

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización analítica e histológica del hígado graso no alcohólico en pacientes diabéticos tipo II

Dra. Esther Lidia González González¹, Dr. Victor Manuel López Mejía¹, Dra. Sarah Esther Díaz Oliva¹, Dra. Merlyn Arce Núñez¹, Dr. Yosvany Medina Garrido¹, Dra. Marila Suárez González²

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Hospital “Daniel Codorníu Pruna”, Placetas, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

El hígado graso no alcohólico se asocia, frecuentemente, a la diabetes mellitus no insulino dependiente. Con el propósito de describir sus aspectos bioquímico, ecográfico e histológico en un grupo de pacientes diabéticos no insulino dependientes se realizó un estudio descriptivo transversal en el Hospital “Arnaldo Milián Castro” en el período comprendido entre septiembre de 2013 y enero de 2016. La muestra estuvo constituida por 22 pacientes a los que se les realizó determinación del índice cintura/cadera, evaluación analítica y se les precisaron los hallazgos histopatológicos del hígado. Se describieron relaciones entre algunos factores de riesgo de progresión de la enfermedad y los resultados de la biopsia hepática. La glicemia fue el parámetro bioquímico más alterado (81.8%), seguida de la alaninoaminotransferasa y el lipidograma (77.3% para cada uno); el 68.2% de los pacientes presentó esteatohepatitis con fibrosis; la alaninoaminotransferasa se elevó en el 77.3% de los casos con esteatohepatitis y se encontró una asociación significativa entre esta última y el aumento del índice cintura/cadera. Se deben sospechar estadios avanzados del hígado graso no alcohólico en los pacientes diabéticos no insulino dependientes.

Palabras clave: hígado graso, diagnóstico, histología, ultrasonografía, obesidad abdominal, diabetes mellitus tipo 2

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver is frequently associated to diabetes mellitus not insulin-dependent. In order to describe its biochemical, sonographic and histological aspects in a group of diabetic patients non-insulin dependent it was realized a cross-sectional descriptive study at “Arnaldo Milián Castro” Hospital in the period between September 2013 and January 2016. The sample was consisted of 22 patients who were underwent to determination of waist/hip index, analytical evaluation and the findings were pointed out histopathological of the liver. The relationships between some risk factors of progression of the disease and the results of liver biopsy were described. The glycemia was the most altered biochemical parameter (81.8%), followed by alanine aminotransferase and lipid profile (77.3% each one); 68.2% of patients had steatohepatitis with fibrosis; the alanine aminotransferase rose by 77.3% of patients with steatohepatitis and a significant association between the last and the increase of waist/hip index was found. Advanced stages should be suspected in nonalcoholic fatty liver in patients with diabetes non-insulin dependent.

Key words: fatty liver, diagnosis, histology, ultrasonography, obesity, abdominal, diabetes mellitus, type 2

INTRODUCCIÓN

La enfermedad grasa no alcohólica del hígado (EGNAH) se diagnostica cada vez con mayor frecuencia y puede conducir al fallo hepático. Su prevalencia real no está bien establecida, pero actualmente se reconoce como la tercera causa de hepatopatías crónicas en el mundo, solo precedida por la etiología alcohólica y el virus de la hepatitis C.^{1,2} Ha sido conocida más por la teoría que por la necesidad de su conocimiento en la práctica clínica, tal vez por la gran variedad de términos mal usados para describirla que, sin dudas, han sido ambiguos a la hora de servir a la finalidad fundamental de colaborar al desarrollo científico.

