgo como otra característica clínicamente significativa de esta enzima, que merece una investigación epidemiológica adicional⁵¹⁸.

En cuanto al alcohol aunque no es un factor de riesgo cardiovascular, lo incluimos en este análisis dado a que es una variable clínica que tiene un impacto importante sobre los valores de ALT/GPT y en general sobre el perfil hepático. Cabe indicar que los resultados podrían estar sesgados por el 23,6% (289 pacientes) que no respondieron si bebían o no alcohol, sin embargo paso a discutirlo asumiendo que hay una pérdida importante en esta variable. Los 289 pacientes, tienen un perfil hepático parecido al grupo de los abstemios y los resultados del perfil hepático de la población tanto abstemia como bebedora se encuentran dentro de los parámetros normales. En nuestro estudio encontramos que la mayoría de la población (61,7%) es abstemia y en el grupo de los pacientes bebedores, la mayoría (82,6%) consumieron alcohol no significativamente (<30 gr de alcohol/día y



mujeres <20 gr de alcohol/día). No encontramos diferencias significativas entre los grupos abstemios y bebedores tanto de consumo significativo y no significativo de alcohol al relacionarlos con la actividad de ALT/GPT. El consumo elevado de alcohol es una causa de elevación de ALT/GPT en la población en general⁵³² mientras que la ingesta de alcohol no significativa en un período corto de tiempo, no induce a una elevación significativa de ALT/GPT⁵³³ especialmente si la población tiene peso normal, debido a su efecto potencialmente positivo sobre la sensibilidad a la insulina como se ha visto en varios estudios^{523, 534,535}. En nuestro caso a pesar de que nuestros pacientes son obesos y tienen resistencia a la insulina, no encontramos diferencias significativas, probablemente porque la mayoría de la población fue abstemia y la mayoría de los bebedores no tuvieron un consumo significativo de alcohol como ya se ha mencionado. Existen estudios que revelan que la etnia es otro factor que influye en las consecuencias biológicas de la ingesta de alcohol⁵¹⁸. En un estudio inglés de consumidores de alcohol significativo de diferentes áreas del mundo, se vio que los adultos de Asia del Sur presentaron más susceptibilidad al daño hepático relacionado con la ingesta de alcohol, que los consumidores adultos europeos⁵³⁶. Si tenemos en cuenta este argumento, nuestra población fue adulta y española por lo que puede ser que presente menor susceptibilidad de daño hepático relacionado con la ingesta de alcohol. Otros parámetros analíticos para medir la hepatopatía alcohólica son la relación AST/ALT y la GGT. En nuestro estudio la media de la relación AST/ALT fue ≤ 1 y la GGT estuvo dentro del valor normal. Teniendo en cuenta estos resultados podríamos pensar que si a este grupo de pacientes se les llegara a detectar un hígado graso lo más probable es que no sería secundario al consumo de alcohol.



No hubo diferencias significativas con el tabaco. En la literatura no hemos encontrado datos que evalúen esta asociación, ni de manera positiva ni negativa.



3.- Describir los valores antropométricos de una muestra de pacientes obesos con ALT/GPT alterada frente a obesos con ALT /GPT normal.

Como se ha descrito en capítulos anteriores la obesidad se mide mediante técnicas que proporcionan información sobre la adiposidad global tales como el peso, el Índice de masa corporal (IMC), la impedanciometría, etc y sobre la adiposidad regional y más específicamente la grasa abdominal, tales como, el Índice cintura-cadera (ICC) y la circunferencia abdominal (CA) entre otras.

Hemos tenido en cuenta para el presente estudio el peso, el IMC, la CA, la cadera, el ICC y la impedanciometría. Es importante anotar que todos nuestros pacientes fueron obesos, que la mayoría tuvieron obesidad grado 1 (clasificación SEEDO), que ninguno tuvo enfermedad hepática diagnosticada y que la cuarta parte de ellos presentó la ALT/GPT alterada. A continuación describiremos los hallazgos que hemos encontrado en relación con estas medidas antropométricas y la actividad de ALT/GPT.

Diferentes estudios han reportado que la obesidad global es un importante factor de riesgo para la elevación de la actividad de ALT/GPT, en individuos con enfermedad hepática sin causa aparente⁵³⁷ y que aunque no todos los pacientes con enfermedad hepática no alcohólica son obesos, la obesidad es considerada como el factor de riesgo más importante⁵²⁴. En nuestro estudio observamos que a pesar de que nuestra población en su totalidad fue obesa, la prevalencia del grupo con ALT/GPT alterada fue menor (25,7%) que la del grupo con la actividad normal de ALT/GPT (74,3%) con diferencia significativa. Probablemente las razones por las cuales se dio este hecho fueron, primero que la mayoría



de nuestra población presentó obesidad grado I, segundo que seleccionamos como ULN un valor elevado y tercero que muchos pacientes de la muestra estudiada estaban recibiendo tratamiento farmacológico para comorbilidades asociadas a la obesidad y a la enfermedad hepática no alcohólica tales como la diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión arterial y que como ya se mencionó en los capítulos correspondientes, parte del tratamiento para la obesidad y la enfermedad hepática no alcohólica tiene que ver con el tratamiento de sus comorbilidades ^{250,272,282,425}. Sin embargo, encontramos que la población con las alteraciones de dicha enzima fue significativamente más obesa que la del otro grupo, lo cual coincide con los diferentes estudios en los que se ha encontrado una relación entre la obesidad y la actividad de ALT/GPT. Es así como se observó que la prevalencia anormal de ALT/GPT se aumentó de menos de un 5% en el grupo de peso normal al 30% en el grupo con obesidad ⁵³⁸. Otro estudio que se realizó en una población sana de donantes de sangre observó una relación entre el IMC y la actividad de ALT/GPT ⁵³⁴. Ioannau et al., encontraron en un estudio realizado con población estadounidense, que la elevación inexplicada del valor de ALT/GPT, estuvo altamente asociada al incremento del IMC ⁵²³.

En cuanto a los valores medios tanto del ICC como el de la CA, fueron significativamente más altos que el IMC en el grupo de los pacientes con ALT/GPT alterada. Estos resultados son similares a varios estudios en los que se ha observado que tanto el ICC como la CA, son factores fuertemente asociados a la elevación de la actividad de ALT/GPT que el IMC ^{518, 524}. Rhul et al, en un estudio realizado con población estadounidense tomando el valor anormal de ALT/GPT > 43, encontraron en el análisis multivariante una asociación entre la CA y el ICC con la actividad anormal de ALT/GPT ⁵²⁴. Existe otro estudio realizado en



los EEUU en el que la elevación de ALT/GPT presente aún en personas sin hepatitis C y consumo excesivo de alcohol, estuvo fuertemente asociada a la CA ⁵²³. En nuestro estudio encontramos una relación directamente proporcional a la prevalencia de la elevación de ALT/GPT con la elevación del ICC coincidiendo con otros estudios que demuestran que la prevalencia de la elevación de la actividad de ALT/GPT también se incrementó con el aumento de los deciles del ICC⁵²⁴. El mecanismo por el que tanto el ICC como la CA están asociados a la elevación del ALT/GPT aún no se ha dilucidado. Tanto el ICC como la CA están correlacionados con el tejido adiposo visceral y una posible explicación es que la obesidad y especialmente la grasa abdominal, están involucradas potencialmente con los depósitos de grasa visceral que es la que produce ácidos grasos hepatotóxicos ^{524,535} y la lipólisis del tejido adiposo visceral es también menos sensible a la supresión de la insulina que otros depósitos de grasa. Es importante anotar que en el desarrollo de la esteatosis hepática la distribución de la grasa corporal parece ser tan importante como la masa grasa total tal como se vio en una serie de pacientes, en los que se correlacionó el ICC con el grado de esteatosis hepática en la biopsia hepática, independientemente de la adiposidad total en pacientes con obesidad mórbida y la proporción del tejido adiposo visceral/tejido grasa total con la esteatosis hepática en la tomografía computarizada en hombres negros con obesidad leve y moderada y con diabetes mellitus tipo 2 ⁵³⁹. Además, el ICC es una medida que se ha incluido entre otras, como parte de un modelo clínico de probabilidad de presentar fibrosis hepática avanzada, propuesto por Bazick et al., en un estudio que realizaron con 346 pacientes diabéticos con EHGNA diagnosticados mediante biopsia hepática ⁵⁴⁰.



Contrario a varios estudios reportados en la literatura en los que sí encontraron una asociación fuerte entre el IMC con la alteración de ALT/GPT^{523, 534, 541, 542} en nuestro estudio la media del IMC no fue significativamente diferente entre los dos grupos, aunque sí estuvo más elevada en el grupo con la ALT/GPT alterada. Esto creemos que puede deberse a que la talla en los dos grupos si presentó diferencias. Es interesante señalar que en términos absolutos, la mayor prevalencia con el valor alterado de dicha enzima estuvo en el grupo de los pacientes con obesidad grado 2 según la SEEDO y que no encontramos asociación positiva entre la prevalencia del grupo con alteración de ALT/GPT y el aumento del IMC, a diferencia de un estudio en el que si se observó ese resultado⁵²⁴.

El valor medio de la cadera aunque tampoco tuvo diferencias significativas entre los dos grupos, es mayor en el grupo con la ALT/GPT alterada. La cadera fue mayor en las mujeres con diferencias significativas, lo cual se puede explicar por las diferencias anatómo-fisiológicas entre hombres y mujeres. En la literatura no hemos encontrado datos que evalúen la asociación de la cadera con dicha enzima ni de manera positiva ni negativa.

En cuanto a las variables medidas por la impedanciometría se detectaron diferencias estadísticamente significativas para el agua intracelular, la masa muscular y el gasto metabólico basal para el grupo con ALT/GPT alterada, siendo todos los valores más altos en este grupo. Existen correlaciones positivas y débiles ($>0,30$) con la ALT/GPT, del agua total, el agua intracelular, la masa libre de grasa y el gasto metabólico basal medidas por impedanciometría. Todas las correlaciones fueron superiores en el hombre y probablemente



esto pueda explicar estas diferencias ya que el sexo masculino tiene más masa muscular y agua intracelular y su gasto metabólico es mayor.

En pacientes obesos adultos, en nuestro conocimiento, no existe bibliografía que relacione las variables medidas por impedanciometría y la alteración de ALT/GPT.



4.- Describir la ingesta dietética y su desviación de las recomendaciones internacionales de una muestra de pacientes obesos con ALT/GPT alterada frente a obesos con ALT/GPT normal.

Actualmente, las principales causas de la morbimortalidad en los países desarrollados están relacionadas directamente con ingestas energéticas inadecuadas y con dietas que contienen cantidades desproporcionadas de algunos de sus componentes. Es así, como ya hemos visto en capítulos anteriores que la dieta, está relacionada con la etiología y a su vez es una herramienta terapéutica de la obesidad y la EHGNA.

Hemos tenido en cuenta para medir el incumplimiento (%) de las cantidades ingeridas por nuestros pacientes, la Ingesta Dietética Recomendada (RDI), que es la cantidad de un nutriente determinado capaz de facilitar un normal funcionamiento del metabolismo del ser humano en casi la totalidad de una población y los Rangos Aceptables de Macronutrientes (RAM), que dan los porcentajes de la distribución de los macronutrientes en la dieta diaria recomendados junto con los RDIs. Nos parece importante volver a mencionar que todos nuestros pacientes eran obesos y que la cuarta parte de ellos tuvieron la ALT/GPT alterada. A continuación describiremos la relación que hemos encontrado entre el incumplimiento de la ingesta de los diferentes nutrientes y el comportamiento de ALT/GPT.

En cuanto a las vitaminas las que presentaron diferencias significativas en relación con la prevalencia de la actividad de ALT/GPT fueron las vitaminas E y B1:



La vitamina E (alpha-tocopherol), es una vitamina liposoluble, antioxidante, que protege a las membranas celulares de la oxidación y destrucción ⁵⁴³. Se cree que el “segundo impacto” en la patogenia de la EHGNA, como se mencionó en capítulos anteriores, es consecuencia del estrés oxidativo en hepatocitos que se compensa al principio por los mecanismos antioxidantes celulares y que sin embargo posteriormente, la peroxidación lipídica y los radicales libres de oxígeno (RLO) pueden agotar los antioxidantes naturales como el glutatión, vitamina E, beta-caroteno (provitamina A) y vitamina C, haciendo que el hígado sea más susceptible al daño oxidativo ³³¹. En nuestro estudio encontramos que en general, la mayoría de nuestros pacientes obesos (91,8%) incumplieron la RDI de la vitamina E (8,9 mg). Al comparar la prevalencia del incumplimiento entre los grupos con ALT/GPT normal y la alterada, observamos que fue mayor con diferencia significativa, en el grupo con ALT/GPT normal. Esto indicaría que en el grupo de pacientes que todavía no presenta alteraciones de esta enzima, - cabe recordar que más de los dos tercios de los pacientes (hasta un 80%) con EHGNA tienen los niveles de los marcadores hepáticos normales ⁴⁰⁸, podría llegar a desarrollar daño hepático, por el consumo insuficiente de esta vitamina. En estudios en humanos se ha demostrado que la dieta de los pacientes con esteatosis hepática es rica en grasa y colesterol, así como pobre en vitamina E entre otros nutrientes ⁵⁴⁴. Por otra parte hay ensayos que reportan que la vitamina E mejora los niveles de las aminotransferasas en pacientes con EHGNA ⁴⁹⁷. Es por esta razón que se está considerando la vitamina E como una alternativa de tratamiento para esta enfermedad, aunque los resultados de los diferentes ensayos clínicos no son concluyentes. La AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) ACG (American College of



Gastroenterology) y AGA (American Gastroenterological Association) consideran que puede ser el fármaco de primera elección en pacientes sin diabetes, con demostración de alteración histológica por biopsia, que no tengan cirrosis en EHGNA ni cirrosis criptogénica²⁷²; una dosis diaria de 800 IU/día mejora la histología hepática. Sin embargo hay estudios que reportan que hay un posible aumento de la mortalidad con dosis mayores de 400 IU/día⁴⁶⁴. En conclusión se han evaluado varios parámetros que determinan el estrés oxidativo (productos de la peroxidación lipídica, la actividad glutatión peroxidasa, actividad de la superóxido dismutasa y niveles de vitamina E), sin embargo su utilidad clínica aún no está demostrada^{446, 447} ya que, la mayoría de los estudios hasta la fecha tienen resultados mixtos^{448, 449} y no está todavía claro si el estrés oxidativo en el hígado se refleja con precisión en el plasma⁴⁵⁰. Hasta la fecha, no existe bibliografía que relacione la vitamina E con el comportamiento de la ALT/GPT específicamente, en pacientes obesos adultos.

La vitamina B1 (tiamina) es una vitamina hidrosoluble, insoluble en alcohol, que desempeña un papel importante en el metabolismo de los carbohidratos principalmente para producir energía. Sirve como catalizador en la conversión de piruvato a acetil conenzima A y está involucrada en muchas otras actividades metabólicas. Además participa en el inicio de la propagación del impulso nervioso⁵⁴⁵. En nuestro estudio encontramos que el 27,9% de la población incumplió con la RDI de la vitamina B1 y la prevalencia de su incumplimiento fue mayor con diferencia significativa, en el grupo de más edad, en las mujeres y en el grupo con ALT/GPT normal. En la revisión bibliográfica, no hemos encontrado literatura que asocie la vitamina B1 con el comportamiento de ALT/GPT. La baja ingesta de tiamina



es frecuente en el alcoholismo⁵⁴⁶. En nuestro estudio no observamos diferencias significativas entre los bebedores y los abstemios y como ya se ha mencionado, la mayoría de nuestros pacientes bebedores no tuvieron un consumo significativo de alcohol, por lo que desde este punto de vista, la deficiente ingesta de tiamina de nuestros pacientes no tiene relación con el consumo de alcohol. Cabe añadir que algunos de nuestros pacientes durante el estudio estaban tomando diuréticos de asa y tenían enfermedades cardiovasculares tales como la insuficiencia cardíaca. En relación con esto, si existen algunos estudios que han sugerido que la deficiencia subclínica de tiamina es común entre los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca, especialmente si estos pacientes se han tratado con diuréticos de asa; algunos de esos estudios también reportaron mejoría en la función ventricular izquierda después de la suplementación con tiamina^{547, 548}.

El resto de nutrientes no presentaron diferencias significativas en relación con la actividad de ALT/GPT. Esto podría explicarse por la homogeneidad que presentaba nuestra muestra en cuanto a sus variables antropométricas, lo que hace suponer que su dieta en general en el momento del estudio fuera también muy similar. Otra posible causa puede ser por un error tipo Beta debido al pequeño número de sujetos con alteración de ALT/GPT.

