

Disminución del contenido de grasa hepática mediante ejercicio aeróbico comparado con metformina en mujeres con sobrepeso u obesidad

Verónica Sánchez-Muñoz,* Rebeca Salas-Romero,* Ariadna Del Villar-Morales,*
Elisa Martínez-Coria,** Andrea Pegueros-Pérez,* José Gilberto Franco-Sánchez*

* Centro Nacional de Investigación y Atención en Medicina del Deporte (CENIAMED),

** Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento, Instituto Nacional de Rehabilitación.

Decrease of liver fat content by aerobic exercise of metformin therapy in overweight or obese women

RESUMEN

ABSTRACT

Introduction. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by high intrahepatic triglyceride content. It has been associated with an increased prevalence of cardiovascular disease, independently of underlying cardiometabolic risk factors. Metformin has been used as pharmacologic treatment; however the adherence is low due to adverse effects. Aerobic exercise can be an alternative therapy, but its effectiveness has not been established in the treatment of NAFLD compared with metformin. **Aim.** To establish this effectiveness and its influence in reducing cardiovascular risk in overweight or obese women. **Material and methods.** Women 25-60 years with a body mass index (BMI) > 24.9 kg/m², sedentary, with liver fat content < 50 UH, were randomly divided into two parallel groups: exercise (EG) or metformin (MG). The EG group performed an aerobic exercise program 60 min/5 days/week at 60-85% of heart rate reserve; the MG group took 1 g/day every morning. The total study duration was 12 weeks. Liver fat content, metabolic and cardiovascular endurance parameters were determined at the beginning and at the end of the program. The study complied with the Helsinki ethic codes in human research. **Results.** The study included a sample of 16 women, 8 per group. Both treatments modified the liver fat content in 14.6% (CI95% 0.92, 28.36) and 10.37% (CI95% -1.74, 22.48) for EG and MG respectively. In the EG group insulin levels and HOMA-IR decreased ($P < 0.05$), and the cardiovascular fitness was improved. **Conclusions.** An aerobic exercise program of 12 weeks with a volume training of 300 min/week and a moderate to vigorous intensity (60-85% VO_{2peak}) modified the liver fat content and improved cardiovascular risk factors during the intervention. The

Introducción. La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) se caracteriza por un elevado contenido de triglicéridos intrahepáticos, su presencia incrementa la prevalencia de enfermedad cardiovascular, independientemente de los factores de riesgo cardiometabólicos comúnmente conocidos. La metformina se ha utilizado como tratamiento farmacológico; sin embargo, la adherencia es baja debido a los efectos adversos. El ejercicio aeróbico puede ser otra alternativa terapéutica; sin embargo, aún no se ha establecido su efectividad en la disminución del contenido de grasa hepática comparado con metformina. **Objetivo.** Establecer dicha efectividad así como su influencia sobre la disminución del riesgo cardiovascular en mujeres con sobrepeso u obesidad. **Material y métodos.** Mujeres de 25-60 años con IMC > 24.9 kg/m², sedentarias, contenido de grasa hepática < 50 UH. Se dividieron aleatoriamente en dos grupos paralelos: ejercicio (GE) o metformina (GM); el grupo GE realizó un programa de ejercicio aeróbico de 60 min/cinco días/semana a 60-85% de la frecuencia cardíaca de reserva; el grupo GM tomó 1 g/día por la mañana. La duración total del estudio fue de doce semanas. Se determinó el contenido de grasa hepática, así como parámetros metabólicos, de capacidad funcional y de riesgo cardiovascular al inicio y al final del programa. El estudio cumplió con los códigos de ética de Helsinki para la investigación con seres humanos. **Resultados.** Se conformó una muestra de 16 mujeres, ocho por grupo. Ambas intervenciones modificaron el contenido de grasa hepática en 14.6% (IC95% 0.92, 28.36) y 10.3% (IC95% -1.74, 22.48) para GE y GM, respectivamente. Los niveles de insulina y HOMA-IR disminuyeron significativamente en el grupo GE ($P < 0.05$), además de disminuir parámetros de riesgo cardiovascular. **Conclusión.** Un programa de ejercicio aeróbico de doce semanas de duración con un volumen por semana de entrenamiento de 300 minutos y de intensidad moderada a vigorosa (60-85% VO_{2pico}) modificó el contenido de grasa hepática y mejoró los factores de riesgo cardiovascular en esta muestra durante el

exercise contributed to a more holistic approach by modifying some components of metabolic syndrome, functional capacity, and cardiovascular fitness.