Cuando se excluyen la etiología alcohólica y otras causas de enfermedad hepática crónica bien definidas la secuencia de cambios clínico patológicos (indistinguibles de los que ocurren por el alcohol) traduce la acumulación de grasa macrovesicular en el hígado, que excede del cinco al 10% del peso de esta glándula en individuos que no consumen alcohol o tienen un consumo mínimo; también se acepta como la degeneración grasa del hígado que afecta a más del 5% de los hepatocitos, no relacionada con la ingesta de alcohol, que abarca un espectro lesional que va desde la esteatosis simple, la esteatohepatitis con fibrosis o sin ella y, finalmente, la cirrosis hepática. Todos constituyen estadios diferentes de una misma enfermedad.^{3,4} Varios factores como la obesidad y la diabetes mellitus tipo II han sido relacionados con el hígado graso no alcohólico (HGNA); sin embargo, el síndrome de resistencia a la insulina (SRI) es la condición más asociada al HGNA y el factor patogénico más importante por el hiperinsulinismo que lleva implícito, lo que favorece la necroinflamación y la fibrosis (vía factor de necrosis tumoral alfa). Este cuadro se caracteriza por una hiperinsulinemia con hiperglicemia que une diferentes hechos biológicos con una fisiopatología común asociado a condiciones clínicas como la diabetes mellitus tipo II, la hipertensión arterial esencial y el HGNA, entre otras enfermedades.⁵ La progresividad lesional del hígado es muy variable e impredecible.

Existe un limitado conocimiento de la historia natural debido a la ausencia de estudios de seguimiento prospectivos clínicos e histológicos a largo plazo.⁶⁻⁸ En Cuba se ha investigado sobre este problema, pero en la Provincia de Villa Clara no se documenta ningún trabajo al respecto a pesar de la magnitud que representa. En esta investigación se indagan aspectos analíticos, ecográficos e histológicos del HGNA en un grupo de pacientes diabéticos no insulino dependientes atendidos en la Consulta de Gastroenterología del Hospital "Arnaldo Milián Castro".

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo transversal; la población de estudio estuvo formada por los pacientes mayores de 18 años con diabetes mellitus no insulino dependiente que fueron atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, en el período comprendido entre el mes septiembre de 2013 y enero de 2016 y que llegaron a la consulta referidos por los Especialistas en Endocrinología y en Medicina Interna o por su médico de

asistencia por hallazgo ecográfico sugestivo de esteatosis hepática y presencia de manifestaciones digestivo-abdominales (o ambas).

El estudio se realizó en dos etapas. En la primera se les solicitó su consentimiento para la investigación y, una vez obtenido, se les realizó un interrogatorio con el objetivo de precisar o no la existencia de algunas de las condiciones que constituyeron criterios de exclusión en esta primera etapa: hepatopatías crónicas previas conocidas, infección conocida por los virus de las hepatitis B y C o ambos, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana conocida, uso de medicamentos hepatotóxicos al menos seis meses antes del estudio, antecedentes de nutrición parenteral total, antecedentes de intervención quirúrgica bariátrica o derivaciones biliopancreáticas, embarazo o lactancia materna actuales e ingestión de alcohol de más de 20 gramos por día en mujeres y de más de 30 gramos por día en hombres (cantidad referida por el paciente o los acompañantes); a los pacientes que no presentaron algunas de estas condiciones se les realizó una ecografía abdominal, confirmatoria o de primera intención; en los que se corroboró aumento de la ecogenicidad de la glándula hepática se indicó la analítica sanguínea (alaninoaminotransferasa -ALT-, aspartatoaminotransferasa -AST-, gammaglutamiltranspeptidasa -GGT-, fosfatasa alcalina, bilirrubina, lipidograma, glicemia y tiempo de protrombina); las determinaciones analíticas se realizaron por métodos enzimáticos cinéticos en el autoanalizador químico HITACHI 902 del laboratorio del hospital, excepto el tiempo de protrombina, que se determinó por método cuantitativo; se definieron como valores normales $ALT \leq 40UI$, $AST \leq 40UI$, $GGT 15-80UI$, fosfatasa alcalina $44-147UI$, triglicéridos $0.35-1.70mmol/l$ y colesterol $3.9-6.5mmol/l$; todas estas variables se recodificaron como normal o alterada cuando los valores superaron los parámetros establecidos; en el caso del lipidograma se consideró alterado cuando estaban por encima de los parámetros normales el colesterol y los triglicéridos o ambos. La glicemia se consideró alterada cuando se registraron cifras por encima de $10mmol/l$. Pasaron a la segunda etapa los enfermos que no fueron excluidos, a todos se les determinó el índice cintura/cadera (ICC), considerado como normal cuando no excedía de $0.90cm$ en los hombres y de $0.85cm$ en las mujeres y alterado cuando sobrepasó estos parámetros, lo que se consideró como obesidad abdominal. Posteriormente se les practicó una biopsia hepática para completar el estudio con los resultados histopatológicos del hígado; se consideraron las siguientes categorías diagnósticas según la clasificación anatomopatológica de la enfermedad hepática por depósito de grasa de Matteoni:⁹ esteatosis simple, esteatohepatitis sin fibrosis y esteatohepatitis con fibrosis.