Creemos que es importante señalar, que de forma general, en el momento del estudio, más de la mitad de la población estudiada estaba consumiendo menos calorías (53,7%), ácidos grasos saturados (81%) y colesterol (80,9%) de lo recomendado. Esta aparente contradicción puede explicarse porque probablemente debido a su obesidad y a otros factores del síndrome metabólico y a la conciencia de enfermedad (influencia del médico), estuvieran haciendo en el momento de la consulta, una dieta con cierta restricción (hipocalórica e hipograsa). Por otra parte, dado a que los registros están sujetos a errores y



limitaciones, podemos pensar que otras razones por la que se dio esta contradicción fueron, la tendencia del paciente a declarar consumos de alimentos próximos a los que considera correctos o a la dificultad para describir los alimentos y/o porciones consumidas ⁵⁴⁹.

Además, es pertinente mencionar, que los resultados globales reportaron que el nutriente con la más elevada prevalencia del incumplimiento de la RDI (94,1%), en este estudio, fue la fibra; respecto a su relación con la prevalencia de incumplimiento existente tanto en el grupo con ALT/GPT normal como en el patológico, prácticamente fue similar en ambos grupos; mientras que fue mayor con diferencia significativa en el grupo de hombres y en el de los más jóvenes. Resultados semejantes se han reportado en varios estudios en la literatura científica^{550, 551}. La occidentalización del estilo de vida mediterráneo ha dado lugar a una modificación de ciertos hábitos dietéticos, tales como una disminución en el consumo de alimentos ricos en fibra dietética⁵⁵². Los resultados de diferentes estudios reportan que el aumento de la ingesta de fibra está asociado con la disminución del riesgo de los eventos cardiovasculares, la incidencia de diabetes, cáncer y toda causa de mortalidad⁵⁵³.



5.- Describir los valores de adipocitoquinas de una muestra de pacientes obesos con ALT/GPT alterada frente a obesos con ALT/GPT normal.

En las últimas dos décadas la comprensión de la función del tejido adiposo ha experimentado cambios revolucionarios. Ha pasado de ser un sitio principal de almacenamiento de energía hasta ser además, un importante órgano endócrino, responsable de la producción y secreción de proteínas, péptidos y péptidos no bioactivos, con acciones autocrinas, paracrinas y endócrinas⁵⁵³, entre las cuales se encuentran las denominadas adipocitoquinas: adiponectina, leptina, TNF- α , resistina, visfatina, interleucina-6 (IL-6), angiotensinógeno, Inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), entre otras⁵⁵⁴.

En nuestro estudio hemos tenido en cuenta, la adiponectina, al TNF α , la leptina y la resistina. A continuación describiremos los hallazgos que hemos encontrado en relación con las adipocitoquinas nombradas y la actividad de ALT/GPT, no sin antes recordar, que todos nuestros pacientes fueron obesos, que la mayoría tuvieron obesidad grado I (clasificación SEEDO), que ninguno tuvo enfermedad hepática diagnosticada y que la cuarta parte de ellos presentó la ALT/GPT alterada.

En nuestro estudio observamos que globalmente el nivel de la adiponectina presentó valores bajos en todos nuestros pacientes obesos y que sus niveles fueron significativamente más bajos en el grupo con ALT/GPT alterada que en el grupo con la ALT/GPT normal. La mayoría de nuestros pacientes presentaron RI y el grupo con mayor RI y obesidad fue el que tuvo la ALT/GPT alterada. Estos hallazgos coinciden con los estudios reportados en la literatura. La adiponectina regula el metabolismo energético del



organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético disminuyendo la glucemia y los niveles de ácidos grasos y triglicéridos plasmáticos, así mismo mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina sobre hepatocitos aislados, lo que favorece la disminución de la producción hepática de glucosa. Existe evidencia que a diferencia de la mayoría de las adipocitoquinas, la adiponectina circulante disminuye en las personas obesas, en pacientes con diabetes tipo 2 o con enfermedades cardiovasculares⁵⁵⁵. Más aún, hay estudios que agregan que la disminución de la adiponectina puede ser indicativa de un peor pronóstico de dichas enfermedades⁵⁶⁴. Son varios los estudios que muestran que la disminución de los niveles de adiponectina plasmática en la diabetes y obesidad se relaciona con el desarrollo de la RI^{554, 556-558}. Yamauchi y col. observaron que un descenso de la expresión de adiponectina se correlacionó con RI, en roedores⁵⁵⁹. En relación con la asociación de adiponectina y ALT/GPT específicamente, no hemos encontrado estudios en la literatura, pero si con las enzimas hepáticas en general y con la EHGNA. Por ejemplo, el estudio de Xu A y col, desarrollado en ratones obesos no alcohólicos ob/ob, demostró que después de administrar adiponectina las transaminasas mejoraron³⁴⁹. También, existe un estudio en sujetos sanos en el que se demostró una asociación negativa entre los niveles séricos de adiponectina y de enzimas hepáticas⁵⁶⁰. Hay estudios que han observado que los bajos niveles de adiponectina se correlacionan con la presencia de EHGNA, fibrosis hepática, y la gravedad del síndrome metabólico³⁵³. Se han descrito niveles de adiponectina significativamente más bajos y de HOMA-IR más altos, en pacientes con EHNA, en comparación con los sujetos con esteatosis simple lo cual podría ayudar a distinguir entre esteatohepatitis y esteatosis³⁵⁵, pero a pesar de la exactitud de estos marcadores, su utilidad clínica está



todavía por determinarse ⁴⁴⁴. Inclusive se ha desarrollado una medida diagnóstica no invasiva que consiste en la combinación de los niveles de adiponectina sérica con HOMA-IR y el dominio 7S del colágeno TIPO IV, que tiene una sensibilidad del 94% y especificidad del 74% para el diagnóstico EHNA ⁴⁴⁵. Además, se está investigando a la adiponectina como tratamiento en la EHGNA, ya que se han realizado estudios en organismos experimentales que han demostrado que la adiponectina protege frente a diferentes enfermedades metabólicas y cardiovasculares que están asociadas a la obesidad ⁵⁵⁸. Algunos de los mecanismos involucrados en la mejora de la sensibilidad a la insulina por la acción de la adiponectina están relacionados con la supresión de la gluconeogénesis hepática y la regulación del metabolismo de los ácidos grasos mediante la activación de los receptores de la adiponectina (Adipo R1 y Adipo R2), además del AMPK (proteína quinasa activada por adenosín monofosfato) y el PPAR α (receptor activador de la proliferación peroxima alfa) ⁵⁵⁴. Cabe añadir que, aparte de sus propiedades antidiabetogénicas, la adiponectina posee un efecto antiaterogénico y también tiene una relación inversa con otros factores de riesgo como la presión arterial, el colesterol total y las LDL. Al parecer, los mecanismos subyacentes que inducen un decrecimiento de la producción de adiponectina involucran un entorno hormonal anormal ⁵⁶¹, estrés oxidativo ⁵⁶² y un estado proinflamatorio ⁵⁶³, condiciones que prevalecen en la obesidad y el síndrome metabólico.

En nuestro estudio, los resultados globales del Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), citoquina proinflamatoria, muestran que sus niveles están por debajo del rango analítico. Este hecho no coincide con la literatura, ya que todos nuestros pacientes fueron obesos con RI y la mayoría de los trabajos argumentan que la expresión de TNF- α está incrementada en adipocitos de sujetos obesos y de sujetos RI ⁵⁶⁴. Además del incremento de la expresión



del TNF- α , en el tejido adiposo de sujetos obesos, se ha descrito que los sujetos obesos presentan mayores niveles séricos de TNF- α ⁵⁶⁵. La demostración de que el tejido adiposo puede producir citoquinas tales como IL-6, IL-8, TNF- α y moléculas proinflamatorias como la proteína C reactiva (PCR), sugiere que los obesos pueden presentar un estado inflamatorio subclínico⁵⁶⁶. Por otra parte, se ha demostrado que la adiponectina inhibe la producción hepática de TNF α , así como también, de gran cantidad de citoquinas producidas por las células estrelladas⁵⁶⁷. Y a su vez, el TNF- α reduce en gran medida la síntesis y secreción de adiponectina a través de la supresión del promotor del gen adiponectina. Además del TNF- α , los glucocorticoides, la IL-6 y la endotelina inhiben la producción de adiponectina⁵⁵⁴. En nuestro estudio, como ya se comentó, a pesar de que la adiponectina presenta niveles globales disminuidos, el TNF- α se encuentra en niveles bajos. Una de las explicaciones de este comportamiento, podría ser que la mayoría de nuestros pacientes tienen obesidad grado I y que en ellos, la cantidad circulante de adiponectina sea lo suficientemente capaz de inhibir la producción del TNF- α y/o que las otras sustancias estén disminuyendo a la adiponectina. Otra posible explicación, podría ser que, muchos de nuestros pacientes estaban tomando estatinas (atorvastatina y simvastatina), en el momento de extraer la muestra. Se ha descrito que, la administración de estatinas a pacientes hipercolesterolémicos disminuyen los niveles séricos de TNF- α , lo cual se ha descrito como un efecto no lipídico de las estatinas que juega un rol importante en la disminución del riesgo cardiovascular del paciente⁵⁶⁶. En otro estudio se vio que la simvastatina y la atorvastatina disminuyen los niveles séricos de IL-6 y de TNF- α en pacientes hiperlipémicos⁵⁶⁸. Por otra parte, al comparar los niveles de TNF- α , entre el grupo con ALT/GPT normal y alterado observamos que estuvieron más elevados con diferencia



significativa, en el grupo con la ALT/GPT normal que los del grupo alterado. Este hallazgo podría explicarse porque tuvimos pacientes con valores fuera de rango “outliers” en el grupo normal ya que la desviación estándar del grupo normal fue 3 veces mayor que la del grupo alterado. Se conoce que el TNF- α tiene efectos fisiopatológicos al ser secretado en grandes cantidades en enfermedades agudas y crónicas, sepsis, infecciones crónicas, inflamaciones crónicas y cáncer⁵⁶⁶. Probablemente algunos de nuestros pacientes pudieron haber tenido una infección aguda (por ejemplo) en el momento de extraer la sangre en el grupo normal y encontramos diferencias donde no las debería haber. En la literatura no hay reportes que relacionen directamente el TNF- α con la ALT/GPT.

Al comparar los valores de la leptina entre los grupos con ALT/GPT normal y alterado observamos que no hubo diferencias significativas. Sin embargo, tanto estos valores como el global, estuvieron ligeramente elevados, sin sobrepasar el rango analítico. Además encontramos diferencias significativas con la leptina al comparar sus medias entre hombres y mujeres por grupos de obesidad. En los hombres, el valor medio de la leptina aumentó proporcionalmente al incremento de la obesidad y en las mujeres esta relación fue proporcional hasta el grado III de obesidad y luego en el grado IV descendió muy poco sin marcar ninguna diferencia. Estos hallazgos se pueden explicar ya que, la leptina interviene en diversos procesos fisiológicos tales como, la regulación del balance energético, el control del apetito y del peso corporal, evitando un incremento excesivo del porcentaje de grasa, e interviene en el metabolismo de las grasas y glúcidos o la reproducción entre otros y sus concentraciones se correlacionan con la insulinemia basal. Además, se ha visto una elevación de los niveles de leptina conforme aumenta la masa grasa, como un mecanismo compensatorio para limitar la expansión de la masa grasa y preservar sensibilidad a la



insulina, ejerciendo de este modo un efecto “anti-esteatosis” sobre el hígado. Sin embargo, un fracaso de la leptina para compensar un aumento de la RI y de la esteatosis más allá de cierto límite (es decir, cuando el tejido adiposo sigue creciendo), puede dar lugar en última instancia a efectos nocivos de la leptina, al actuar como proinflamatoria y profibrogénica, así como también al desarrollo de lo que se conoce como la teoría de resistencia a la leptina⁵⁶⁹. Tanto es así que, la posible relación que se puede establecer entre leptina y obesidad, parece ligada a una situación de resistencia a la leptina más que a una deficiencia de ésta. El papel de la leptina en la patogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica es controvertido. Como se ha mencionado anteriormente, existen estudios que han encontrado que en los pacientes con EHGNA, las concentraciones séricas de leptina están elevadas y se relacionan con el grado de esteatosis²⁹². Sin embargo no se correlaciona con el grado de fibrosis ni parece mejorar ni revertir el problema, por lo también se ha llegado a pensar que existe una resistencia a leptina, que está asociada a obesidad, a RI y a niveles de glucosa elevados en pacientes con EHGNA^{281, 292}. Aunque existen otros estudios que afirman que la leptina puede contribuir al desarrollo de fibrosis en la EHNA hay otros que contradicen esa teoría, como ya se ha mencionado.^{362, 391} (ver capítulo patogenia de EHGNA). Cabe añadir que, se ha observado que la administración de leptina en el sistema nervioso central de ratones con hígado graso corrigió la RI y el hígado graso, mientras que su administración vía periférica, no lo hizo³⁴⁷. Ello sugiere que la resistencia a la leptina a nivel del sistema nervioso central podría ser más importante que la resistencia a nivel hepático en la patogénesis de la EHNA. Es interesante señalar que en nuestro estudio, al comparar sus niveles entre hombres y mujeres, detectamos diferencias estadísticamente significativas, siendo más altos en las mujeres. Estos hallazgos son



coherentes con lo que se ha reportado en la literatura, ya que se ha descrito como la leptina plasmática presenta un dimorfismo sexual, mostrando concentraciones más elevadas en el caso de las mujeres. Rosenbaum y cols. atribuyen a los andrógenos un efecto supresor de la secreción de leptina ⁵⁷⁰. Otros estudios posteriores realizados en hombres con hipogonadismo y bajo nivel de testosterona que presentaron altos niveles de leptina, corroboran esta hipótesis. No hay reportes en la literatura sobre una relación directa entre leptina y la ALT/GPT.

En cuanto a la resistina, al comparar sus valores entre los grupos con ALT/GPT normal y alterado, observamos que no hubo diferencias significativas y que su valor global estuvo ligeramente disminuido, sin sobrepasar el rango analítico. Este hallazgo difiere de lo reportado en algunos estudios ya que se ha visto en roedores que los niveles circulantes de resistina se incrementan en la obesidad y que su bloqueo mejora la homeostasis de la glucosa y su administración ejerce un efecto negativo sobre los tejidos diana de la insulina además de incrementar los niveles de testosterona ⁵⁷¹. En pacientes con disfunción hepática se ha demostrado que los niveles elevados de resistina contribuyen a la aparición de la RI ⁵⁷². Los trabajos publicados hasta la fecha son contradictorios y no está claramente establecido el papel de la resistina ⁵⁷¹. Es así como vemos que existen publicaciones en las que se describen niveles de resistina mayores en grupos con esteatosis hepática no alcohólica y en obesos, que en grupos control ⁵⁷³. En cambio, en otros estudios se ha descrito la hiporesistinemia asociada a la esteatosis hepática no asociada al alcohol ⁵⁷⁴. Mientras que otros estudios describen niveles similares de resistina sérica en los diferentes estadios de afectación hepática de la esteatosis ⁵⁷⁵. No hay publicaciones en la literatura que relacionen directamente a la resistina con la ALT/GPT.



6.- Evaluar en un modelo de regresión logística las variables independientes relacionadas con los niveles de ALT/GPT”.

Recordemos que el 25% de la población obesa que hemos estudiado, tuvieron la ALT/GPT alterada. Teniendo en cuenta esto, pasamos a discutir la relación entre la ALT/GPT alterada y las diferentes variables analizadas en nuestro estudio.

En el análisis de nuestra muestra, tras realizar varios modelos de regresión logística para ajustar la asociación de la ALT/GPT alterada (25% de los pacientes que tienen GPT alterada) con las variables estudiadas, escogimos el modelo con las siguientes variables, circunferencia abdominal (cm), hipertensión arterial, diabetes mellitus y triglicéridos teniendo en cuenta el criterio del síndrome metabólico, consumo significativo de alcohol, sexo (mujer), edad (años), ácido úrico (AU mg/dl), y HOMA-IR ya que consideramos que este modelo era el más coherente biológicamente. Este modelo fue significativo ($p < 0,001$) y su porcentaje de acierto fue de 77,3%. El área bajo la curva de la probabilidad pronosticada con la ecuación fue 0,671 (IC95%, 0,630 – 0,712) ($p < 0,007$).