Key words. Metformin. Aerobic exercise. Non-alcoholic fatty liver disease. Exercise therapy. Fatty liver therapy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es el término utilizado para describir la acumulación de grasa en hígado que excede de 5-10% de su peso,¹ incluye un amplio espectro histológico de anormalidades que van desde la esteatosis simple (ES) a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y cirrosis. Se le ha designado con el término no alcohólico debido a la lesión hepática encontrada similar a la inducida por alcohol que ocurre en ausencia de abuso del mismo (> 30 o 20 g/día en hombres y mujeres respectivamente)² y en quienes ya se han excluido otras causas de esteatosis como el uso de algunos fármacos, antecedente de hepatitis, inanición, toxinas y enfermedades autoinmunes.³ Entre las comorbilidades de la EHGNA se encuentran: resistencia a la insulina, obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.⁴ En cuanto a la mortalidad en pacientes con EHGNA, la causada por enfermedad cardiovascular fluctúa de 13 a 30% y es la primera causa de muerte, seguida por la malignidad (6-28%) y las muertes relacionadas a la misma hepatopatía (2.8-19%). Por lo anterior la EHGNA se considera un factor predictor independiente de mortalidad cardiovascular.⁵

La prevalencia de la EHGNA en la población general se estima en 15-46%;⁴ se considera que cerca de 2-3% de la población presenta EHNA que puede progresar a cirrosis hepática y carcinoma hepático.⁶ En individuos obesos la prevalencia de ES se ha estimado en 60%, mientras que la EHNA se encuentra en 20-25%.¹ Se ha reportado una mayor prevalencia de EHGNA y EHNA en población hispana (58.3 y 19.4%, respectivamente) comparándose con población caucásica y afro-americana.⁷ La prevalencia en México se desconoce; sin embargo, datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 revelan una prevalencia de obesidad de 30%; considerando que la esteatosis se encuentra en dos terceras partes de los individuos obesos es posible que alrededor de 20% de la población pueda presentar EHGNA.⁸

El ejercicio aeróbico se ha constituido como una alternativa terapéutica en diversas enfermedades crónicas no transmisibles debido a sus beneficios en

tiempo de intervención. El ejercicio contribuyó a un abordaje más integral al modificar algunos componentes del síndrome metabólico, de capacidad funcional y de riesgo cardiovascular.

Palabras clave. Metformina. Ejercicio aeróbico. Enfermedad de hígado graso no alcohólico. Tratamiento de hígado graso.

la salud física y mental,⁹ a su acción en diferentes vías metabólicas, a la baja inversión económica para su práctica y a que se encuentra al alcance de la mayoría de la población. En forma dosificada influye en la disminución del peso corporal principalmente a expensas de grasa visceral evitando la pérdida de masa muscular,¹⁰ incrementa la sensibilidad a la insulina¹¹ e interfiere con el desarrollo de esteatosis probablemente al disminuir la lipólisis periférica, al inhibir la síntesis hepática de lípidos y estimular la oxidación de ácidos grasos. Estudios llevados a cabo en personas sedentarias con EHGNA han demostrado que el incremento de actividad física en 60 min o más por semana produce beneficios en los componentes del síndrome metabólico (SM) además de la insulina, enzimas hepáticas y riesgo cardiovascular, e incluso intervenciones de corta duración y baja intensidad pueden proveer beneficios metabólicos significativos.¹² En la actualidad, no existen guías de la prescripción de volumen e intensidad de ejercicio óptimos para disminuir la cantidad de grasa hepática; sin embargo, la efectividad del ejercicio aeróbico dosificado, estructurado y supervisado a diferente intensidad, duración y frecuencia ha sido determinada en diversos estudios.¹³⁻¹⁵