Los datos obtenidos fueron computados y procesados mediante el paquete estadístico SPSS-PC, versión 13.0 para WINDOWS. Se determinaron las frecuencias absolutas y relativas y se utilizó la estimación del riesgo relativo para relacionar algunos factores de riesgo de progresión de la enfermedad hepática y los resultados histopatológicos del hígado, que se interpretaron como: normalmente, se sugiere una asociación cuando el riesgo relativo es distinto de 1.0; cuanto más se alejen de esta cifra más fuerte será la asociación aparente.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra el resultado de la analítica indicada. La ALT fue el parámetro bioquímico, en cuanto a función hepática, que más se alteró, estuvo elevada en 17 pacientes (77.3%), lo que coincide con igual número de casos con el lipidograma alterado. La glicemia se mostró elevada en 18 enfermos (81.8%) de la muestra. La AST se encontró con valores alterados en 10 casos (45.5%) y la GGT superó el valor normal en siete casos (31.8%), sin llegar a superar las 500UI en ninguno de ellos. Un total de ocho pacientes (36.4%) presentó elevación de la fosfatasa alcalina y el tiempo de protrombina y la bilirrubina se alteraron en cuatro (18.2 %) y tres (13.6%) casos respectivamente.

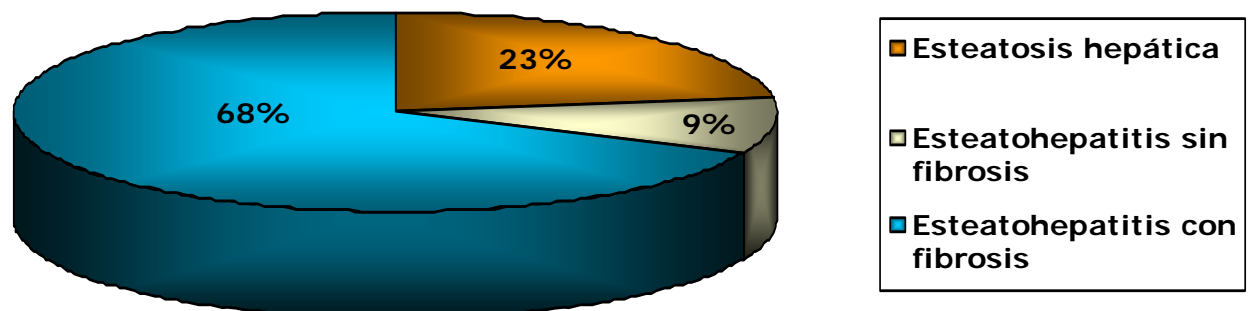
Tabla 1. Parámetros bioquímicos de la serie estudiada

Parámetros bioquímicos	Normal		Alterado	
	No.	%	No.	%
ALT	5	22.7	17	77.3
AST	12	54.5	10	45.5
GGT	15	68.2	7	31.8
Fosfatasa alcalina	14	63.6	8	36.4
Bilirrubina total	19	86.4	3	13.6
Tiempo de protrombina	18	81.8	4	18.2
Glicemia	4	18.2	18	81.8
Lipidograma	5	22.7	17	77.3
Índice AST/ALT	21	95.5	1	4.5

Fuente: modelo de vaciamiento de datos

Las categorías diagnósticas histológicas del hígado encontradas en esta serie se muestran en el gráfico 1. Se evidencia que 15 pacientes (68.2%) presentaron esteatohepatitis con algún grado de fibrosis y dos casos tenían esteatohepatitis sin fibrosis (9.1%); solo cinco enfermos (22.7%) del total no tenían componente inflamatorio, con una esteatosis simple.