Observamos que la HTA, los triglicéridos y el HOMA-IR, (factores de riesgo cardiovascular) se asociaron de forma positiva con ALT/GPT, por lo que podemos considerarlos como factores de riesgo independientes de alteración de la ALT/GPT, (a mayor HTA, RI y hipertrigliceridemia mayor riesgo de tener alteración ALT/GPT y daño hepático en nuestros pacientes). Como ya mencionamos previamente, la asociación de los triglicéridos y la alteración de ALT/GPT es controvertida ya que hay publicaciones en las que si se observó que la elevación de ALT/GPT, aún en personas sin hepatitis C y consumo



excesivo de alcohol, estuvo fuertemente asociada con la elevación de los triglicéridos ⁵²³. Sin embargo en otros trabajos no se encontró una asociación de los triglicéridos en suero, con la elevación del valor de ALT/GPT ⁵²⁴. En cambio, en cuanto a la HTA si hay estudios en los que se reporta la existencia de una asociación con la alteración de esta enzima ^{517, 526, 527}. En cuanto a los resultados de HOMA-IR hemos observado como los pacientes de nuestro estudio que tienen la ALT/GPT alterada cursan con más RI, coincidiendo estos hallazgos con varios estudios ^{518, 528, 529}. Además encontramos que, la edad se asoció de forma negativa a los niveles de ALT/GPT por lo que la podríamos considerarla como un factor protector independiente sobre el valor de la ALT/GPT (a menor edad, mayor riesgo de tener ALT/GPT alterada o mayor edad, menor riesgo de tener alterada la ALT/GPT). Nuestros resultados son similares como ya lo mencionamos, a algunos estudios que han descrito una asociación inversa entre la edad y la actividad de ALT/GPT ⁵⁷⁶⁻⁵⁷⁸. Una posible explicación podría ser que la disminución de ALT/GPT puede reflejar una disminución en la función y la masa del hígado envejecido. En los estudios con animales, se ha visto que, los hígados envejecidos tienen, una capacidad más lenta y más débil para regenerarse, menos peso, una tasa de respuesta a la inflamación más baja y un aumento de fibrosis, comparados con hígados más jóvenes ⁵⁷⁹⁻⁵⁸⁰. En humanos, los hígados envejecidos progresivamente disminuyen de tamaño, su flujo sanguíneo es menor y muestran cambios presumiblemente relacionados a la acumulación del estrés oxidativo. Sin embargo aún no se ha determinado esto con certeza y es necesario realizar más estudios. Se ha planteado este hallazgo como otra característica clínicamente significativa de esta enzima, que merece una investigación epidemiológica adicional ⁵¹⁸.



Son varios los estudios en los que se han observado una asociación entre la alteración de ALT/GPT y los factores de riesgo cardiovascular, tal y como hemos encontrado en nuestro estudio. Es más en algunos de ellos la mayor parte del aumento del riesgo de eventos coronarios en personas con niveles elevados de ALT/GPT parece estar relacionado con un aumento de la prevalencia de la resistencia a la insulina, la obesidad y la distribución central de grasa, condiciones predisponentes de EHGNA⁵⁸¹.



7.- Limitaciones

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar el diseño del estudio hace que no podamos hablar en sentido estricto de causalidad, al haber realizado un solo corte de los pacientes. En segundo lugar, el valor del ULN de ALT/GPT que utilizamos, es elevado lo cual probablemente ha podido excluir a un grupo de pacientes con alteración de esta enzima. En tercer lugar, los datos referentes a la ingesta dietética y consumo de alcohol pueden tener también sus limitaciones, derivadas principalmente del tipo de encuesta que aplicamos ya que es una encuesta autoreferida por el paciente y existe la tendencia a declarar consumos de alimentos próximos a los que considera correctos o a tener dificultades para describir los alimentos y/o porciones ingeridas. Y en cuarto lugar, la falta de realización de una ecografía hepática como método no invasivo y de una biopsia hepática para el diagnóstico de certeza, ha podido restar cierta generalización a los datos. No obstante, teniendo en cuenta el tamaño muestral que hemos alcanzado, la aplicación de nuestros resultados a la práctica diaria del médico de atención primaria, puede ser importante para tomar decisiones oportunas en relación con el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hepática en el paciente obeso.



Universidad de Valladolid





VII.- CONCLUSIONES



Universidad de Valladolid





VII.- CONCLUSIONES

- 1) Los pacientes estudiados se caracterizan por ser obesos, en su mayoría obesos grado 1 y 2 (casi 2/3 de la muestra según la clasificación SEEDO), mujeres (casi 2/3 de la muestra) de mediana edad (entorno a 47 años), hipertensos (más de la mitad) con HTA grado 1 (un tercio del total de hipertensos), hiperglucémicos, resistentes a la insulina (más de la mitad con HOMA IR elevado) y con síndrome metabólico.
- 2) Un cuarto del total de los pacientes estudiados tiene alteración de los niveles de ALT/GPT. Existe diferencia estadísticamente significativa en el valor medio de la ALT/GPT entre hombres y mujeres siendo más alto en los hombres. El grupo con la ALT/GPT elevada es más joven con diferencia significativa que el grupo con la actividad normal de esta enzima. No existen diferencias significativas en la distribución de género entre el grupo con ALT/GPT normal y el alterado.
- 3) El valor global de la ALT/GPT está más elevado en el grupo que tiene síndrome metabólico con diferencia significativa, frente al grupo que no lo presenta. Existe diferencia significativa en la prevalencia de síndrome metabólico entre los pacientes que tienen ALT/GPT normal y los que la tienen alterado, siendo más alta en el grupo que tiene alteración de esta enzima. Todos los criterios del síndrome metabólico se asocian positivamente con el grupo que presentó la ALT/GPT alterada, excepto, el valor de HDL que se asocia negativamente.



4) El valor de los triglicéridos, el valor del colesterol basal y la prevalencia de hipertrigliceridemia son más altos, en el grupo con la ALT/GPT alterada con diferencias significativas, frente al grupo que presenta la ALT/GPT normal. Existen diferencias significativas en el valor de HDL entre los pacientes con ALT/GPT normal y alterada, siendo más bajo en los pacientes con ALT/GPT alterada. El valor del LDL, aunque presentó un valor elevado en el grupo con ALT/GPT alterado, no presentó diferencias significativas entre los dos grupos, probablemente por la existencia de pacientes tratados con fármacos hipolipemiantes.

5) Existen diferencias significativas en la prevalencia de la elevación de la presión arterial como criterio de síndrome metabólico entre los pacientes con ALT/GPT normal y alterada, siendo superior en los segundos. La HTA grado 1 es más prevalente con diferencia significativa en los pacientes con alteración de ALT/GPT y la PA diastólica está significativamente más elevada en el grupo con la ALT/GPT alterada.

6) Existen diferencias estadísticamente significativas en los resultados de la glucemia basal, de la insulina y del índice HOMA-IR entre los pacientes ALT/GPT normal y alterada, siendo más altos en el grupo con la ALT/GPT alterada. Los pacientes del grupo con ALT/GPT alterada son más insulinoresistentes con diferencia significativa frente al grupo sin alteración de esta enzima.

7) La mayoría de los pacientes estudiados son abstemios y en el grupo de los pacientes bebedores, la mayoría no consumen alcohol significativamente. No existen diferencias



significativas entre los grupos abstemios y bebedores tanto de consumo significativo y no significativo de alcohol al relacionarlos con la actividad de ALT/GPT. EL valor medio de la relación AST/ALT y la GGT están dentro del valor normal. No existen diferencias significativas en relación con el tabaquismo y la actividad de ALT/GPT.

8) El grupo con ALT/GPT alterada es significativamente más obeso que el grupo con actividad normal de esta enzima. Existen diferencias significativas en el peso, la talla, CA e ICC entre los pacientes con ALT/GPT normal y alterada, siendo superiores en los segundos. No existen diferencias significativas en el IMC ni en la circunferencia de la cadera.

9) Existen diferencias significativas en los resultados del agua intracelular, la masa muscular y el gasto metabólico basal para el grupo con ALT/GPT alterada, siendo todos los valores más altos en este grupo. Existen correlaciones positivas y débiles con la ALT/GPT, del agua total, el agua intracelular, la masa libre de grasa y el gasto metabólico basal medidas por impedanciometría. Todas las correlaciones son superiores en el hombre.

10) Al comparar la prevalencia del incumplimiento de ingestas de Vitamina E y B1 entre los grupos con ALT/GPT normal y la alterada, observamos que es mayor con diferencia significativa, en el grupo con ALT/GPT normal. El resto de nutrientes no presentan diferencias significativas en relación con la actividad de ALT/GPT.

11) El nivel de la adiponectina presenta valores bajos en todos nuestros pacientes obesos y sus niveles son significativamente más bajos en el grupo con ALT/GPT alterada que en el



grupo con la ALT/GPT normal. Al evaluar los niveles séricos de TNF- α , observamos que estuvieron más elevados con diferencia significativa, en el grupo con la ALT/GPT normal que los del grupo alterado. No existen diferencias significativas en los resultados de leptina y resistina entre el grupo con ALT/GPT normal y el alterado.

12) En el modelo multivariante, la HTA, los triglicéridos y el HOMA-IR, se asocian de forma positiva con ALT/GPT, por lo que podemos considerarlos como factores de riesgo independientes de alteración de la ALT/GPT, mientras que la edad se asocia de forma negativa a ALT/GPT por lo que la podríamos considerarla como un factor protector independiente sobre el valor de la ALT/GPT.



VIII.- BIBLIOGRAFIA



Universidad de Valladolid





VIII.- BIBLIOGRAFIA

1. Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology (AACE/ACE) Obesity Task Force. AACE/ACE Position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. *Endocr Pract* 1998; 4:297-330.
2. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N°311. Organización Mundial de la Salud. Mayo de 2012.
3. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-3.
4. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377: 557-67.
5. Aranceta Bartrina J, Serra Majem LL, Foz-Sala M, Moreno Estaban B y grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 460-6.
6. P. Hossain, B. Kavar, and M. El Nahas, "Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge.," *The New England journal of medicine*, vol. 356, no. 3, pp. 213–5, Jan. 2007.
7. IOTF, "Global Prevalence of Adult Obesity," 2010.
8. Bayona Marzo I, Navas-Cámara FJ, Fernández de Santiago FJ, Mingo-Gómez T, de la Fuente Sanz MM, Cacho del Amo A. Hábitos dietéticos en estudiantes de fisioterapia. *Nutr Hosp* 2007; 22(5): 573-7.
9. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarzi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2009;9:88
10. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. *Estadísticas Sanitarias Mundiales*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2012
11. Rubio M.A, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno Basilio, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007; 7-48
12. Serra-Majem Ll, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio Enkid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725-32.



13. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al (1988). Curvas y s de crecimiento. Instituto sobre crecimiento y desarrollo fundación F. Orbegozo. Madrid: Garsi.
14. Gutiérrez-Fisac JL, López E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res* 2004; 12: 710-5.
15. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Muñoz M. Perfil nutricional de los ancianos institucionalizados en España. En: Muñoz M, Aranceta J, Guijarro JL (eds). Libro blanco de la alimentación del anciano en España. Madrid: Panamericana; 2004.
16. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majen L, Moreno B, et al. Tables of coronary risk evaluation adapted to the Spanish population: the DORICA study. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123(18):686-91
17. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz Sola M, Moreno-Esteban B, Prevalence of obesity in Spain. *Med Clín, (Barc)* 2005;125(12);460-6.
18. Muñoz Hornillos M, Aranceta Bartrina J, Perez Rodrigo C. Hábitos alimentarios de la población anciana institucionalizada en España. En: Muñoz M, Aranceta J, Guijarro JL (eds). Libro blanco de la alimentación del anciano en España. Madrid: Panamericana; 2004; 225-56.
19. Gomez-Cabello A, Pedrero-Chamizo R, Olivares PR, Luzardo L, Juez-Bengoechea A, Mata E, et al. Prevalence of overweight and obesity in non-institutionalized people aged 65 or over from Spain: the elderly EXERNET multi-centre study. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2011; 12 (8); 583-9.
20. Gómez-Cabello A, Vicente Rodríguez G, Vila-Maldonado S, Casajús JA, Ara I. Aging and body composition: the sarcopenic obesity in Spain. *Nutr Hosp*. 2012 Jan-Feb;27(1):22-30
21. Health at a Glance 2011: OECD Indicators. OECD 2011. Pág 5
22. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, and Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002; 360 (9349);1903-13.
23. Mancia G, Fagar R, Narkiewicz K, Rendon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la Hipertensión arterial. Artículo especial: *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(11):880.e1-880.e64
24. de la Sierra A, Gorostidi M, Marin R, Redón J, Banegas J.R, Armario P, et al., Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131(13): 104-16.



25. Sackner-Bernstein J. The JNC 7 hypertension guidelines. *JAMA*. 2003; 290(10):1312-1314-5.
26. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-age women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002; 287(8): 1003-10
27. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb Ch, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2013; Doi: 10. 1001/jama.2013.284427. Published online December 18, 2013.
28. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillón P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998; 32(6): 998–1002.
29. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J. Hypertens*. 2002; 20(11): 2157–64.
30. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, de Andrés Manzano B, del Rey Calero J. Hypertension-related mortality and arterial pressure in Spain. *Med Clín (Barc)*. 1999; 112(13): 489–94.
31. Baena Díez JM, del Val García JL, Tomàs Pelegrina J, Martínez Martínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, et al. Cardiovascular disease epidemiology and risk factors in primary care. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58 (4): 367–73.
32. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *The N Engl J Med*. 2004; 351(26): 2683–93.
33. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002; 162 (16):1867–72
34. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med*. 1998; 128 (2):81–8.
35. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *The New England journal of medicine*, 1999;341(6):427–34.
36. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham Study. *American heart journal*. 1993;125(4):1154–8.



37. Schmieider RE, Messerli FH. Does obesity influence early target organ damage in hypertensive patients? *Circulation*. 1993;87(5):1482–8.
38. Ahmed SB, Fisher ND, Stevanovic R, Hollenberg NK. Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans. *Hypertension*. 2005;46(6):1316–20.
39. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
40. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*, 2005;45(1):9-14.
41. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LKG, Amaro ACS, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G, Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811–7.
42. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS, et al. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *N Engl J Med*. 2009;360(1): 44–52.
43. Horvath K, Jeitler K, Siering U, Stich AK, Skipka G, Gratzner TW, et al. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):571–80.
44. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2392–404.
45. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003;42(6): 1206–52.
46. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201–7.
47. Frohlich ED. Obesity hypertension. Converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Hypertension*. 1992;19(1): I119–23.
48. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 94(3):311–21.
49. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1): 88–93.



50. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. Diabetes mellitus in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities. *Gac Sanit / S.E.S.P.A.S.* 2006;20(1):15–24.
51. Vague J. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. 1947. *Obes Res.* 1996;4(2): 201-3.
52. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med.* 1993;44:121–31.
53. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415–28.
54. López de la Torre M, Bellido D, Soto A, Carreira J, Hernández Mijares A, Standardisation of the waist circumference (WC) for each range of body mass index (BMI) in adult outpatients attended to in Endocrinology and Nutrition departments. *Nutr Hosp: organo oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral.* 2010;25(2):262–9.
55. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck Michael, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care.* 2012;35:1364-1379
56. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4–14.
57. Nguyen NT, Nguyen X-MT, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Obesity surgery.* 2011;21(3):351–5.
58. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, Smith RJ, Smith SR. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized?. *Diabetes care.* 2011;34(6):1424–30.
59. Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes care.* 1991;14(12):1132–43.
60. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 2006;444(7121): 847–53.
61. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444;(7121):840–6.
62. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:29-33.
63. Philips SA, Ciaraldi TP, Kong A. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003; 52: 667-674.



64. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocitoquinas-A novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(4), 505-528.
65. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278:2461-2468.
66. Hajer H., Van-Haeften T., Visseren F.L.J. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular disease. *European Heart Journal*. 2008; 29:2959-2971.
67. Zhaoxia W, Tomohiro N. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. Hindawi Publishing Corporation. 2010;2010(Article ID 535918):17 pag. doi:10.1155/2010/535918.
68. Zang C., Jian C., Cuihua Z. Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis. *World J. Cardiol.* 2010; 2(11):370-376.
69. Vettor, R; Milan, G; Rossato, M y Federspil, G. Adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 3-10.
70. Maury, E y Britchard, SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, (2010) 314: 1-16.
71. Badman, MK y Flier, JS. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology*. 2007;132: 2103-2115.
72. Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest*. 2004;114(2):224.
73. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, Scherer PE, Rossetti L. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest*. 2004;114(2):232
74. Barnes K m, Miner JI. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans. *Curr Protein Pept Sci*. 2009; 10:96-107.
75. Park S, Hong HM, Sung SR and Hye KJ. Long term effects of central leptin and resistin on body weight, insulin resistance, and cell function and mass by the modulation of hypothalamic leptin and insulin signaling. *Endocrinology*. 2008; 149:445-454.
76. Rodríguez Lanzi M C, Miatello R M, Vazquez-Prieto, M.A. Adipocitoquinas y síndrome metabólico: Rol de la visfatina en la patología de enfermedad cardiovascular. *Revista Médica Universitaria. Facultad de Ciencias Médicas*. 7(1).2011. 1-26



77. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, Stumvoll M, Bluher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*. 2005;54:2911-6.
78. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, Starks T, Kern LM, Spencer III HJ, McGehee Jr RE, Fried SK, Kern PA. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipid and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:666-72.
79. Saddi-Rosa P, Oliveira C, Giuffrida F. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetology and metabolic syndrome* 2010; 2:21
80. Brown J, Onyango D, Ramanjaneya M. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes related genes in mouse pancreatic β cell. *J Mol Endocrinol*. 2010; 44: 171-178
81. De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J y cols. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56:1655-61
82. Rosen ED Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*. 2006;444:847-53
83. Bogardus C. Missing heritability and GWAS utility. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(2): 209–210.
84. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102–10.
85. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes care*, 2012;35(1):11–63
86. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J M*. 2008;358(24):2560–72.
87. Gorgojo Martínez JJ. Glucocentricity or adipocentricity: a critical view of consensus and clinical guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*. 2011; 58(10):541–9
88. Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*. 2010;170(17):1566-75
89. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J M*. 2008;359(3):229–41.