El tratamiento farmacológico de la EHGNA contempla diversos agentes, entre ellos la metformina utilizada en pacientes obesos debido a su bajo costo y a su mecanismo de acción sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos,¹⁶ permitiendo disminuir la resistencia a la insulina al reducir la producción de glucosa hepática, incrementar la captación periférica de glucosa en los músculos, incrementar la oxidación de ácidos grasos y suprimir la acción de enzimas lipogénicas, además de tener un efecto importante en la disminución de la circunferencia de cintura, en el peso corporal total y en la disminución del riesgo cardiovascular.^{17,18} Sin embargo, se han reportado efectos adversos con su uso principalmente gastrointestinales (diarrea, dolor estomacal, estreñimiento) impactando en la adherencia al tratamiento. Es por ello que se ha propuesto un cambio en el estilo de vida que incluya modificaciones en la dieta en conjunto con el ejercicio como una alternativa terapéutica para el tratamiento de la EHGNA; no obstante, hasta el momento no se ha establecido la efectividad

del ejercicio aeróbico *per se* en comparación con metformina en mujeres con sobrepeso u obesidad.

OBJETIVO

Comparar el cambio en el contenido de grasa hepática posterior a un programa de ejercicio aeróbico o tratamiento con metformina en mujeres con sobrepeso u obesidad y su influencia sobre la disminución del riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron mujeres de 25-60 años con contenido de grasa hepática < 50 UH¹⁹ evaluado por tomografía computada (TAC), sedentarias (< 25 min/día de ocio activo),²⁰ con índice de masa corporal (IMC) > 24.9 kg/m². Fueron excluidas de este estudio pacientes que reportaron consumo de alcohol > 20 g/día; antecedente de hepatitis viral B o C; comorbilidad asociada como enfermedad autoinmune (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, Sjögren), diabetes mellitus, cardiopatía, hipotiroidismo; ingesta de anticonceptivos orales; terapia hormonal de reemplazo o contraindicaciones a la práctica de ejercicio de acuerdo con el Colegio Americano de Medicina del Deporte (CAMD) como: cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas no controladas, estenosis aórtica severa sintomática, insuficiencia cardíaca, alteraciones electrolíticas, hipertensión arterial no controlada, enfermedad metabólica descontrolada o enfermedad infecciosa crónica.²¹ El riesgo preparticipación fue estratificado de acuerdo con el CAMD. Previo electrocardiograma en reposo con 12 derivaciones se realizó la valoración ergométrica con protocolo de Balke²² y monitoreo cardíaco con el fin de excluir pacientes con presencia de enfermedad cardiovascular.

Las pacientes que no cumplieron con 80% de asistencia al programa de ejercicio fueron eliminadas del estudio. Todas las pacientes fueron informadas acerca de los objetivos y de las intervenciones a realizar dentro del estudio y la aceptación a participar fue a través de la firma del consentimiento informado, cumpliendo con la declaración de Helsinki para la realización de investigación con seres humanos. El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado de grupos paralelos, el cual se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Re-

habilitación de la Secretaría de Salud. El estudio se realizó con una muestra a conveniencia, efectuando el reclutamiento de pacientes durante un periodo de 12 meses, por lo que el tamaño de muestra correspondió a las pacientes que acudieron y cumplieron con los criterios de inclusión durante este periodo. La intervención tuvo una duración de doce semanas, durante las cuales las pacientes siguieron recomendaciones generales de alimentación sin restricción calórica como inicio en la educación a la paciente para una correcta selección de alimentos y con el fin de establecer el papel del ejercicio aeróbico *per se*.

Las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron asignadas aleatoriamente en dos grupos paralelos con proporción 1 a 1: grupo con ejercicio (GE) o grupo con metformina (GM) con una ingesta matutina diaria de 1 g; las pacientes de este grupo llevaron una bitácora de registro de toma del medicamento y se realizó una llamada telefónica semanal para verificar apego al tratamiento.

Se llevaron a cabo evaluaciones del contenido de grasa hepática, mediciones antropométricas, determinación de parámetros bioquímicos, evaluación de la capacidad funcional y de riesgo cardiovascular al inicio del estudio y 12 semanas después para ambos grupos.