Gráfico 1. Distribución de la serie según los resultados anatomopatológicos de la biopsia hepática



Fuente: modelo de vaciamiento de datos

La relación entre el valor de la ALT y los diferentes diagnósticos histológicos aparece en la tabla 2: 17 pacientes (77.3%) mostraron valores alterados de esta enzima hepática, algo que coincide con el diagnóstico histológico de esteatohepatitis, con fibrosis 15 (68.2%) y sin fibrosis dos (9.1%). El resto de los enfermos (cinco, para un 22.7%) presentó valores normales de ALT, con una histología de esteatosis simple, lo que resultó estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

Tabla 2. Comportamiento de la ALT según los hallazgos anatomopatológicos

ALT		Diagnóstico histológico			Total
		Esteatosis hepática	Esteatohepatitis sin fibrosis	Esteatohepatitis con fibrosis	
Normal	No.	5	-	-	5
	%	22.70	-	-	22.7
Alterado	No.	-	2	15	17
	%	-	9.1	68.2	77.3
Total	No.	5	2	15	22
	%	22.7	9.1	68.2	100.0

$X^2=23.5$ $p=0.00$

Fuente: modelo de vaciamiento de datos

El resultado de la biopsia hepática, atendiendo a si existe o no el componente inflamatorio en relación con el índice cintura/cadera, se muestra en la tabla 3. En el estudio realizado 15 pacientes presentaron un ICC aumentado (68.2%), de ellos 10 (45.5%) padecían esteatohepatitis con o sin fibrosis y los cinco restantes (22.7%) solo presentaban esteatosis simple. En siete de los pacientes con un ICC normal se encontró el componente inflamatorio (31.8%). Al considerar el riesgo relativo se encontró una asociación significativa entre el ICC y los resultados histológicos.

Tabla 3. Relación entre el índice cintura/cadera y los hallazgos anatomopatológicos

Índice cintura/cadera		Diagnóstico histológico		Total
		Esteatosis hepática	Esteatohepatitis con o sin fibrosis	
Aumentado	No.	5	10	15
	%	22.7	45.5	68.2
Normal	No.	-	7	7
	%	-	31.8	31.8
Total	No.	5	17	22
	%	22.7	77.3	100.0

RR=1.5 (1.049<RR<2.145)

Fuente: modelo de vaciamiento de datos

DISCUSIÓN

Se ha considerado que los exámenes de laboratorio pueden ser normales o presentar leves alteraciones como un aumento de las aminotransferasas (dos o tres veces su límite superior normal); fue mayor el aumento de la ALT y, con menor frecuencia, hubo una elevación de la fosfatasa alcalina y de la GGT.¹⁰ La hiperglicemia, la hiperlipidemia y, fundamentalmente, la hipertrigliceridemia son hallazgos frecuentes en los pacientes con HGNA asociados, generalmente,

con el curso de un síndrome metabólico, lo que también fue corroborado en este estudio y que coincide con otras investigaciones.¹¹

Las tasas de GGT son, en general, significativamente superiores en pacientes con hepatopatía alcohólica que en los diagnosticados de esteatopatitis no alcohólica -EHNA- (6+-5.5 vs. 2.2+-3.7 veces el valor superior normal); sin embargo, pueden existir superposiciones de valores, por lo que tan solo tendrían utilidad diagnóstica las tasas que superen las 500UI. No obstante, si bien la especificidad de este cambio es alta, su sensibilidad es muy baja.