90. Salas-Salvadó J, Bulló M., Babio N, Martínez-González M.Á, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes care* 2011;34(1):14–9.
91. Zanusso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta diabetologica*, 2010; 47(1):15–22
92. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131): 854–65.
93. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor F.J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García Á, Puig Domingo M, et al. Recommendations for the pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. Working Group for Consensus and Clinical Guidelines of the Spanish Diabetes Society. *Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*. 2011;58(3):112–20
94. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2012;35(6):1364–79
95. Tirado R. Caixas A. Comparativa entre los diversos tratamientos de la hiperglucemia: estrategias para minimizar la ganancia ponderal en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2010;26:156-60.
96. Kuritzky L. Managing type 2 diabetes in the primary care setting: beyond glucocentricity. *Am J Med Sci*. 2010;340(2):133-43.
97. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2011;10:p. CD006423.
98. Rubio M.A. Martínez C. Vidal O. Larrad Á. Salas-salvadó J, Pujol J. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes*. 2004;4:223–249.
99. Vetter M.L. Cardillo S. Rickels M.R. Iqbal N. Effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2009;150(2): 94–103.
100. Luque L. Riera A. Burguera B. Cirugía bariátrica y diabetes mellitus tipo 2. ¿Son todas las técnicas quirúrgicas iguales?. *Av DiabetoL*. 2012; 28(4):81–88.
101. Vegazo JR, Banegas F, Civeira L, Serrano Aisa F, Jiménez J, Luengo E. Prevalence of dyslipidemia in outpatients of the Spanish health service: the HISPALIPID Study. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(9):331–4.



102. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM. Graciani A, Bayán Bravo A. Taboada JM. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(6):551–8.
103. La Rosa JH. National Cholesterol Education Program: report of the expert panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Journal of occupational medicine. : official publication of the Industrial Medical Association.* 1988;30(10):826–9.
104. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA .* 1993;269(23):3015–23.
105. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486–97.
106. Franssen R, Monajemi H, Stroes ESG, Kastelein JJP. Obesity and dyslipidemia. *The Med Clin North Am.* 2011;95(5): 893–902.
107. Holm C, Osterlund T, Laurell H, Contreras JA. Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:365-93.
108. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(12):1168.e1–1168.e60.
109. Bellido D, Rubio M, Ballesteros M. La dieta en el síndrome metabólico. *Rev Esp Obes.* 2005;2: 5-12.
110. Baigent C, Blackwell L, Emberson LJ, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al., Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010; 376(9753):1670–81.
111. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al., Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes care.* 2009; 32(3):493–8.
112. ACCORD Study Group. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al., Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563–74.



113. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus--a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):157-66.
114. Drogas. Secretaria General de Sanidad y Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Gobierno de España. 2008
115. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol.* 1976;37:269-82.
116. Instituto Nacional de Estadística. (INE). Encuesta 2011-2012. Notas de Prensa. Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad. Marzo 2013. Pág: 1-12
117. Banegas JR, Diez-Gañán L, Bañuelos-Marco B, Gonzáles-Enriquez J, Villar-Alvarez F, Martín-Moreno JM, et al. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en 2006. *Med Clin (Barc).* 2011; 136:97-102
118. Córdoba García R.S anz Andrés C. Tabaquismo, alcoholismo y otras drogodependencias. En: A. Martín Zurro, J.F. Cano Pérez, J.Gené Badía. Atención Primaria. Problemas de salud en la consulta de Medicina Familiar. Capítulo 12. 7 edición. Elsevier España, S.L. Barcelona. 2014:269-301
119. Zamora A. Elosua R. Marrugat J. El tabaco como factor cardiovascular en las poblaciones mediterráneas. Revisión. *Clin Invest Arterioscl.* 2004;16(5):207-20
120. Cullen P, Schulte H, Assman G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998;19:1632-41
121. James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;101:2252-7.
122. Stafford RS, Becker CG. Cigarette smoking and atherosclerosis. En: Fuster V, Roos R, Topol EJ, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease.* Philadelphia: Lippicott-Raven. 1996:303-25.
123. López García-Aranda V, García Rubira JC. Tabaco y enfermedad coronaria. *Cardiovascular Risk Factors.* 2000;9:408-16.
124. Mangas A, Biedma D, Macias A, Barba A. El tabaco como factor de riesgo vascular. Medidas terapéuticas. *Clin Invest Arterioscl.* 2001;13:122-8.
125. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. *JAMA* 1998; 279 (2):119-24.



126. U.S Department of Health Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. 2014
127. Schröder H, Marrugat J, Elosua R, Covas MI. Tobacco and alcohol consumption: impact on other cardiovascular and cancer risk factors in a Southern European Mediterranean population. *Br J Nutr.* 2002;88:273-81
128. Barret-Connor E, Tee Khaw K. Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann Inter Med.* 1989;111:783-9.
129. López V, García JC. Tabaco y enfermedad cardiovascular. *Adicciones.* 2004;16 (2): 101-13
130. Camí J, Ayesta FJ. Farmacodependencias. En: Flórez J, ed. *Farmacología humana.* 3ª ed. Barcelona: Masson, 2002: 565-91.
131. Kubota K, Yamaguchi T, Abe Y, Fujiwara T. Effects of smoking on regional cerebral blood flow in neurologically normal subjects. *Stroke.* 1983;14:720-4
132. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* 1989; 298 (6676): 789-94.
133. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB. Cigarette smoking as riskfactor for stroke. The Framingham Study. *JAMA.* 1988;259:1025-9.
134. Lekuona I, Salcedo A, Morillas M, Umaran J. Tabaco y enfermedad arterial no coronaria. Intervenciones para el abandono del hábito tabáquico. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 9: 39D-48D.
135. Cahill Kate, Stead Lindsay F, Lancaster Tim. Agonistas parciales de los receptores de la nicotina para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltda.
136. Arrizabalaga JJ, Calañas-Continente A, Vidal J, Masmiquel L, Díaz-Fernández MJ, García-Luna PP, et al. Guía Práctica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en adultos. *Endocrinol Nutr.* 2003;50(4):1-38
137. Ott M (a), Fischer H, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF, Lembcke B. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995; 9(1):20-5.
138. Williams SB, Bartsch G, MurrahainenN, Collins G, et al. Protein intake is positively associated with body cell mass in weight-stable HIV-infected Men. *J Nutr.* 2003; 133, 4:1143-1146.



139. Hellerstein, M, and D Kotler. HIV-associated wasting syndrome and body habitus changes. PRN 1998 Notebook. 3(3): 14-21.
140. Gorbach SL, Knox TA, Roubenoff R. Interactions between nutrition and infection with human immunodeficiency virus. Nutr Rev. 1993; 51(8):226-34.
141. Kotler DP, Wang J, Pierson RN. Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Clin Nutr. 1985; 42:1255–65.
142. Kuczmarski R.J. Flegal K.M. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. The Am J Clin Nut. 2000;72(5):1074–81.
143. Alastrué Vidal A, Sitges Serra A, Jaurieta Más E, Sitges Creus A. Anthropometric parameters for a Spanish population. Med Clin (Barc). 1982: 78(10):407–15.
144. Alastrué Vidal A, Rull Lluch M, Camps Ausàs I, Ginesta Nus C, Melus Moreno MR, Salvá Lacombe JA. New norms and advices in the evaluation of anthropometric parameters in our population: adipose tissue-muscle index, weight indices and percentile tables of anthropometric data useful in nutritional assessment. Med Clin (Barc). 1988;91(6):223–36.
145. Esquius M, Schwartz S, López Hellín J, Andreu AL, García E. Anthropometric reference parameters for the aged population. Med Clin (Barc). 1993;100(18): 692–8.
146. Puche RC. El índice de masa corporal y los razonamientos de un astrónomo. Medicina (B Aires). 2005;65(4):361-365.
147. Keys A, Fidanza, F, Karvonen M.J, Kimura N, Taylor H.L. Indices of relative weight and obesity. J Chronic Dis. 1972;25(6):329-43.
148. Cano Pérez J.F, Tomás Santos P. Obesidad. Síndrome metabólico. En Atención Primaria. Problemas de Salud en la consulta de Medicina Familiar. A. Martín Zurro, J.F. Cano Pérez y J. Gené Badia. Séptima edición. Editorial Elsevier Barcelona. 2014. Capítulo 10. Pág 217-238.
149. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. Int J Obes. 1985;9(2):147-53.
150. Bray GA. Pathophysiology of obesity. AM. J Clin Nutr. 1992; 55:488-94
151. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26(6):789-96.



152. Morabia A, Ross A, Curtin F, Pichard C, Slosman DO. Relation of BMI to a dual-energy X-ray absorptiometry measure of fatness. *Br J Nutr.* 1999;82(1):49-55
153. Deurenber P, Yap M, Van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab.* 1998;22(12):1164–71.
154. Wang J, Thornton JC, Russell M, Burastero S, Heymsfield S, Pierson RN. Asians have lower body mass index (BMI) but higher percent body fat than do whites: comparisons of anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(1):23-8.
155. Deurenberg-Yap M, Schmidt G, Van Staveren WA, Deurenberg P. The paradox of low body mass index and high body fat percentage among Chinese, Malays and Indians in Singapore. *Int J Obes Relat Metab.* 2000;24(8):1011–7.
156. Allison DB, Zhu SK, Plankey M, Faith MS, Heo M. Differential associations of body mass index and adiposity with all-cause mortality among men in the first and second National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES I and NHANES II) follow-up studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(3):410-6.
157. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA.* 2003;289(2):187-193
158. Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, Doody MM, Linet MS. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes.* 2006;30(5):822-9
159. Henderson RM. The bigger the healthier: are the limits of BMI risk changing over time?. *Econ Hum Biol.* 2005;3(3):339-66.
160. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr.* 1991;65(2):105-14.
161. Blackburn GL. National Health and Nutrition Examination Survey: where nutrition meets medicine for the benefit of health. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):197-8
162. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(4):899–917.
163. Razak F, Anand SS, Shannon H, et al. Defining obesity cut points in a multiethnic population. *Circulation* 2007; 115:2111
164. Shah S, Whalen C, Kotler DP, Mayanja H, Namale A, Melikian G, Mugerwa R, Semba RD. Severity of Human Immunodeficiency Virus Infection Is Associated with Decreased Phase Angle, Fat Mass and Body Cell Mass in Adults with Pulmonary Tuberculosis Infection in Uganda. *J Nutr.* 2001;131(11):2843 - 2847.



165. Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson RN Jr. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex and disease. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64(3):489S-497S.
166. Gómez Sáez JM, Maravall FJ, Gómez Arnaiz N, Soler Ramón J. Anthropometry and the reference values of body composition by bioelectrical impedance in the adult population of L'Hospitalet de Llobregat. *Med Clin (Barc).* 2000; 115(12):451-4.
167. Schwenk A, Beisenherz A, Kremer G, Diehl V, Salzberger B, Fätkenheuer G. Bioelectrical impedance analysis in HIV-infected patients treated with triple antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:867-73.
168. Piccoli A, Nescolarde LD, Rosell J. Conventional and vectorial analysis of bioimpedance in clinical practice. *Nefrologia* 2002; 22(3): 228-38.
169. Gorbach SL, Knox TA, Roubenoff R. Interactions between nutrition and infection with human immunodeficiency virus. *Nutr Rev* 1993; 51(8):226-34.
170. Schwenk A, Beisenherz A, Römer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active 171antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:496-501.
171. Süttman U, Ockenga J, Selberg O et al. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J AIDS.* 1995;8:239-246.
172. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev.* 2000;80:649-680.
173. Shevitz AH, Knox TA, Spiegelman D, Roubenoff R, Gorbach SL, Skolnik PR. Elevated resting energy expenditure among HIV-seropositive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13 (11):1351-7.
174. Van Loan MD, Strawford A, Jacob M, Hellerstein M. Monitoring changes in fat-free mass in HIV-positive men with hypotestosteronemia and AIDS wasting syndrome treated with gonadal hormone replacement therapy. *AIDS* 1999; 13(2): 241-8.
175. Ockenga J, Manns MP. The impact of body composition analysis in HIVinfected patients: quantifying therapeutic effects. *AIDS* 1999; 13(2): 279-80.
176. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956;4(1):20-34.
177. Pi-SunyerFX. The epidemiology of central fat distribution in relation to disease. *Nutr Rev.* 2004;62(7 Pt 2):S120-6.



178. Pietrobelli A, Boner AL, Tatò L Adipose tissue and metabolic effects: new insight into measurements. *Int J Obes.* 2005;29(2):S97-100.
179. Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28:1018-25.
180. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994; 73: 460-8.
181. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nona C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1197-1202.
182. Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R. Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome?. *Diabetes care.* 2006;29(3):679–84.
183. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA., et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129:S102-S138
184. Wang J, Thornton JC, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield SB, et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):379-84.
185. Bray GA. Obesity in adults: Prevalence, screening, and evaluation. UpToDate Revisado: May 2016. | Actualizado: Feb 03, 2016. <http://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/obesity-in-adults-prevalence-screening-and-evaluation?>
186. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ.* 1995;311(6998): 158–161.
187. Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr.* 2002 Oct;76(4):743-9
188. Bray GA. Don't throw the baby out with the bath water. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):347–9.



189. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk.. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):379–84.
190. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care.* 2007; 30:1374-83.
191. Garaulet M, Pérz de Heredia F. Behaviorual therapy in the treatment of obesity (I): new directions for clinical practice. *Nutr Hosp.* 2009; 24(6):629-639
192. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, Swinburn BA. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet.* 2011;378:826–837.
193. Bray GA, Ryan DH. Medical Therapy for the Patient with Obesity. *Circulation.* 2012; 125:1695-1703.
194. Rao G, Burke LE, Spring BJ, et al. On behalf of the American Heart Association Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Stroke Council. New and emerging weight management strategies for busy ambulatory settings: a scientific statement from the American Heart Association endorsed by the Society of Behavioral Medicine. *Circulation.* 2011;124(10):1182-1203.
195. Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, Brewer G. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psychol.* 1997;65(1):79-85.
196. Bray GA, Look M, Ryan D. Treatment of the Obese Patient in Primary Care: Targeting and Meeting Goals and Expectations. *Postgrad Med.* 2013;125(5):67-77
197. Douketis ID, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes.* 2005; 29(10):1153-1167.
198. Bray GA. Medical Consequences of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89(6):2583–2589
199. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40–64 years. *Am J Epidemiol.* 141:1128–11
200. Auccott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individual and long-term hypertension outcomes a systematic review. *Hypertension.* 2005;45:1035-41.



201. Toumiletho J, Lindstron K, Eriksson JG, Valle TT, Hannalaine H, Ilanne-Panrikk P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344:1343-50.
202. Diabetes. Prevention Program Research Group (DPP Research Group). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393
203. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 2006; 444:847-53.
204. Antuna Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diab Metab* 2008; 34:2-1.
205. Santana Porbén, S. Las adipocitoquinas en la génesis y evolución del Síndrome metabólico. *Rev Cub Aliment Nutr.* 2010;20(2):304-317.
206. Kaplan, L. The Obesity Treatment Pyramid: What do trials, algorithms, and Clinical Experience Teach us? How should the Evidence Guide us? Outcome of the Evolving Challenges an Emerging Treatment Paradigms for the Mangement of Obesity symposium. CM Education Resources, LLC (Compañía de Educación Médica) y La Facultad de Medicina de Massachusetts. 2012;1-84.
207. Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Med.* 1993;1197: 688-93.
208. Gargallo Fernández M, Basulto Marset J, Breton Lesmes I, Quiles Izquierdo J, Formiguera Sala X, Salas-Salvadó y Grupo de Consenso FESNAD-SEEDO. Resumen del consenso FESNAD-SEEDO: Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(7):429-437
209. LinPH, Proschan MA, Bray GA, et al. Estimation of energy requirements in a controlled feeding trial. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(3):639-645.
210. Finer N. Low-calorie diets and sustained weight loss. *Obes Res* 2001; 9: 290S-4S.
211. Westerterp KR. Assessment of physical activity: a critical appraisal. *Eur J Appl Physiol* 2009; 105:823.
212. Bray GA. Obesity adults of physical activity and exercise. En <http://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/obesity-in-adults-role-ofphysicalactivity>. Actualización dic 2014.
213. Catenacci VA, Wyatt HR. The role of physical activity in producing and maintaining weight loss. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3(7):518-29.



214. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(5):491-7.
215. Hunter GR, Brock DW, Byrne NM, et al. Exercise training prevents regain of visceral fat for 1 year following weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18:690.Uptodate
216. Saris WH, Blair SN, van Baak MA, Eaton SB, Davies PSW, Di Pietro L, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev*. 2003; 4:101-14.
217. Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalencia de obesidad en la población adulta española: 14 años de crecimiento continuado. *MedClin (Barc)*. 2005; 124:196-7.
218. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, Foreyt J, Melanson E, Volek J, et al. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 2145-56.
219. Robles F, Escobar K, Cano J. *Andar es vivir*. Madrid: Ediciones Tutor S.A; 2004.
220. Mcinnis KJ, Frankilin BA, Rippe JM. Counseling for Physical Activity in Overweight and Obese Patients. *Am Fam Physician*. 2003; 67: 1249-56.
221. Bray, GA. Obesity in adults. Behavioral therapy. Uptodate: Revisión actual de literatura feb 2015. Última revisión actualización Nov 2014. UpToDate.
222. Garaulet, M., Pérez de Heredia F. Behavioural therapy in the treatment of obesity (I): new directions for clinical practice. *Nutr Hosp*. 2009; 24(6):629-639.
223. Peterson ND, Middleton KR, Nackers LM, Medina KE, Milsom VA, Perri MG. Dietary self-monitoring and long-term success with weight management. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(9):1962.
224. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:222S.
225. McLean N, Griffin S, Toney K, Hardeman W. Family involvement in weight control, weight maintenance and weight-loss interventions: a systematic review of randomised trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:987.
226. Spitzer RL, Devlin M, Walsh BT, Hasin D, Wing R, Marcus MD, et al. Binge eating disorder: a multisided field trial of the diagnostic criteria. *Int J Eat Disord*. 1992; 11: 191-203.



227. Cabrerizo-García L, Ramos-Leví A, Moreno-Lopera C, Rubio- Herrera MA. Update on pharmacology of obesity: Benefits and risks. *Nutr Hosp.* 2013;28 Suppl 5:121-7.
228. Rubio Miguel A. Tratamiento farmacológico de la obesidad en Europa: a la espera de la llegada del mirlo blanco. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(10):501-504.
229. Simons-Morton DG, Obarzanek E, Cutler JA. Obesity research--limitations of methods, measurements, and medications. *JAMA* 2006; 295(7):826–828.
230. Bray GA. Obesity in adults: Drug therapy. UpToDate. Revisado nov 2015. Última actualización Agosto 2015. UpToDate.
231. Yanovski SZ., Yanovski JA. Long-term Drug Treatment for Obesity: A Systematic and Clinical Review. *JAMA.* 2014; 311(1): 74–86.
232. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: Updated metaanalysis. *BMJ.* 2007; 335:1194-9.
233. Chan EW, He Y, Chui CSL, Wong AYS, Lau WCY, Wong ICK. Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: A metaanalysis of 1- year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. *Obes Rev.* 2013;14:383-92.
234. Smith SR, O’Neil PM, Astrup A, Finer N, Sanchez-Kam M, Fraher K, et al. Early weight loss while on lorcaserin, diet and exercise as a predictor of week 52 weight-loss outcomes. *Obesity (Silver Spring).* 2014; 22:2137-46.
235. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR 2nd, Logue EJ, Drezner MK, Krishnan KR *Obes Res.* 2001;9(9):544.
236. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O’Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo- controlled trial. *Obes Res.* 2002;10(7):633.
237. Astrup A, Rössner S, van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al., NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: A randomised, double-blind, placebocontrolled study. *Lancet.* 2009;374:1606-16.
238. Lean ME, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rössner S, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes.* 2014;38:689-97.
239. Bosch B, Venter I, Stewart RI, Bertram SR. Human chorionic gonadotrophin and weight loss. A double-blind, placebo-controlled trial. *S Afr Med J* 1990; 77:185.



240. Lijesen GK, Theeuwen I, Assendelft WJ, Van Der Wal G. The effect of human chorionic gonadotropin (HCG) in the treatment of obesity by means of the Simeons therapy: a criteria-based meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 1995; 40:237.
241. Caixàs A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: Review of the data to date. *Drug Des Devel Ther*. 2014;18; 8:1419-27.
242. Garber Aj, Abrahamson, MJ, Brazilay Ji, et al. AACE. Comprehensive Diabetes Management Algorithm. *Endocr Pract*. 2013; 19 (2):327-336.
243. NICE Pathways. Obesity overview. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/obesity>.
244. Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack, S, et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 Task Force.. *Endocrine Practice*. 2013;19(2):327-335.
245. Baltasar, A, Formiguera, X, Ruiz de Gordejuela, AG, Martín, M, Masdevall, C, Moreno Esteban, B, y et al. Guía Clínica para el tratamiento de la obesidad severa. Grupo de estudio para el tratamiento de la Obesidad Severa (Gestos). En pág web de la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y nutrición: <http://www.seen.es/docs/nutricion/areas-tematicas/obesidad/guia-obesidad-severa.pdf>. 2010
246. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
247. Guía de Referencia Rápida. Diagnóstico y Tratamiento de enfermedad hepática Grasa No Alcohólica del Adulto. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/719_GPC_enfermedad_hepatica_grasa_no_alcoholica/719GRR.pdf.
248. Idrovo V, Guevara G. Enfermedad hepática grasa no alcohólica: NAFLD. *Columna de hígado. Rev Colomb Gastroenterol*. 2004;19(1): 44-49.
249. Uscanga Dominquez, L., Bielsa Fernández, MV., Huerta Iga, F., Lizardi Cervera, J., Muñoz Espinoza, L., López Tarabay, C., et al. Guías clínica de diagnóstico y tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica. Generalidades. *Rev Gastroenterol Mex*. 2008;73(2): 126.128.
250. LaBrecque D, Zaigham A, Anania F, Ferenci P, Ghafoor Khan A, Goh K-L. et al. Equipo de Revisión Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. Guías mundiales de la WGO HGNA/NASH (versión larga). 2012.



251. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48:S104-12. Sección 6 Hígado. Capítulo 56. Enfermedad hepática grasa no alcohólica. Carmelo García Monzón pág 815-824. EN Montoro MA, García Pagán JC. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la Práctica Clínica. 2ª edición. 2012.
252. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22:24–32.
253. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population. in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387-95.
254. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40:1461-5.
255. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99-S112.
256. Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, et al. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH histology with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology*. 2002; 36: 142-9.
257. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Croce L, Tiribelli C et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study. *Hepatology*. 2007;46:1387- 91.
258. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 2010; 59: 969-974.
259. Papagianni M, Sofogianni A, Tziomalos K. Non-invasive methods for the diagnosis of NAFLD. *World J Hepatol*. 2015; 7(4): 638-648.
260. Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dörr M, Baumeister SE, Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology*. 2009; 50: 1403-1411.
261. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006; 44: 865-873.



262. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological en course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005; 42: 132-138.
263. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(6):524-30.
264. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology.* 2010; 51:679-89.
265. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11 Suppl 1):S74-80.
266. Cotrim HP, Daltro C. Liver: Does bariatric surgery reduce the severity of NAFLD? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7: 11-13.
267. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol.* 2008; 48:S104-12.
268. Salamone F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease: the hepatic trigger of the metabolic syndrome. *J Hepatol.* 2010; 53:1146-7.
269. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol.* 2008; 14:185–192.
270. Caballería L, Pera G, Rodríguez L, Auladell MA, Bernard J, Canut S, et al. Metabolic síndrome and nonalcoholic fatty liver disease in a spanish population: influence of the diagnostic criteria used. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24:1007-1011.
271. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):952-8
272. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 811– 826.
273. García Monzón C. Sección 6 Hígado. Capítulo 56. Enfermedad hepática grasa no alcohólica. pág 815-824. En: Montoro MA, García Pagán JC. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la Práctica Clínica. 2ª edición. 2012.
274. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science.* 2011;332:1519-23.



275. García Monzón, C. Obesidad y esteatohepatitis no alcohólica. 2011 Disponible en: <http://www.hepatoevaluacion.com>.
276. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115:1343-51.
277. Girija Sanal, M. The blind men 'see' the elephant-the many faces of fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(6): 831-844
278. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998; 114: 842-5.
279. Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2011;31: 128-46
280. Diehl AM. Genetic susceptibility to hepatic steatosis. *N Engl J Med*. 2010;362:1142-3.
281. Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(7):409-420.
282. Mulet Pérez, CA. Pérez Lozano, M. Gámez Escalona, M. Mulet Gámez, A. Higea o Panacea en el tratamiento de la hepatopatía grasa no alcohólica. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2013;42(1):80-93
283. Buqué, X. Aspichueta, P. Ochoa, B. Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100 (9): 565-578.
284. Girija Sanal M. The blind men 'see' the elephant-the many faces of fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2008; 14; 14(6): 831-844.
285. Hernaez R. Genetic factors associated with the presence and progression of nonalcoholic fatty liver disease: A narrative review. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(1):32-41.
286. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Bachiller R, Pacheco D. Cardiovascular risk factors and adipocytokines levels after two hypocaloric diets with different fat distribution in obese subjects and rs6923761 gene variant of glucagon-like peptide 1 receptor. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(9):853-9.
287. de Luis DA, Pacheco D, Aller R, Izaola O, Bachiller R. Roles of rs 6923761 gene variant in glucagon-like Peptide 1 receptor on weight, cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in morbid obese patients. *Nutr Hosp*. 2014;1;29(4):889-93 .



288. de Luis DA, Aller R, de la Fuente B, Primo D, Conde R, Izaola O, Sagrado MG. Relation of the rs6923761 Gene Variant in Glucagon-Like Peptide 1 Receptor with Weight, Cardiovascular Risk Factor, and Serum Adipokine Levels in Obese Female Subjects. *J Clin Lab Anal.* 2015;29(2): 100-5.
289. de Luis DA, Izaola O, Aller R, de La Fuente B, Pacheco D. Effects of C358A polymorphism of the endocannabinoid degrading enzyme fatty acid amide hydrolase (FAAH) on weight loss, adipocytokines levels, and insulin resistance after a high polyunsaturated fat diet in obese patients. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(11):965-9.
290. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Fatty acid-binding protein 2 Ala54Thr genotype is associated with insulin resistance and leptin levels changes after a high monounsaturated fat diet in obese non-diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(6):402-6.
291. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Conde R, Eiros Bouza JM. Genetic variation in the beta 3-adrenoreceptor gene (Trp64Arg polymorphism) and its influence on anthropometric parameters and insulin resistance under a high monounsaturated versus a high polyunsaturated fat hypocaloric diet. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(4):303-9.
292. Aller R, De Luis DA, Izaola O, González Sagrado M, Conde R, Pacheco D, Velasco MC, Ovalle HF. Lys656Asn polymorphism of leptin receptor, leptin levels and insulin resistance in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(3):335-41.
293. Aller R, De Luis DA, Pacheco D, Velasco MC, Conde R, Izaola O, González Sagrado M. Influence of G1359A polymorphism of the cannabinoid receptor gene (CNR1) on insulin resistance and adipokines in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp.* 2012;27(5):1637-42.
294. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Castro MJ. (Interaction of -55CT polymorphism of UCP3 gene with Trp64Arg polymorphism of beta3adrenoreceptor gene on insulin resistance in obese patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(5):610-6.
295. Sookoian S, Rosselli MS, Gemma C, et al. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α promoter. *Hepatology.* 2010; 52:1992.
296. Domenici FA, Brochado MJ, Martinelli Ade L, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma2 polymorphisms in nonalcoholic fatty liver disease: a study in Brazilian patients. *Gene.* 2013; 529:326.
297. Lin YC, Chang PF, Chang MH, Ni YH. A common variant in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97:326.



298. Carulli L, Canedi I, Rondinella S, et al. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphism is associated with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis.* 2009; 41:823.
299. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Role of G308 promoter variant of tumor necrosis factor alpha gene on weight loss and metabolic parameters after a high monounsaturated versus a high polyunsaturated fat hypocaloric diets. *Med Clin (Barc).* 2013;7;141(5):189-93.
300. Mensenkamp AR, Van Luyn MJA, Van Goor H, et al. Hepatic lipid accumulation, altered very low density lipoprotein formation and apolipoprotein E deposition in apolipoprotein E3-Leiden transgenic mice. *J Hepatol.* 2000; 33: 189-98.
301. Bernard S, Touzet S, Personne I, et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia.* 2000; 43: 995-9.
302. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1082.
303. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, et al. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010; 52(3):894-903
304. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(4):1209-1217.
305. Huang Y, He S, Li JZ, Seo YK, Osborne TF, Cohen JC, et al. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:7892-7.
306. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008;40:1461-5.
307. Liu Y. L, Reeves H. L, Burt AD, et al. TM6SF2 rs 58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Communications.* 2014;5(4309):1-6.
308. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004;114:147-52.
309. Matsusue K, Haluzik M, Lambert G, Yim SH, Gavrilova O, Ward JM, et al. Liver-specific disruption of PPARgamma in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. *J Clin Invest.* 2003;111:737-47.



310. Lima-Cabello E, García-Mediavilla MV, Miquilena-Colina ME, Vargas-Castrillón J, Lozano-Rodríguez T, Fernández- Bermejo M, et al. Enhanced expression of pro-inflammatory mediators and liver X receptor-regulated lipogenic genes in nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C. *Clin Sci*. 2011;120:239-50.
311. Stephen A. Harrison and Adrian M. Di Bisceglie. Advances in the Understanding and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Drugs* 2003; 63 (22): 2379-2394.
312. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2002; 35: 898-904.
313. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001; 120(5):1183-92.
314. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*. 1997;126(2):137.
315. Marceau P, Iron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:1513–1517.
316. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107:450–455.
317. Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology*. 1998; 115: 997-1001.
318. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002;23:201-29.
319. Kral JG, Lundholm K, Bjorntorp P, Sjostrom L, Schersten T. Hepatic lipid metabolism in severe human obesity. *Metabolism*. 1977 Sep;26(9):1025-31
320. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 2004;114:147-52.
321. Abu-Elheiga L, Brinkley WR, Zhong L, Chirala SS, Woldegiorgis G, Wakil SJ. The subcellular localization of acetyl-CoA carboxylase 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:1444-9.
322. Cummings MH, Watts GF, Umpleby AM, et al. Acute hyperinsulinemia decreases the hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in NIDDM. *Diabetes* 1995;44: 1059-65
323. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, et al. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2002 35: 898-904.



324. Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, et al. Tissue-specific over- expression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98: 7522-7.
325. Solís Herruzo JA, García Ruiz I, Pérez Carreras M, Muñoz Yague MT. Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:844-74.
326. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005;54:117-21.
327. Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut*. 2002;50:585–588.
328. Gonzalez F, Robertson G: CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest*. 2000; 105:1067– 1075.
329. Chalasani N, Gorski J, Asghar M, Asghar A, Foresman B, Hall S, Crabb D. Hepatic cytochrome P450 2 E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003; 37:544–550.
330. Robertson G, Leclercq I, Farrell G: Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress. *Am J Physiol Gastrointest Live Physiol*. 2001;281:G1135–G1139.
331. Sastre J, Pallardó FV, Llopis J, Furukawa T, Viña JR, Viña J. Glutathione depletion by hyperphagia-induced obesity. *Life Sci*. 1989;45(2):183.
332. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr*. 2000;136(6):727.
333. Baskol G, Baskol M, Kocer D. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Biochem*. 2007; 40(11):776.
334. Yu J, Chu ES, Wang R, Wang S, Wu CW, Wong VW, et al. Heme oxygenase-1 protects against steatohepatitis in both cultured hepatocytes and mice. *Gastroenterology*. 2010;138(2):694.
335. Ikura Y, Ohsawa M, Suekane T, Fukushima H, Itabe H, Jomura H, et al. Localization of oxidized phosphatidylcholine in nonalcoholic fatty liver disease: impact on disease progression. *Hepatology*. 2006;43(3):506.
336. Nocito A, Dahm F, Jochum W, Jang JH, Georgiev P, Bader M, et al. Serotonin mediates oxidative stress and mitochondrial toxicity in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2007;133(2):608. Disponible en www.uptodate.com.