Valoración de hígado graso (tomografía computarizada simple)

Se realizó estudio de tomografía computarizada simple de abdomen superior con equipo de tomografía axial computarizada de 64 cortes (General Electric, modelo Light Speed VCT) al inicio y al final del estudio. El hígado se dividió en ocho segmentos (división de Couinaud), estableciéndose una región de interés (ROI) de 1 cm de diámetro ± 0.1 cm²; dentro de cada segmento se realizaron 10 mediciones. Se calculó la media de cada segmento y la media total para obtener la superficie total de hígado graso, considerando un valor de atenuación hepática normal de 50-57 unidades Hounsfield (UH).¹⁹ De acuerdo con el estudio realizado por Kodama, *et al.*, un valor de atenuación de 40 UH es predictivo de un contenido de grasa hepática de 30%, mientras que un valor de 30 UH corresponde a 50% de grasa.²³ Los estudios fueron realizados en el Servicio de Tomografía Computada del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Valoración antropométrica

El peso corporal y la talla fueron medidos en un estadímetro y báscula electrónicos (Marca Bame,

modelo 427, México) con las pacientes en ropa ligera. Se calculó el IMC = peso (kg)/talla² (m²). La circunferencia de cintura se determinó a nivel de la cicatriz umbilical.

Valoración bioquímica

Las pacientes fueron instruidas para evitar el consumo de alcohol y la realización de ejercicio 24 h antes de la toma de muestras. Se determinaron los niveles sanguíneos en ayuno de 8-10 h de glucosa (mg/dL), colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL y LDL) (mg/dL), insulina (μU/mL) y enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) (UI/L), todas ellas en suero. Se determinó el índice aterogénico (colesterol/HDL) como parámetro bioquímico para la evaluación de la presencia de riesgo cardiovascular, considerándose un riesgo bajo a valores < 4.5 mg/dL.²⁴ Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio Central del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina fue determinada mediante el índice HOMA-IR, utilizando los valores de glucosa e insulina en ayunas. Se consideró como resistencia a la insulina cuando HOMA-IR > 2.4 de acuerdo con los resultados obtenidos por Aguilar-Salinas, *et al.*, en población mexicana.²⁵

Valoración del riesgo cardiovascular y capacidad funcional

Como parámetros de riesgo cardiovascular se determinaron los latidos recuperados en los minutos 1 y 2 posteriores a la valoración ergométrica con protocolo de Balke, así como la recuperación de la pre-

sión sanguínea sistólica al tercer minuto postejercicio (PBP3), la frecuencia cardiaca de reposo (FCrep) y el índice de eficiencia miocárdica (IEM). Se determinó la capacidad funcional expresada como tiempo de duración de la prueba ergométrica, el máximo consumo de oxígeno alcanzado (VO_{2pico}) de manera indirecta y los equivalentes metabólicos (METs).

Programa de ejercicio

Para el grupo GE se realizó prescripción de un programa de ejercicio aeróbico individualizado y supervisado por doce semanas, cinco días/semana a 60-85% de la frecuencia cardiaca de reserva (FCR). Cada sesión de ejercicio fue precedida por calentamiento (movilizaciones articulares y estiramientos) y al finalizar se realizó una fase de enfriamiento consistente en estiramientos. El programa se dividió en dos etapas, la primera de adaptación anatómica para lograr el apego y la adaptación fisiológica al ejercicio con una duración de cinco semanas y la segunda de preparación general con el objetivo de mejorar la condición física. La primera semana se inició con 20 min, progresando la carga en 10 min/sem hasta lograr 60 min en la quinta semana. En la sexta semana se realizó nuevamente la valoración ergométrica con protocolo de Balke con el objetivo de ajustar la frecuencia cardiaca de trabajo y permanecer en el intervalo de intensidad establecido para las seis semanas subsecuentes del programa. A partir de la sexta semana se mantuvo un volumen de 60 min/5 días/sem (Figura 1). La intensidad del trabajo aeróbico fue controlada en todas las sesiones mediante la frecuencia cardiaca con el uso de pulsómetros, asegurando que la vía metabólica utilizada durante el ejercicio regulara la sensibilidad a la insulina. Se permitió a las pacientes elegir el aparato en cada sesión de ejercicio (caminadora, bicicleta o escaladora) considerando el cambio del mismo en se-