Pueden observarse elevaciones, en grados variables, de la fosfatasa alcalina. Algunas series la informan elevada en el 30% de los pacientes, así como la GGT, resultados que son similares a la serie estudiada, aunque dichas enzimas no son usualmente el parámetro de seguimiento más importante en el HGNA.^{12,13} La hiperbilirrubinemia se detecta en casos aislados; sin embargo, debe tenerse en cuenta que con la progresión de la enfermedad, la aparición de necrosis y el avance hacia la cirrosis se observan las consecuentes alteraciones bioquímicas.

A toda la secuencia de factores fisiopatológicos que conduce a la esteatosis hepática simple se le suele denominar "el primer golpe" y es la primera condición que tiene que darse para que se produzca el stress oxidativo o "segundo golpe", que es la génesis del proceso inflamatorio en la EHNA. Una serie de eventos desencadenados por el aumento intracelular de ácidos grasos, como factor que induce el aumento en la actividad del citocromo P450, 2E-1 y P450 4A 12, con el consiguiente incremento de especies reactivas de oxígeno con gran potencial citotóxico y otros productos de la oxidación que, conjuntamente con la interleucina 8, actúan como quimioatrayentes para los polimorfonucleares, estimulan el factor de crecimiento β , que es un importante inductor de la transformación fenotípica de las células estrelladas, las que pasan a un estado miofibroblástico capaz de producir colágeno y, por lo tanto, fibrosis, daño al citoesqueleto del hepatocito, con balonamiento y agregados intracelulares amorfos que constituyen los cuerpos de Mallory. Además de estos cambios deletéreos intracelulares, los productos de la peroxidación lipídica y del stress oxidativo inducen una depleción de factores protectores intracelulares como el glutatión, que empeora el daño celular, condiciones que determinan la progresión hacia formas más rápidas y avanzadas de la fibrosis.¹⁴

En un estudio que incluyó un total de 673 biopsias de hígado en pacientes con HGNA fue posible identificar algún grado de fibrosis en el 66% de los casos, resultado similar al de esta investigación. En general, en la EHNA los cambios evolutivos contrastan con el gran potencial cirrogénico de la hepatitis alcohólica. Existen observaciones de pacientes con esteatohepatitis que evolucionaron hacia cirrosis, pero se trata de casos aislados que no informan sobre la trascendencia real de esta lesión. La experiencia actual no es tan favorable como se documenta en un estudio evolutivo de la biopsia hepática en el que se observó un empeoramiento en el grado de lesión histológica en seis de diez pacientes y, al final del período de observación, cuatro pacientes habían desarrollado cirrosis hepática.¹⁵

Según lo señalado, se trata de una lesión que, en algunos casos, progresa a estadios más graves. Hasta el momento no se dispone de medios que permitan sugerir la posibilidad de una evolución desfavorable. Pacientes que padecen

esteatosis en la biopsia, sin el espectro de EHNA, parecen tener mejor pronóstico, por lo que quizás la coincidencia de obesidad y diabetes mellitus, entre otras, sea fundamental para que la esteatosis evolucione hacia lesiones más avanzadas.¹⁶

Pese a todo lo que se conoce con respecto a la patogénesis del HGNA y la EHNA, no se tiene aún clara evidencia del motivo por el que algunos pacientes con obesidad, diabetes e insulinoresistencia no llegan a la esteatohepatitis ni a la cirrosis y dejan interrogantes que deberán ser esclarecidas en los siguientes años.

Los resultados de este trabajo muestran que una minoría de pacientes presentaron esteatosis simple, lo que pudiera estar condicionado por los factores de riesgo de progresión de la enfermedad que exhiben.

Estos resultados coinciden con otras investigaciones en relación a que la alteración bioquímica más frecuente en la EHNA, y a menudo la única, es la elevación de las aminotransferasas y, específicamente, la ALT, con aumentos de leves a moderados, generalmente sin sobrepasar dos a tres veces su valor límite superior normal.¹⁷

El HGNA se posiciona como la causa más común del aumento asintomático de las aminotransferasas, seguido de la infección por los virus de las hepatitis C y B y la sobrecarga de hierro, entre otros.