337. Hruszkewycz AM: Evidence for mitochondrial DNA damage by lipid peroxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;153:191-197.
338. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med*. 2005;11:183-90.
339. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*. 2006;43 2 Suppl 1:S54-62.
340. Gomez-Hernandez A, Perdomo L, Escribano O, Benito M. Papel del tejido adiposo blanco en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad. *Clin Investig Arterioscl*. 2013;25(1):27-35.
341. Van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*. 2008;48(2):449-57.
342. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1372-9.
343. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010;52:774-88.
344. Han MS, Park SY, Shinzawa K, Kim S, Chung KW, Lee J-H, et al. Lysophosphatidylcholine as a death effector in the lipoapoptosis of hepatocytes. *J Lipid Res*. 2008;49:84-97.
345. Miquilena Colina, MA. García Monzón, C. Obesidad e hígado graso. Obesidad y enfermedad hepática. *GH continuada*. 2011; 10(5): 208-213.
346. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Redil A, Yaman H, Saka M, Deveci M, Bagci S, Gulsen M, Karaeren N, Dagalp K: Serum leptin levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 95:3584-3589, 2000.
347. Asilmaz E, Cohen P, Miyazaki M, Dobrzyn P, Ueki K, Fayzikhodjaeva G, et al. Site and mechanism of leptin action in a rodent form of congenital lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2004;113(3):414.
348. García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol*. 2000;33:716-24.



349. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003;112(1):91.
350. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito T, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002; 8:1288-95.
351. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology.* 2004;40:177-84.
352. Diehl AM. Lessons from animal models of NASH. *Hepatology Res.* 2005;33:138-44.
353. Savvidou S. Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterology.* 2009; 43:765.
354. Hug C, Lodish HF. Diabetes, obesity and acrp30/adiponectin. *Biotechniques* 2002; 33: 654-62.
355. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin?. *Hepatology.* 2004;40:46-54.
356. Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Fagà E, et al. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology.* 2005;42(5):1175. UpToDate.
357. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 1;27(5):412-21.
358. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology.* 2002;35(2):373.
359. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet.* 2001;358(9285):893.
360. Marchesini G, Pagotto U, Bugianesi E, De Iasio R, Manini R, Vanni E, et al. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5674.
361. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB, Cha BS. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2169.



362. Tandler DA. Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Disponible en <http://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/pathogenesis-of-nonalcoholic-fatty-liverdisease?>. Ultima revisión Nov 2015. Ultima actualización mayo 2014.
363. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle A, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*. 1999; 117:1155–1163.
364. Moirand R, Mortaji A, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95– 97.
365. Chitturi S, George J: Interaction of iron, insulin resistance, and nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5:18–25.
366. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani A, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:2448–2455.
367. Ludwig J, Hashimoto E, Porayko M, Moyer T, Baldus W: Hemosiderosis in cirrhosis: a study of 447 native livers. *Gastroenterology*. 1997;112:882–888.
368. Chitturi S, Weltman M, Farrell G, Mc- Donald D, Kench J, Liddle C, et al. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology*. 2002;36:142–149
369. George DK, Goldwurm S, MacDonald G, Cowley L, Walker N, Ward P, Jazwinska E, Powell L: Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology*. 1998; 114:311–318.
370. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl Med* 2002; 346: 1221-1231.
371. Bugianesi E, Manzini P, D’Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, Massarenti P, Piga A, Marchesini G, Rizzetto M: Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*. 2004;39:179–187.
372. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon B, Matteoni C, Boparai N, O’Neill R, McCullough A: Hepatic iron and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 1999;30:847–850.
373. Solga SF, Diehl A: Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol*. 2003;38:681–687.
374. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48(2):206.83.



375. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877.
376. Salaspuro M. Bacteriocolonial pathway for ethanol oxidation: characteristics and implications. *Ann Med*. 1996;28(3):195.
377. Mezey E, Imbembo AL, Potter JJ, Rent KC, Lombardo R, Holt PR. Endogenous ethanol production and hepatic disease following jejunioileal bypass for morbid obesity.. *Am J Clin Nutr*. 1975;28(11):1277.
378. Baraona E, Julkunen R, Tannenbaum L, Lieber CS. Role of intestinal bacterial overgrowth in ethanol production and metabolism in rats. *Gastroenterology*. 1986;90(1):103.
379. Chitturi S, Farrell G: Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 21:27–41, 2001 .
380. Enomoto N, Yamashina S, Kono H, Schemmer P, Rivera CA, Enomoto A, et al. Development of a new, simple rat model of early alcohol-induced liver injury based on sensitization of Kupffer cells. *Hepatology*. 1999;29(6):1680.
381. Pappo I, Bercovier H, Berry EM, Haviv Y, Gallily R, Freund HR. Polymyxin B reduces total parenteral nutrition-associated hepatic steatosis by its antibacterial activity and by blocking deleterious effects of lipopolysaccharide. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1992;16(6):529.
382. Drenick EJ, Fisler J, Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass--prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology*. 1982;82(3):535.
383. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. et al. *Hepatology*. 2003;37(2):343.
384. Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis: mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993; 328: 1828-33.
385. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol*. 2001; 35: 297-306.
386. Nieto N, Friedman SL, Greenwel P, et al. CYP2E1-mediated oxidative stress induces collagen type I expression in rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 1999; 30: 987-96.



387. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, van Goor H, et al. Involvement of reactive oxygen species and nitric oxide radicals activation and proliferation of rat hepatic stellate cells. *Liver* 2001; 21: 1-12
388. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, Conti M, Huet S, Ba N, Buffet C, Bedossa P: High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2001;34:738–744.
389. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science*.1996;274(5290):1185-8.
390. Crespo J, Rivero M, Fábrega E, Cayón A, Amado JA, García-Unzeta MT, Pons-Romero F. Plasma leptin and TNF-alpha levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(7):1604.
391. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, Adams LA, Lindor KD, Jensen MD Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2004;41(6):943.
392. Mavrogiannaki AN. Migdalis IN. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Newer Data. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:450639:1-8.
393. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442–3.
394. Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J Clin Pathol* 2008; 61: 697–706. 15.
395. Reynolds K, He J. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330: 273–9.
396. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003; 37: 1202–19.
397. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their management. *Hepatology*. 2009;49:306–17.
398. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1109.
399. Sheth SG, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. En <http://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es>. Última revisión: Octubre 2015. Última actualización en Junio 12 2015.



400. Ludwig J, Viggiano TR, McGill D., Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Pro.* 1980; 55: 434.
401. Cuadrado A, Crespo J. Hipertransaminasemia en pacientes con negatividad de marcadores virales. *Rev esp enferm dig.* 2004; 96(7): 484-500.
402. Moreno-Sanchez D. Epidemiology and natural history of primary nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:244-54.
403. Ilan Y. Leaky gut and the liver: A role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18:2609-18.
404. Ewing JA. Detecting alcoholism. The cage questionnaire. *JAMA.* 1984; 252 (14): 1905-7.
405. Álvarez Montero S, Gallego Casado P, Latorre de la Cruz C, Bermejo Fernández F. Papel del test AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) para la detección de consumo excesivo de alcohol en Atención Primaria. *Medifam* 2001; 11: 553-5.
406. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 525–540.
407. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *American Family Physician.* 2006; 73(11): 1961-1968.
408. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 386–95.
409. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999; 30: 1356–62.
410. Buzzetti E, Lombardi R, De Luca L, Tsochatzis EA. Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology.* 2015, Article ID 343828, 9 pages.
411. Ferrer Márquez M, Rico Morales MM, Carvia Pousaillè C, Gálvez Miras A, Casado Martín M, Velasco Albendea J. et al. Prevalencia y factores asociados a la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. *Cir Esp.* 2008;84(6):313-7.
412. Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dorr M, Baumeister SE, Volzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology.* 2009; 50: 1403–11.



413. Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology*. 2010; 52: 1156–61.
414. Pantsari MW, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 633– 5.
415. Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2010;16:4784-91.
416. Tomlinson JK., Newsome JW. Systematic review: diagnosis and staging of NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 525–540.
417. Arteaga I, Buezo I, Expósito C, Guillem P, Rodríguez LI, Alumà A, et al. Marcadores no invasivos de fibrosis en el diagnóstico del hígado graso no alcohólico *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(9):503-510.
418. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology*. 2006;6:33.
419. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis*. 2006; 38: 485–9.
420. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004; 14: 635–7.
421. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 123: 745–50.
422. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 189: W320–3.
423. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montoñe L, et al. Review article: The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease-availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:392-400.
424. Wilson SR, Rosen IE, Chin-Sang HB, Arenson AM. Fatty infiltration of the liver -an imaging challenge. *J Can Assoc Radiol*. 1982;33:227-32.



425. Onyekwere CA, Ogbera AO, Samaila AA, Balogun BO, Abdulkareem FB. Nonalcoholic fatty liver disease: Synopsis of current developments. *Niger J Clin Pract.* 2015; 18(6):703-12.
426. Romero FP. Will non-invasive testing replace liver biopsy in the diagnosis and follow-up of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) ? *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101:521-7.
427. López Panqueva, RP. Enfermedad hepática grasa. Aspectos patológicos. *Rev Col Gastroenterol.* 2014;29(1): 82-89.
428. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005; 41:1313–21.
429. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(42):5286-96.
430. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36(5 Suppl 1):S152-60.
431. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990; 11: 74-80.
432. Sanyal AJ. American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:1705-25.
433. Myers RP, Fong A, Shaheen AA. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int.* 2008; 28: 705-712.
434. Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology.* 2000; 32: 477-481.
435. Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleve Clin J Med.* 2004;71:657-64.
436. Mae Diehl Anna, Tetre Brent. National Digestive Diseases Information Clearinghouse (NDDIC), National Institute of Diabetes and Kidney Disease (NIDDK). National Institutes of Health. Department of Health and Human Services of United States. NIH Publication N° 6-4921S Marzo 2006.
437. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003; 37: 1286–92.



438. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008; 48: 792–8.
439. Pearce SG, Thosani NC, Pan JJ. Noninvasive biomarkers for the diagnosis of steatohepatitis and advanced fibrosis in NAFLD. *Biomark Res*. 2013;1:7.
440. Tahan V, Canbakan B, Balci H, et al. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepatogastroenterology*. 2008; 55: 1433–8.
441. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol*. 2007; 42: 573–82. 119.
442. Targher G. Relationship between highsensitivity C-reactive protein levels and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease *J Hepatol*. 2006; 45: 879–81.
443. Hui JM, Farrell GC, Kench JG, George J. High sensitivity C-reactive protein values do not reliably predict the severity of histological changes in NAFLD. *Hepatology*. 2004; 39: 1458–9.
444. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology*. 2007; 46: 582–9. 113.
445. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1931–8.
446. Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs*. 2005;65:2445-61.
447. Sanz-Cameno P, Medina J, García-Buey L, García-Sánchez A, Borque MJ, Martín-Vilchez S, et al. Enhanced intrahepatic inducible nitric oxide synthase expression and nitrotyrosine accumulation in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2002;37:723-9.
448. Bonnefont-Rousselot D, Ratzu V, Giral P, Charlotte F, Beucler I, Poynard T. Blood oxidative stress markers are unreliable markers of hepatic steatosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 91–8. 125.
449. Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 1497–502.



450. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1682–98.
451. Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, et al. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2003; 38: 32–8.
452. Nakashima T, Sumida Y, Furutani M, et al. Elevation of serum thioredoxin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2005; 33: 135–7.
453. Sanyal AJ. Mechanisms of disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:46-53.
454. Tarantino G, Conca P, Coppola A, Vecchione R, Di MG. Serum concentrations of the tissue polypeptide specific antigen in patients suffering from non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37: 48–53.
455. Solga SF, Alkhuraishe A, Cope K, et al. Breath biomarkers and non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Biomarkers*. 2006;11(2):174–183.
456. Bernal-Reyes R. Hígado graso no alcohólico *Revista de Gastroenterología de México*. 2011;1(76):156-158.
457. Park GJ, Wiserman E, George J, Katelaris PH, Seow F, Fung C, et al. Non-invasive estimation of liver fibrosis in Non-alcoholic fatty liver disease using the (13) C-caffeine breath test. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(9):1411-6.
458. Sookoian S, Castaño GO, Scian R, Mallardi P, Fernández Gianotti T, Burgueño A, et al. Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and the risk of nonalcoholic fatty liver disease and histological disease severity. *Hepatology*. 2015; 61(2):515–525.
459. Wong VW-S, Verginil J, Wong GL-H, Foucher J, Chan HL-Y, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2): 454–462.
460. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2008;48(2):442–448.
461. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montromone L, et al. Review article: The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease-availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:392-400.



462. Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J, Kriener S, Sadet D, Herrmann E, et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Eur J Radiol.* 2012;81:e325-31.
463. Zamora Ramírez RE, Mejuto García A. Hígado graso o esteatosis hepática. *Fisterra.com Atención Primaria en la Red. Guías Clínicas.* Última revisión 08/09/2011. En <http://fisterra.com/publicaciones.saludcastillayleon.es/guias-clinicas/higado-graso-esteatosis-hepatica>.
464. Sheth SG, Chopra S. Natural history and management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. En <http://uptodate.com/publicaciones.saludcastillayleon.es>. Última revisión: diciembre 2015. Última actualización en agosto 2015.
465. Patel AA, Torres DM, Harrison SA. Effect of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:970-4.
466. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol.* 1991;12: 224-9 .
467. Suzuki A, Lindor K, Saver JS, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatology.* 2005;43:1060-6.
468. Tilg H, Moschen A. Weight loss: Cornerstone in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2010;56:159-67.
469. Cotler SJ, Vitello JM, Guzman G, Testa G, Benedetti E, Layden TJ. Hepatic decompensation after gastric bypass surgery for severe obesity. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1563-8.
470. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Effect of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients *Nutr Hosp.* 2010;25(5):730-735.
471. Aller R, de Luis DA, Izaola, de la Fuente B, Bachiller R. Effect of a high monounsaturated vs high polyunsaturated fat hypocaloric diets in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18: 1041-1047.
472. Bozzetto L, Prinster A, Annuzzi G, Costagliola L, Mangione A, Vitelli A, et al. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2012;35:1429-35.
473. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr.* 2006;25:816-23.



474. Caballería LI, Saló J, Berzigotti A, Planas R, Vila Carme, Huertas C, et al. Hígado graso no alcohólico. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37 (6):372-383.
475. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem*. 2007;18:184-95.
476. Gaby AR. Adverse effects of dietary fructose. *Altern Med Rev*. 2005;10:294-306.
477. Vos MB, Lavine JE. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;57:2525-31.
478. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB, NASH CRN Research Group. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106: 460-8.78.
479. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;57: 157-66.
480. Cobo Martin M, Fernandez Gil P, Crespo J. Treatment of fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:229-38.
481. Kaser S, Ebenbichler CF, Tilg H. Pharmacological and non-pharmacological treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Pract*. 2010;64:968-83.
482. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*. 2009;50(4):1105–1112.
483. Ozturk ZA, Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2014;6:199-206.
484. Duseja A, Das A, Dhiman RK, Chawla YK, Thumburu KT, Bhadada S, et al. Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions. *Ann Hepatol*. 2007;6:222-6.
485. Shyangdan D, Clar C, Ghouri N, Henderson R, Gurung T, Preiss D, et al. Insulin sensitizers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2011;15:1-110.



486. Ryan MW, Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA. Serum amyloid A and C-reactive protein diminish after treatment of NASH with rosiglitazone (abstract). *Gastroenterology*. 2003;124^a.
487. Herrero Roa J, Mediavilla Bravo JJ, Rodríguez Calderón C, Galindo Jimeno M, Gamarra Ortiz J, Jorge Bravo T, et al. Tratamiento farmacológico I. Fármacos antihiperglucemiantes no insulínicos. Capítulo 5. En Consenso de las Sociedades Científicas de Castilla y León sobre manejo en Atención Primaria de diabetes tipo 2. Editorial Plaza Digital, SL. 2013: 63.
488. Gastaldelli A, Harrison SA, Belfort-Aguilar R, Hardies LJ, Balas B, Schenker S, Cusi K. Importance of changes in adipose tissue insulin resistance to histological response during thiazolidinedione treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2009;50(4):1087.
489. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguilar R, Hardies J, Balas B, Schenker S, Cusi K. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(6):769.
490. Leclercq IA, Lebrun VA, Stärkel P, Horsmans YJ. Intrahepatic insulin resistance in a murine model of steatohepatitis: effect of PPARgamma agonist pioglitazone. *Lab Invest*. 2007;87(1):56.
491. Luo R, Luo R, Li X, Jiang R, Gao X, Lu Z, Hua W. Serum concentrations of resistin and adiponectin and their relationship to insulin resistance in subjects with impaired glucose tolerance. *J Int Med Res*. 2012;40:621-30.
492. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37:1202-19.
493. Miccoli R, Bianchi C, Penno G, Del Prato S. Insulin resistance and lipid disorders. *Future lipidology*. 2008;3(6):651-64.
494. Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2012;32:22-9.
495. Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: Diagnosis and treatment of Nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008(5):503-22.
496. Mahady SE, George J. Management of nonalcoholic steatohepatitis: An evidence-based approach. *Clin Liver Dis*. 2012;16:631-45.
497. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*. 2000;136(6):734.