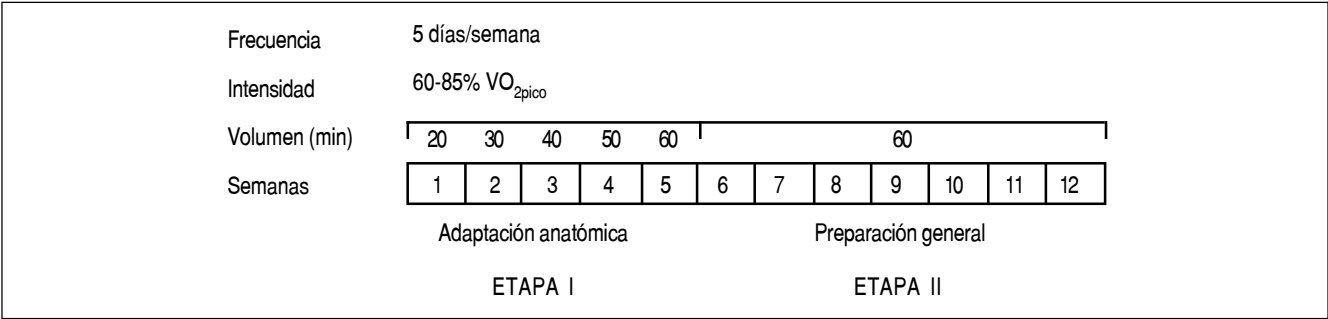


Figura 1. Características del programa de ejercicio aeróbico. Se indica la extensión de las etapas, el volumen, la intensidad y la frecuencia de trabajo durante las 12 semanas de intervención.

sión subsiguiente, evitando la monotonía y favoreciendo la adherencia al programa.

Análisis estadístico de resultados

Se utilizó el programa SPSS v.12.0 para Windows (Chicago, IL, USA) en todos los análisis. Los resultados son reportados como medianas, límites y promedios de las diferencias entre las mediciones basales y finales (Δ). Se utilizó la prueba de los signos de Wilcoxon para datos pareados y la prueba de U-Mann Whitney para datos independientes con el fin de examinar la significancia de los cambios en las variables de estudio dentro de cada grupo y entre grupos. Un valor de $P < 0.05$ se consideró como significativo en todos los casos.

RESULTADOS

Al inicio la muestra quedó conformada por 19 pacientes, durante el desarrollo de la investigación se eliminaron del protocolo tres participantes: la primera por suspender el tratamiento (metformina), la segunda por presentar diagnóstico de hepatitis A durante la intervención y la última por no cumplir con 80% de asistencia a las sesiones de ejercicio (Figura 2). Al final del estudio los grupos quedaron conformados con ocho pacientes por grupo, el grupo GE

tuvo un cumplimiento de 85% en sus sesiones de entrenamiento mientras que el grupo GM reportó 100% de cumplimiento. No se reportaron efectos adversos relacionados con los tratamientos.

Las características iniciales de las participantes se muestran en el cuadro 1. A pesar de la aleatorización se encontraron valores más elevados en el grupo GE para la tensión arterial diastólica, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL y enzimas ALT, AST, si bien la relación AST/ALT fue similar para ambos grupos.

Hígado graso

La cantidad de grasa hepática permaneció sin cambios significativos en ambos grupos después de doce semanas con respecto a su basal, observándose la tendencia a disminuir con ambas intervenciones en 14.64% (IC 95% 0.92, 28.36) para GE y 10.37% (IC 95% -1.74, 22.48) para GM. Las enzimas hepáticas ALT y AST no mostraron diferencia posterior a la intervención para ninguno de los grupos (Cuadro 1).

Resistencia a la insulina

Posterior a doce semanas de intervención el grupo GE disminuyó los niveles de insulina ($P < 0.05$);