Los valores de la actividad transaminásica del suero reflejan el escape a la sangre del contenido enzimático intracelular a consecuencia de necrosis celular o de alteraciones en la permeabilidad de la membrana citoplasmática. La interpretación de su elevación está condicionada por su inespecificidad pues puede tener lugar en gran número de situaciones patológicas, tanto hepáticas como no hepáticas; tienen gran sensibilidad como indicador de daño celular, pero con escaso valor pronóstico, pues no existe correlación exacta entre el grado de hipertransaminasemia y la gravedad de las lesiones. El mayor nivel de ALT está en el hígado y es un indicador más específico de daño hepático que la AST.

La AST presenta mayor localización microsomal que la ALT, por lo que valores superiores de la primera pueden reflejar mayor daño hepático y fibrosis avanzada. Así, el índice AST/ALT se invierte, con valores superiores a la unidad.¹⁸ No obstante su frecuente y documentada elevación asociada al estado inflamatorio, los valores normales de ALT no son excluyentes de esteatohepatitis y no es infrecuente observar su normalidad en lesiones de evolución lenta, con escaso parénquima funcionante, como típicamente ocurre en la cirrosis hepática.

Los valores elevados de ALT, en conjunto con otras condiciones como la obesidad, la diabetes mellitus y la edad, cobran mayor relevancia como factor de riesgo de progresión de la enfermedad hepática grasa. La obesidad se reconoce como la primera causa de HGNA en el mundo y, si se tiene en cuenta que en un significativo número de casos se asocia a otras comorbilidades, resulta lógico comprender por qué se asocia a la alta prevalencia del HGNA.

La obesidad abdominal, troncal, central o visceral, como también suele denominársele (de la que resulta un ICC aumentado), es un importante factor de riesgo para el HGNA, aún en pacientes con un índice de masa corporal normal, y ha sido asociada con altos niveles de factor de necrosis tumoral alfa y considerada como un auténtico factor pronóstico de esteatosis hepática, muy

por encima del aumento de la masa adiposa total (obesidad); la obesidad abdominal es un componente del síndrome metabólico y es más importante que la obesidad general; en la primera la cantidad de grasa dentro del abdomen y a nivel de los epiplones es pronunciada y ofrece mayor cantidad de ácidos grasos libres al hígado por la vía portal. La grasa visceral, y no la masa adiposa total, es un factor pronóstico de la esteatosis hepática; aún más, la grasa visceral es un factor pronóstico de hiperinsulinemia y de resistencia periférica a la insulina.¹⁹

La presencia de diabetes mellitus tipo II añadida en pacientes con obesidad troncal o abdominal incrementa significativamente el riesgo y la severidad del HGNA. Investigaciones realizadas en Estados Unidos evidencian que es posible demostrar esteatosis en dos tercios de los pacientes obesos y esteatohepatitis en una proporción considerable de ellos y muestran que la asociación de obesidad y diabetes mellitus incrementa el riesgo de severidad de la lesión hepática, lo que confirma al menos esteatosis leve en la totalidad de estos pacientes, esteatohepatitis en la mitad y cirrosis hepática en un tercio de ellos.²⁰⁻²¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Callen L, Moreno E, Barroso-Chinea P, Moreno-Delgado D, Cortés A, Mallol J, et al. Cannabinoid receptors CB1 and CB2 form functional heteromers in brain. *J Biol Chem* [Internet]. 2012 [citado 10 Feb 2016];77(3):287(25):20851-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22532560>
2. Valenzuela C, Castillo V, Ronco AM, Aguirre C, Hirsch S, Llanos M. Sistema endocanabinoide y esteatosis hepática. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2014 [citado 10 Feb 2016];142(3):353-360. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000300010
3. Mallat A, Teixeira-Clerc F, Deveaux V, Manin S, Lotersztajn S. The endocannabinoid system as a key mediator during liver diseases: new insights and therapeutic openings. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2011 [citado 10 Feb 2016];163(7):1432-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21457226>
4. Louvet A, Texeira-Clerc F, Chobert MN, Deveaux V, Pavoine C, Zimmer A, et al. Cannabinoid CB2 receptors protects against alcoholic liver disease by regulating Kupffer cell polarization in mice. *Hepatology* [Internet]. 2011 [citado 10 Feb 2016];54(4):1217-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735467>
5. Yilmaz Y. NAFLD in the absence of metabolic syndrome: different epidemiology, pathogenetic mechanisms, risk factors for disease progression? *Semin Liver Dis* [Internet]. 2012 [citado 10 Feb 2016];32(1):14-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22418884>
6. Tailleux A, Wouters K, Staels B. Roles of PPARs in NAFLD: potential therapeutic targets. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2012 [citado 10 Feb 2016];1821(5):809-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056763>
7. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* [Internet]. 2012 [citado 10 Feb 2016];55(4):885-904. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278337>

8. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera R, Belfiore A. The role of metformin in the management of NAFLD. *J Diabetes Res* [Internet]. 2012 [citado 10 Feb 2016];2012 ID 716404:[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2012/716404/>
9. Liechti F, Dufour JF. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: cons. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2012 [citado 10 Feb 2016];36 Suppl 1:S46-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141894>
10. Liangpunsakul S, Chalasani N. What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 [citado 10 Feb 2016];107(7):976-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764020>
11. Kim MS, Kung S, Grewal T, Roufogalis BD. Methodologies for investigating natural medicines for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Curr Pharm Biotechnol Internet*. 2011 [citado 10 Feb 2016];13(2):278-291. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470125>
12. Di Rosa M, Malaguarnera L. Genetic variants in candidate genes influencing NAFLD progression. *J Mol Med (Berl)* [Internet]. 2011 [citado 10 Feb 2016];90(2):105-118. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21894552>
13. Caporaso N, Morisco F, Camera S, Graziani G, Donnarumma L, Ritieni A. Dietary approach in the prevention and treatment of NAFLD. *Front Biosci (Landmark Ed)* [Internet]. 2012 [citado 10 Feb 2016];17:2259-68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652776>
14. Bonora E, Targher G. Increased risk of cardiovascular disease and chronic kidney disease in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 [citado 10 Feb 2016];9(7):372-381. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22565095>
15. Okanoue T. Recent progress in the research of NASH/ NAFLD in Japan. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* [Internet]. 2011 [citado 10 Feb 2016];108(7):1161-1169. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/nisshoshi/108/7/108_7_1161/pdf
16. Valenzuela CA, Castillo VA, Aguirre CA, Ronco AM, Llanos MN. The CB₁ receptor antagonist SR141716A reverses adult male mice overweight and metabolic alterations induced by early stress. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2011 [citado 10 Feb 2016];19(1):29-35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20559305>
17. Liu J, Zhou L, Xiong K, Godlewski G, Mukhopadhyay B, Tam J, et al. Hepatic cannabinoid receptor-1 mediates diet-induced insulin resistance via inhibition of insulin signaling and clearance in mice. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 [citado 10 Feb 2016];142(5):1218-1228. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22307032>
18. Tam J, Cinar R, Liu J, Godlewski G, Wesley D, Jourdan T, et al. Peripheral cannabinoid-1 receptor inverse agonism reduces obesity by reversing leptin resistance. *Cell Metab* [Internet]. 2012 [citado 10 Feb 2016];16(2):167-79. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841573>
19. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* [Internet]. 2010 [citado 10 Feb 2016];52(2):472-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683947>
20. Mallat A, Teixeira-Clerc F, Deveaux V, Manin S, Lotersztajn S. The endocannabinoid system as a key mediator during liver diseases: new insights and therapeutic openings. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2011 [citado 10 Feb 2016];163(7):1432-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21457226>

21. McLarnon A. Liver: potential of resistance exercise as a lipid-lowering treatment for NAFLD that is independent of weight loss. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2011 [citado 10 Feb 2016];8:476. Disponible en: <http://www.nature.com/nrgastro/journal/v8/n9/full/nrgastro.2011.137.html>

Recibido: 11-4-2016

Aprobado: 15-7-2016

Dra. Esther Lidia González González. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42270000 estherlidiag@gmail.com