498. Mouzaki M, Allard J. Non-alcoholic steatohepatitis: The therapeutic challenge of a global epidemic. *Ann Gastroenterol.* 2012;25:207-17.
499. Sookoian S, Gianotti TF, Rosselli MS, Burgueño AL, Castaño GO, Pirola CJ. Liver transcriptional profile of atherosclerosis-related genes in human nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2011;218:378-85.
500. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. *Hepatology.* 2004;39:770-8.92.
501. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011;54:1011-9.
502. Schwenger KJP, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(7): 1712-1723.
503. Inoue K, Kodama T, Daida H. Pentraxin 3: A novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *Int J Vasc Med.* 2012;2012:657025.doi. 10.1155/2012/657025.
504. Cobo Martin M, Fernandez Gil P, Crespo J. Treatment of fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:229-38.
505. Zain SM, Mohamed R, Mahadeva S, Cheah PL, Rampal S, Basu RC, et al. A multi-ethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hum Genet.* 2012;131:1145-52.
506. Parnell JA, Raman M, Rioux KP, Reimer RA. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of nonalcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int.* 2012; 32: 701-711.
507. Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, Danse E, Delzenne NM. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59: 723-726.
508. Yan-Yan Ma, Lin Li, Chao-Hui Yu, Zhe Shen, Li-Hua Chen, You-Ming Li Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis *World J Gastroenterol.* 2013; 19(40): 6911-6918.
509. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, De La Fuente B, Gonzalez J. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011; 15: 1090-1095.



510. Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, Laine F, Quentin V, David V, et al. Venesection therapy of insulin resistance-associated hepatic iron overload. *J Hepatol.* 2001;35:344-9.
511. Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, Unalp-Arida A, Donohue M, McCullough AJ, Schwimmer JB. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol.* 2012;57(2):384.
512. Solís Herruzo JA, Solís Muñoz P. Melatonin and oxidative stress. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101:453-9.
513. Adorini L, Pruzanski M, Shapiro D. Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Discov Today.* 2012;17:988-97.
514. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012;56:944-51.71
515. Bray, GA. Obesity in adults: Etiology and natural history. Revisión de la literatura Jul 2016. Actualizado por última vez: mar 09 2015. En UpToDate. <http://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/obesity-in-adults-etiology-and-naturalhistory?source=preview&search=obesidad&language=en-US&anchor=H9&selectedTitle=9~150#H9>
516. Kim W, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC: Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology* 2008; 47(4):1363-1370
517. Tejos R, Padilla O, Pizarro M, Solís N, Arab JP, Margozzini P, et al. Niveles séricos de alanino-aminotransferasa en población chilena: Análisis de los resultados de la encuesta nacional de salud 2009-2010. *Rev Med Chile* 2013; 141: 909-916.
518. Zhengtao Liu¹, Shuping Que, Jing Xu¹, Tao Peng. Alanine Aminotransferase-Old Biomarker and New Concept: A Review. *Int. J. Med. Sci.* 2014, Vol. 11.
519. Pan J-J, Qu H-Q, Rentfro A, McCormick JB, Fisher-Hoch SP, Fallon MB: Prevalence of metabolic syndrome and risks of abnormal serum alanine aminotransferase in Hispanics: a population-based study. *PloS one* 2011; 6(6e):21515.
520. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2002; 287(3):356-359.
521. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Canadian medical association journal* 2005;172(3):367-379.



522. Mathiesen U, Franzen L, Frydén A, Foberg U, Bodemar G: The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1999; 34(1):85-91.
523. Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The Prevalence and Predictors of Elevated Serum Aminotransferase Activity in the United States in 1999–2002. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:76–82.
524. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the Association of Overweight with Elevated Serum Alanine Aminotransferase Activity in the United States. *Gastroenterology.* 2003; 124:71–79.
525. Lorenzo C, Hanley A, Rewers M, Haffner S: The association of alanine aminotransferase within the normal and mildly elevated range with lipoproteins and apolipoproteins: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetologia.* 2013; 56(4):746-757.
526. Arancibia G, García H, Jaime F, Bancalari R, Harris PR. Marcadores de síndrome metabólico como predictores de elevación de alanino aminotransferasa en niños. *Rev Med Chile.* 2012; 140: 896-901.
527. Di Bonito P, Sanguigno E, Di Fraia T, Forziato C, Boccia G, Saitta F, et al. Association of elevated serum alanine aminotransferase with metabolic factors in obese children: sex-related analysis. *Metabolism* 2009; 58: 368-72.
528. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35:373–379.
529. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, Cassader M, David E, Cavallo-Perin P, Rizzetto M. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35: 367–372
530. Poustchi H, George J, Esmaili S, Esna-Ashari F, Ardalan G, Sepanlou SG, Alavian SM: Gender differences in healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels in adolescence. *PloS one* 2011; 6(6e):21178.
531. Pendino GM, Marino A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo MT, Amante A, Bruno S, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: A population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005; 41 (5): 1151-1159.
532. Gunji T, Matsushashi N, Sato H, Iijima K, Fujibayashi K, Okumura M, et al. Risk factors for serum alanine aminotransferase elevation: A cross-sectional study of healthy adult males in Tokyo, Japan. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42(12):882-887.



533. Piton A, Poynard, T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, Sansonetti N, Opolon P. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27(5):1213-1219.
534. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. In: *Seminars in liver disease*: 2001; 2001: 15-22.
535. Wickramasinghe S, Corridan B, Izaguirre J, Hasan R, Marjot D. Ethnic differences in the biological consequences of alcohol abuse: a comparison between south Asian and European males. *Alcohol and alcoholism* 1995; 30(5):675-680.
536. Abd El-Kader SM, Saiem Al-Dahr MH. Impact of weight reduction program on serum alanine aminotransferase activity and immunologic response in obese hepatitis B patients. *Afri Health Sci*. 2016; 16(1): 128-134. <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v16i1.17>
537. Ruhl CE, Everhart JE: Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005; 3(12):1260-1268.
538. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137:1-10.
539. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients With Diabetes and NAFLD:m Guidelines for Referral in NAFLD. *Diabetes Care*. 2015 Jul;38(7):1347-55. 174.
540. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Liu Z, Hu Y, Yang X, Tan A, Gao Y, Qin X, Liang Y, Mo Z, Peng T. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States: Combinative analysis of factors influence serum alanine aminotransferase activity in adult male population from southern China. *Clinical biochemistry Am J Gastroenterol*. 2003 May; 98(5):960-7. 2012;45(18):1683-1688.
541. Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH, Yueh SK. Prevalence and etiology of elevated serum alanine aminotransferase level in an adult population in Taiwan. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2007; 22(9):1482-1489. Liu C-M, Tung T-H.
542. Liu J-H, Chen V, Lin C-H, Hsu C-T, Chou P. A community-based epidemiological study of elevated serum alanine aminotransferase levels in Kinmen, Taiwan. *World J Gastroenterol* 2005; 11(11):1616-1622.



543. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003 Apr; 37(4):909-16.
544. Burns DL. Pazirandeh S. Overview of water-soluble vitamins. Revisado enero 2017. Actualizado: Enero 05, 2017. UpToDate. <https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/overview-of-water-soluble-vitamins> ?
545. Pérez Carreras M, Castellano G. Hígado y alcohol. 2010. Capítulo 55. Pág 799-814 http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudaspracticas/55_Higado_y_alcohol.pdf.
546. Shimon I, Almog S, Vered Z, Seligmann H, Shefi M, Peleg E, Rosenthal T, Motro M, Halkin H, Ezra D. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med*. 1995; 98(5):485.
547. Seligmann H, Halkin H, Rauchfleisch S, Kaufmann N, Motro M, Vered Z, Ezra D. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study. *Am J Med*. 1991; 91(2):151. 27.
548. Teigen LM, Twernbold DD, Miller WL. Prevalence of thiamine deficiency in a stable heart failure outpatient cohort on standard loop diuretic therapy. *Clin Nutr* 2016; 35:1323.
549. Oliveras López MJ, Nieto Guindo P, Agudo Aponte E, Martínez Martínez F, López García de la Serrana H, López Martínez MC. Evaluación nutricional de una población universitaria. *Nutr Hosp*. 2006; 21(2):179-83.
550. Moreno Franco B. León Latre M. Andrés Esteban EM. Ordovás JM. Casasnovas JA. Peñalvo JL. Soluble and insoluble dietary fibre intake and risk factors for metabolic syndrome and cardiovascular disease in middle-aged adults: the AWHS cohort. *Nutr Hosp*. 2014; 30:1279-1288.
551. Colditz GA. Healthy diet in adults. Revisado: Enero 2017. Actualizado Junio 15, 2016. UpToDate.
552. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006; 55(6):1537-45.
553. Petto J, Santos ACN, Motta MT, Teixeira Filho RS, Santo DGCE, José , et al. Adiponectin: characterization, metabolic and cardiovascular action. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015; 28(5):424-432.
554. Havel, PJ. Update on Adipocyte Hormones: Regulation of Energy Balance and Carbohydrate/Lipid Metabolism. *Diabetes*, 2004; 53: S143-S151.



555. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, Corominola H, Johnson D, Hammond CD, et al. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res*, 2000 1: 81-88.
556. Barrios V, Gómez-Huelgas R, Rodríguez R, de Pablos-Velasco P. Adiponectina, un factor de riesgo cardiovascular emergente. Estudio reference. *Revista española de cardiología*. 2008; 61(11):1159-67.
557. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev. Immunol.*2011; 11(2):85–97.
558. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med*. 2001; 7: 941-946.
559. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011; 17(23):2801.
560. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Preand post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J*. 2002; 367: 677-685.
561. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al., Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114: 1752–1761.
562. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 285: E527-E533.
563. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interlekin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulinresistant subjects. *J Biol Chem*. 2003; 278: 45777-45784.
564. Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Zurakowski A. Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity. *Metabolism*. 2004; 53: 1268-1273.
565. Ramírez Alvarado M. ^a M. y Sánchez Roitzya C. El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutr Hosp*. 2012; 27(6):1751-1757.
566. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan I, Donnini D, et al, Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of endocrinology*. 2005; 152(1):113-8.



567. Marketou ME, Zacharis EA, Nikitovic D, Ganotakis ES, Parthenakis FI, Maliaraki N, et al. Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subjects. *Angiology*. 2006; 57: 211-218.
568. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Metabolism*. 2015; Jan; 64(1):60-78.
569. Simón E, Del Barrio A, Editors. *Leptina y obesidad*. Anales del sistema sanitario de navarra; 2009.
570. Yagmur E, Trautwein C, Gressner AM, Tacke F. Resistin serum levels are associated with insulin resistance, disease severity, clinical complications, and prognosis in patients with chronic liver diseases. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101(6):1244-52.
571. Pagano C, Soardo G, Pilon C, Milocco C, Basan I, Milan G, et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(3):1081-6.
572. Nogueiras R, González CR, Mendieta-Zerón H, Lage R, Diéguez C. Resistina: una nueva hormona expresada en el tejido adiposo. *Rev Esp Obes*. 2005; 3(4):194-211.
573. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ntali G, Esposito A, Burska A, et al. Serum resistin and hepatic fat content in nondiabetic individuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(12):5122-5.
574. Cho YK, Lee WY, Oh SY, Park JH, Kim HJ, Park DI, et al. Factors affecting the serum levels of adipokines in Korean male patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepato-gastroenterology*. 2006; 54(77):1512-6.
575. Dong MH, Bettencourt R, Brenner DA, Barrett-Connor E, Loomba R. Serum levels of alanine aminotransferase decrease with age in longitudinal analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 10(3):285-290.
576. Dong MH, Bettencourt R, Barrett-Connor E, Loomba R: Alanine aminotransferase decreases with age: the Rancho Bernardo Study. *PloS one*. 2010; 5(12e):14254.
577. Elinav E, Ben-Dov IZ, Ackerman E, Kiderman A, Glikberg F, Shapira Y, et al. Correlation between serum alanine aminotransferase activity and age: an inverted U curve pattern. *The American Journal of Gastroenterology*. 2005; 100(10):2201-2204.
578. Gagliano N, Grizzi F, Annoni G. Mechanisms of aging and liver functions. *Dig Dis*. 2007; 25:118– 123. 25.



579. Gagliano N, Arosio B, Grizzi F, et al. Reduced collagenolytic activity of metalloproteinases and development of liver fibrosis in the aging rat. *Mech Ageing Dev.* 2002; 123:413–425.
580. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY* 2005; 42:473-480.
581. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated Serum Alanine Aminotransferase Activity and Calculated Risk of Coronary Heart Disease in the United States. *HEPATOLOGY*, Vol. 43, No. 5, 2006.



IX.- ÍNDICE DE TABLAS



Universidad de Valladolid





IX.- ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de obesidad en la población española por grupos de edad y sexo.

Tabla 2. Definición y clasificación de la HTA en consulta (mmhg) según las sociedades europeas de HTA y cardiología 2013.

Tabla 3. Decisiones terapéuticas para cada categoría de PA.

Tabla 4. Cambios en el estilo de vida y efecto sobre la presión arterial.

Tabla 5. Prevalencia mundial de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa.

Tabla 6. Prevalencia de diabetes mellitus y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Tabla 7. Prevalencia de diabetes. Distribución por sexo y grupos de edad (en %).

Tabla 8. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según distintos organismos.

Tabla 9. Definición del síndrome metabólico según International Diabetes Federation, National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association.

Tabla 10. Características de los principales antidiabéticos orales.

Tabla 11. Tratamientos hipoglucemiantes: efecto sobre el peso y el control metabólico.

Tabla 12. Tasa de remisión de DM tipo 2 en función de la técnica quirúrgica.

Tabla 4. Clasificación etiopatogénica de las dislipemias.

Tabla 14. Prevalencia de dislipemia según índice de masa corporal.

Tabla 15. Estrategias de intervención en función del riesgo cardiovascular total y los niveles de LDL.

Tabla 16. Población fumadora habitual en porcentajes desde la edad de 15 años.

Tabla 17. Asociación del consumo de tabaco a diversas patologías.

Tabla 18. Riesgo relativo de comorbilidades asociadas a la obesidad.

Tabla 19. Comorbilidades mayores y menores de la obesidad.

Tabla 20. Tipos de métodos de valoración de la ingesta.

Tabla 21. Ventajas y limitaciones de los diferentes modelos de encuestas dietéticas.

Tabla 22. Composición de alimentos.



Tabla 23. Porcentaje según sexos de los compartimentos corporales y causas del aumento o disminución.

Tabla 24. Definición de obesidad para adultos.

Tabla 25. Recomendaciones de puntos de corte para la circunferencia abdominal según la población.

Tabla 26. Niveles de riesgo según la circunferencia de abdominal.

Tabla 27. Riesgo relativo de presentar comorbilidades mayores según el IMC.

Tabla 28. Fármacos antidepresivos y antiepilépticos relacionados con el peso corporal.

Tabla 29. Criterios de selección para la cirugía bariátrica.

Tabla 30. Prevalencias estimadas de hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica según la población.

Tabla 31. Mortalidad de hígado graso no alcohólico/esteatosis no alcohólica.

Tabla 32. Factores epidemiológicos relacionados con EHGNA.

Tabla 33. Factores de riesgo asociados con la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Tabla 34. Evaluación diagnóstica de EHGNA.

Tabla 35. Tipos de consumidores.

Tabla 36. Cuestionario CAGE.

Tabla 37. Test AUDIT.

Tabla 38. Graduación. Sistema de puntuación histológica de la red de investigación clínica sobre enfermedad hepática no alcohólica.

Tabla 39. Estatificación. Sistema de puntuación histológica de la red de investigación clínica sobre enfermedad hepática no alcohólica.

Tabla 40. Clasificación semicuantitativa modificada de Brunt.