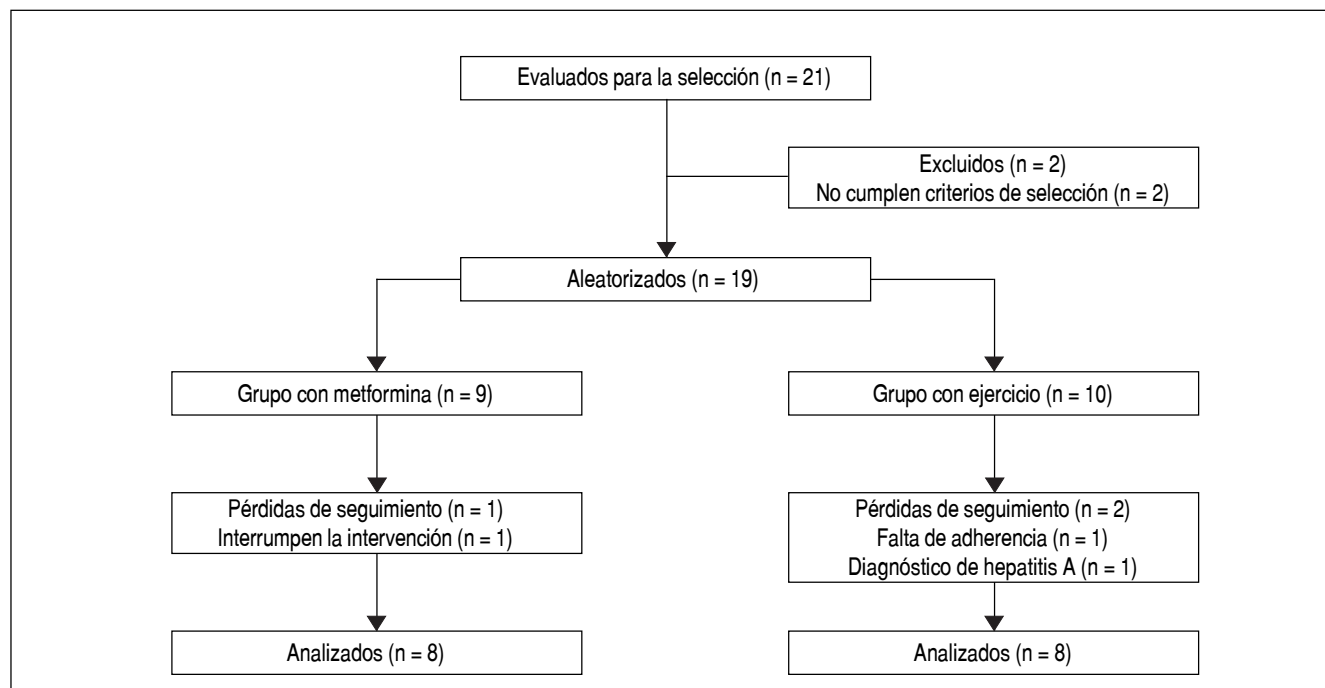


Figura 2. Flujo de participantes durante el estudio.

Cuadro 1. Características de la población en estudio pre y postratamiento.