Tabla 41. Tests y puntuaciones no invasivos para el diagnóstico de enfermedad hepática no alcohólica, hígado graso no alcohólico y/o fibrosis en pacientes con EHGNA.

Tabla 42. Algoritmo de tratamiento de HGNA.

Tabla 43. Tratamiento de las principales dianas terapéuticas en la EHGNA.

Tabla 44. Valores de referencia, técnica e instrumentación del metabolismo hepático.



Tabla 45. Unidad y técnica e instrumentación de las variables demográficas.

Tabla 46. Unidad, técnica/instrumentación de las variables antropométricas.

Tabla 47. Clasificación de obesidad.

Tabla 48. Unidad y técnica/instrumentación de las variables de la impedanciometría.

Tabla 49. Unidad y técnica/instrumentación de las variables clínicas.

Tabla 50. Definición y clasificación de la hipertensión arterial en consulta, según las sociedades europea de HTA y cardiología del 2013.

Tabla 51. Tipo de consumidores según gramos de alcohol/día.

Tabla 52. Valores de referencia, unidad y técnica/instrumentación de las variables de la bioquímica general.

Tabla 53. Unidad, técnica/instrumentación y valores de referencia del metabolismo de los lípidos.

Tabla 54. Unidad, técnica/instrumentación y valores de referencia de las variables del metabolismo glucosa.

Tabla 55. Unidad, técnica/instrumentación y rango analítico de las variables de adipocitoquinas.

Tabla 56. Categoría y definición de las variables del síndrome metabólico.

Tabla 57. Macro y micronutrientes incluidos en el estudio nutricional.

Tabla 58. Resultados bioquímicos del metabolismo hepático.

Tabla 59. Variables antropométricas.

Tabla 60. Clasificación de la obesidad según la sociedad española para el estudio de la obesidad.

Tabla 61. Valores globales de la impedanciometría.

Tabla 62. Tensión arterial.

Tabla 63. Hábito tabáquico.

Tabla 64. Hábito alcohólico.

Tabla 65. Resultados globales de los parámetros bioquímicos.

Tabla 66. Resultados globales del metabolismo de los lípidos.

Tabla 67. Resultados globales del metabolismo de la glucosa.



- Tabla 68.** Los resultados globales de las adipocitoquinas y citoquinas.
- Tabla 69.** Alteración de la circunferencia abdominal.
- Tabla 70.** Alteración de la glucemia.
- Tabla 71.** Hipertrigliceremia.
- Tabla 72.** Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad disminuido.
- Tabla 73.** Grados de la presión arterial.
- Tabla 74.** Hipertensión arterial.
- Tabla 75.** Resumen de cumplimiento de criterios del síndrome metabólico.
- Tabla 76.** Encuesta nutricional. Macronutrientes.
- Tabla 77.** Ingesta e incumplimiento global de minerales.
- Tabla 78.** Ingesta e incumplimiento global de vitaminas.
- Tabla 79.** Ingesta e incumplimiento global de ácidos grasos.
- Tabla 80.** Resultados bioquímicos del metabolismo hepático por edad.
- Tabla 81.** Variables antropométricas por grupos de edad.
- Tabla 82.** Resultados de impedanciometría por grupos de edad.
- Tabla 83.** Variables clínicas por diferencias de edad.
- Tabla 84.** Bioquímica general en relación con la edad.
- Tabla 85.** Perfil lipídico por edad.
- Tabla 86.** Metabolismo de la glucosa por diferencias de edad.
- Tabla 87.** Adipocitoquinas y citoquinas por edad.
- Tabla 88.** Síndrome metabólico.
- Tabla 89.** Grado de incumplimiento de la ingesta diaria de macronutrientes recomendada por edad.
- Tabla 90.** Grado de incumplimiento de las recomendaciones diaria de la ingesta (rdi) de minerales por edad.
- Tabla 91.** Grado de incumplimiento de las recomendaciones diarias de la ingesta de vitaminas por edad.
- Tabla 92.** Grado de incumplimiento según la ADA de ingesta de ácidos grasos por edad.



Tabla 93. Resultados bioquímicos del metabolismo hepático por sexo.

Tabla 94. Variables antropométricos por sexo.

Tabla 95. Resultados de la impedanciometría por sexo.

Tabla 96. Variables clínicas por sexo.

Tabla 97. Bioquímica general por sexo.

Tabla 98. Perfil lipídico por sexo.

Tabla 99. Metabolismo de la glucosa por sexo.

Tabla 100. Adipocitoquinas y citoquinas por sexo.

Tabla 101. Síndrome metabólico por sexo.

Tabla 102. Grado de incumplimiento de las recomendaciones diarias de ingesta de macronutrientes por sexo.

Tabla 103. Grado de incumplimiento de las recomendaciones diarias de la ingesta de minerales por sexo.

Tabla 104. Grado de incumplimiento de las recomendaciones diarias de la ingesta de vitaminas por sexo.

Tabla 105. Grado de incumplimiento de ácidos grasos por sexo según la American Diabetes Association.

Tabla 106. Resultados bioquímicos del metabolismo hepático por alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 107. Edad y sexo por alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 108. Variables antropométricos por alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 109. Variables de impedanciometría por alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 110. Variables clínicas por alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 111. Bioquímica general por alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 112. Perfil lipídico por alanina aminotransferasa/ transaminasa glutámico pirúvica.



Tabla 113. Metabolismo de la glucosa por alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 114. Adipocitoquinas por alanina aminotransferasa/ transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 115. Síndrome metabólico por alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 116. Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de macronutrientes por alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 117. Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de minerales por alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 118. Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de vitaminas por alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 119. Grado de incumplimiento de recomendaciones diarias de ingesta de ácidos grasos según la American Diabetes Association por alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 120. Correlaciones de distintas variables con la alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica

Tabla 121. Resultados bioquímicos del metabolismo hepático por síndrome metabólico.

Tabla 122. Edad y sexo por síndrome metabólico.

Tabla 123. Variables antropométricos por síndrome metabólico.

Tabla 124. Resultados de la impedanciometría por síndrome metabólico.

Tabla 125. Variables clínicas por síndrome metabólico.

Tabla 126. Bioquímica general por síndrome metabólico.

Tabla 127. Perfil lipídico por síndrome metabólico.

Tabla 128. Metabolismo de la glucosa por síndrome metabólico.

Tabla 129. Adipocitoquinas por síndrome metabólico.

Tabla 130. Criterios de síndrome metabólico según el diagnóstico de síndrome metabólico



Tabla 131. Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de macronutrientes por síndrome metabólico.

Tabla 132. Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de minerales por síndrome metabólico.

Tabla 133. Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de vitaminas por síndrome metabólico.

Tabla 134. Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de ácidos grasos según american diabetes association (ada) por síndrome metabólico.

Tabla 135. Modelo 1. Síndrome metabólico.

Tabla 136. Modelo 2. Hipertensión arterial-Síndrome metabólico.

Tabla 137. Modelo 3. Glucemia-Síndrome metabólico.

Tabla 138. Modelo 4. Triglicéridos-Síndrome metabólico.

Tabla 139. Modelo 5. Colesterol de lipoproteínas de alta densidad-síndrome metabólico.

Tabla 140. Resultados bioquímicos del metabolismo hepático por consumo de alcohol.

Tabla 141. Edad y sexo por consumo de alcohol.

Tabla 142. Variables antropométricos por consumo de alcohol.

Tabla 143. Resultados de la impedanciometría por consumo de alcohol.

Tabla 144. Variables clínicas por consumo de alcohol.

Tabla 145. Bioquímica general por consumo de alcohol.

Tabla 146. Perfil lipídico por consumo de alcohol.

Tabla 147. Metabolismo de la glucosa por consumo de alcohol.

Tabla 148. Adipocitoquinas por consumo de alcohol.

Tabla 149. Criterios de síndrome metabólico por consumo de alcohol.

Tabla 150. Grado de incumplimiento de las recomendaciones de ingesta diaria de macronutrientes por consumo alcohólico.

Tabla 151. Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de minerales por consumo de alcohol.

Tabla 152. Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de vitaminas por consumo de alcohol.



Tabla 154. Grado de incumplimiento de ingesta diaria recomendada de ácidos grasos de la american diabetes association por consumo de alcohol.

Tabla 155. Regresión logística con la variable $ALT/GPT > p75$.



X.- INDICE DE FIGURAS



Universidad de Valladolid





X.- INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia estimada de la obesidad ($IMC \geq 30$) en individuos de sexo masculino con edades de 15+ (2010).

Figura 2. Prevalencia estimada de la obesidad ($imc \geq 30$) en individuos de sexo femenino con edades de 15+ (2010).

Figura 3. Porcentaje de población de 15 años o más cuyo índice de masa corporal es superior a 30 (población obesa), mayo 2005. Países de la OECD más República Checa, Hungría, Polonia, Eslovaquia y México.

Figura 4. Tabla del sistema Score: riesgo a 10 años de ECV mortal en poblaciones con bajo riesgo cardiovascular basado en los siguientes factores: edad, sexo, tabaquismo, presión sistólica y colesterol total.

Figura 5. Dieta propuesta para el síndrome metabólico.

Figura 6. Fisiopatología cardiovascular del tabaquismo.

Figura 7. Efectos de la exposición del humo del cigarrillo en niños y adultos.

Figura 8. Comorbilidades asociadas a la obesidad.

Figura 9. Modelos de obesidad.

Figura 10. Posición de la cinta métrica para medir la circunferencia abdominal en adultos.

Figura 11. Balance energético.

Figura 12. Pirámide del tratamiento de la obesidad.

Figura 13. Flujograma tratamiento obesidad.

Figura 14. Componentes del gasto energético.

Figura 15. Pirámide de actividad física.

Figura 16. Circuito asistencial del paciente con obesidad severa.

Figura 17. Teorías de la etiopatogenia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Figura 18. Teoría del “doble impacto”.



Figura 20. Esquema del modelo patogénico de la lipotoxicidad en la esteatohepatitis.

Figura 21. Algoritmo para indicación de biopsia hepática en pacientes en los que se sospecha hígado graso no alcohólico.

Figura 22. Biopsia hepática.

Figura 23. Algoritmo diagnóstico en atención primaria.

Figura 24. Resultados bioquímicos del metabolismo hepático.

Figura 25. Edad (años): Histograma de frecuencias.

Figura 26. Variables antropométricas: Histogramas de frecuencias

Figura 27. Clasificación de la obesidad según la sociedad española para el estudio de la obesidad 2007.

Figura 28. Valores globales de la impedanciometría.

Figura 29. Tensión arterial.

Figura 30. Hábito tabáquico.

Figura 31. Hábito alcohólico.

Figura 32. Resultados globales de los parámetros bioquímicos.

Figura 33. Resultados globales del metabolismo de los lípidos.

Figura 34. Resultados globales del metabolismo de la glucosa.

Figura 35. Los resultados globales de las adipocitoquinas y citoquinas.

Figura 36. Grados de la presión arterial.

Figura 37. Encuesta nutricional. Macronutrientes. Histograma de frecuencias.

Figura 38. Resultado de transaminasa glutámico-pirúvica/alanina aminotransferasa por edad.

Figura 39. Resultado de alanina aminotransferasa/ transaminasa glutámico-pirúvica relacionados con el sexo.

Figura 40. Curva ROC de la probabilidad pronosticada con el Modelo.



XI.- ABREVIATURAS



Universidad de Valladolid





XI.- ABREVIATURAS

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACC	American College of Cardiology
ACG	American College of Gastroenterology
ACT	Agua corporal total
ADA	American Diabetes Association
Adipo R1	Receptor de adiponectina 1
Adipo R2	Receptor de adiponectina 2
AEM	Asociación Europea del medicamento
AGA	American Gastroenterological Association
AIB	Impedancia bioeléctrica
AIC	Agua intracelular
AIT	Accidente isquémico transitorio
AEC	Agua extracelular
AG	Ácidos grasos
AGL	Ácidos grasos libres
AGNE	Ácidos grasos no esterificados
AHA	American Heart Association
AHEAD	Action for Health in Diabetes
ALT/GPT	Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica
AMPK	Proteína quinasa activada por adenosín monofosfato
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ARA II	Antagonista de los receptores de angiotensina II
ARFI	Fuerza de radiación acústica de impulsos
AST /GOT	Aspartato aminotransferasa/transaminasa glutámico-oxalacética
ATP	Adenosín trifosfato
AUDIT	Prueba de identificación de trastornos del consumo de alcohol
CAGE	Evaluación General del Alcoholismo Crónico
CA	Circunferencia abdominal
CEH	Células estrelladas hepáticas
CIT	Citocromo
ChREBP	Proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos
CK-18	Citoqueratina-18
COR	Contrave Obesity Research
CURVA ROC	Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor



DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DE o DS	Desviación estándar
DEXA	Absorciometría de energía dual de rayos X, dual energy X-ray absorptiometry
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EAS	Sociedad Europea de Aterosclerosis
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EHA	Esteatohepatitis alcohólica
EHGNA	Enfermedad del hígado graso no alcohólico. NAFLD por sus siglas en inglés
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica. NASH por sus siglas en inglés
ECG	Electrocardiograma
ECV	Evento Cardiovascular
EMA	European Medicines Agency
ENS	Encuesta Nacional de Salud
ES	Esteatosis simple
ESC	European Cardiovascular Societies
ESH	European Society of Hypertension
ERC	Enfermedad renal crónica
ERM	Espectroscopia por resonancia magnética de protones
FESNAD	Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética
FDA	Food and Drug Administration
FIB-4	Test Fibrosis-4
FR	Factor de riesgo.
FXR	Agonistas de los receptores farnesoide X
GBA	Glucosa basal alterada
GCT	Grasa corporal total
Gestos	Grupo de estudio para el tratamiento de la Obesidad Severa
GGT	Transaminasa gamma-glutamyl-transpeptidasa
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
gr	gramos
H	Hombres
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HCG	Gonadotropina coriónica humana



HDL-colesterol	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad
HGNA o EH	Esteatosis hepática
HOMA-IR	Modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina
HTA	Hipertensión arterial
HTGC	Triglicéridos hepáticos
HURH	Hospital Universitario Rio Ortega
IASO	Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad
IC	Índice de confianza
ICC	Índice cintura-cadera
IDF	International Diabetes Federation
IDL	Lipoproteína de densidad intermedia
IECA	Enzima convertidora de angiotensina
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IHG	Índice de hígado graso. FLI en inglés
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de masa corporal
IOTF	International Obesity Task Force
IR	Insuficiencia renal.
ITG	Intolerancia a la glucosa
JNC-7	Joint National Committee 7
JNC-8	Joint National Committee 8
LDLc	Colesterol de lipoproteínas de baja densidad
LEADER Outcome Results	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
LFC	Lisofosfatidilcolina
LH	Lipasa hepática
LPL	Lipoproteína lipasa
LPS	Lipopolisacáridos
LSH	Lipasa sensible a hormona
M	Mujeres
MCC	Masa celular corporal
MCP-1	Proteína quimiotáctica de macrófagos tipo 1
MG	Masa grasa
MLG	Masa libre de grasa
mmHG	milímetro de mercurio
mm3	milímetro cubico



MTTP	Proteína de transferencia de los triglicéridos microsomales
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III.
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NHI	Instituto Nacional de Salud Americano
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
OECD	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OR	Odds Ratio.
OMS /WHO	Organización mundial de la salud/World Healthy Organization
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAI-1	Inhibidor-1 del activador del plasminógeno
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C reactiva
PICO	Patients, Intervention, Control, Outcome
PNPLA3	Dominio de la fosfolipasa-patatina 3
PPAR γ	Receptor activador de la proliferación peroxisomal gamma
PPAR γ C1A	Receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ 1 α coactivador
PPAR α	Receptor activador de la proliferación peroximal alfa
PTEC	Proteína transferidora de ésteres de colesterol
R	Resistencia
RAM	Rangos Aceptables de Macronutrientes
RCV	Riesgo cardiovascular
RD	Registro o diario Dietético
RDI	Recomendaciones diarias de la Ingesta
RI	Resistencia a la insulina
RLO	Radicales libres de oxígeno
RNM	Resonancia nuclear magnética
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SECO	Sociedad española de cirugía de la obesidad
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SEH-LELHA	Sociedad Española de Hipertensión Arterial-Liga Española de la Lucha contra la Hipertensión Arterial
SGLT2	Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida



SM	Síndrome metabólico
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
SREBP-1c	Proteína de unión al elemento regulador de esteroides
TAC	Tomografía axial computarizada
TC	Tomografía computarizada
TG	Triglicéridos
TGF- β 1	Transformador- β 1
TNF α	Factor de necrosis tumoral.
TOS	Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society
TSH	Hormona estimulante de tiroides
UBE	Unidad estándar de bebida
ULN	Upper Limit of Normal
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
Xc	Reactancia
Z	Impedancia