Parámetros	GE		GM	
	Pre (n = 10)	Post (n = 8)	Pre (n = 9)	Post (n = 8)
Edad (años)	43.00 (25.0-59.0)	38.50 (25.0-59.0)	40.00 (29.0-55.0)*	39.50 (29.0-53.0)*
• Antropométricos				
Talla (m)	1.54 (1.46-1.65)	1.55 (1.4-1.6)	1.53 (1.50-1.68)	1.55 (1.5-1.6)
Peso (kg)	80.40 (65.3-90.3)	83.45 (63.3-91.7)	80.20 (62.4-100.7)	81.05 (58.0-100.9)
IMC (kg/m ²)	32.20 (27.4-38.1)	33.35 (26.7-37.1)	34.20 (27.7-39.9)	34.16 (26.0-41.0)
Cintura (cm)	106.60 (87.0-121.5)	105.15 (85.6-117.3)	106.50 (84.5-121.5)	104.25 (86.2-116.1)
• Cardiovasculares				
Tensión arterial sistólica (mmHg)	125.00 (118.0-140.0)	115.00 (90.0-130.0)	120.00 (105.0-140.0)	110.00 (110.0-130.0)
Tensión arterial diastólica (mmHg)	90.00 (80.0-93.0)§	75.00 (60.0-80.0)	70.00 (60.0-90.0)§	70.00 (70.0-80.0)
• Parámetros bioquímicos				
ALT (UI/L)	37.50 (17.7-97)§	40.35 (21.1-73.0)§	22.00 (16.0-33.0)§	22.00 (11.0-42.0)§
AST (UI/L)	37.10 (24-74.6)§	37.85 (22.0-63.0)§	23.00 (18.0-43.0)§	24.50 (17.0-35.0)§
AST/ALT	0.8 (0.6-2.1)	0.90 (0.7-1.8)	1.10 (0.8-1.4)	1.07 (0.8-1.5)
Glucosa (mg/dL)	90.50 (76.0-117.0)	91.50 (77.0-118.0)	84.00 (78.0-98.0)	90.00 (78.0-98.0)
Colesterol (mg/dL)	216.50 (160.0-286.7)§	208.00 (153.0-300.0)§	192.00 (152.0-230.0)§	175.00 (144.0-205.0)§
LDL (mg/dL)	145.50 (86.0-190.0)§	130.65 (84.0-183.4)	113.00 (67.0-152.0)§	98.00 (50.0-134.0)
HDL (mg/dL)	39.85 (30.0-57.2)	45.20 (31.0-67.5)	37.00 (28.0-46.0)	36.00 (33.0-49.0)
TG (mg/dL)	176.00 (132.0-334.0)§	164.50 (102.0-368.9)	132.00 (99.0-193.0)§	113.00 (96.0-170.0)
Colesterol/HDL	5.58 (4.41-6.78)	4.37 (3.65-6.91)*	4.86 (3.69-6.39)	4.52 (3.08-5.91)
Insulina (μU/mL)	16.75 (9.7-46.3)	15.70 (6.9-26.2)*	14.80 (5.7-27.3)	20.25 (7.8-30.8)
HOMA-IR	3.75 (2.0-13.3)	3.61 (1.4-7.6)	3.00 (1.1-6.6)	4.14 (1.8-6.8)
• TAC				
Grasa hepática (UH)	36.80 (27.3-46.4)	46.53 (25.0-59.4)	42.84 (16.5-49.7)	45.38 (37.4-57.3)
• Capacidad funcional				
VO _{2pico} (mL*kg ⁻¹ *min ⁻¹)	29.40 (22.0-36.7)	37.80 (25.9-42.0)*	33.25 (25.9-36.7)	31.32 (25.9-36.7)
Duración de la prueba (min)	16.00 (12.0-20.0)	21.00 (14.0-24.0)*	18.00 (14.0-20.0)	17.00 (14.0-20.0)
METs	8.40 (6.3-10.5)	10.80 (7.4-12.0)*	9.50 (7.4-10.5)	8.95 (7.4-10.5)
• Riesgo cardiovascular				
FCreposito (lpm)	87.00 (76.0-112.0)	73.00 (60.0-105.0)	86.00 (69.0-95.0)	83.50 (72.0-93.0)
Rec 1min (lpm)	18.00 (7.0-27.0)	23.50 (10.0-31.0)*	21.00 (9.0-26.0)	22.00 (16.0-28.0)
Rec 2min (lpm)	34.00 (16.0-43.0)	42.00 (19.0-62.0)*	38.00 (28.0-43.0)	37.00 (33.0-49.0)
PBP3 (mmHg)	0.87 (0.77-0.98)	0.75 (0.55-0.94)*	0.77 (0.61-0.97)	0.81 (0.71-0.92)
IEM	11.43 (9.7-18.6)	10.38 (7.4-11.4)*	11.22 (7.9-15.6)	10.16 (8.3-15.5)

Valores expresados como medianas(mínimos-máximos). IMC: índice de masa corporal. ALT: alanino aminotransferasa. AST: aspartato aminotransferasa. LDL: lipoproteínas de baja densidad. HDL: lipoproteínas de alta densidad. TG: triglicéridos. TAC: tomografía axial computarizada. VO_{2pico} volumen máximo de oxígeno alcanzado. METs equivalente del metabolismo basal. FCreposito: frecuencia cardiaca de reposo. Rec 1min: recuperación al primer minuto; Rec 2 min recuperación al segundo minuto. PBP3: presión sanguínea sistólica al tercer minuto poejercicio. IEM: índice de eficiencia miocárdica. * Prueba Wilcoxon para muestras relacionadas. § Prueba U-Mann Whitney para muestras independientes(P < 0.05).

sin embargo, esta reducción no llegó a ser suficiente para alcanzar niveles normales de HOMA-IR (Cuadro 1). El análisis entre tratamientos de los valores Δ indicó un cambio significativo en la insulina y el índice HOMA-IR (P = 0.03) (Cuadro 2), disminuyendo en el grupo GE y con ligero aumento en el grupo GM.

Componentes del síndrome metabólico

Se determinó la presencia de síndrome metabólico en las diez pacientes integrantes del grupo GE, incluyendo aquellas eliminadas, y en tres del grupo GM, de acuerdo con los criterios establecidos para mujeres por el Programa Nacional de Educación so-

bre Colesterol/Tercer Panel de Tratamiento para Adultos (NCEP/ATP III).²⁶

Posterior a las doce semanas de estudio ninguna de las intervenciones mejoró los parámetros bioquímicos en forma significativa (Cuadro 1). La tensión arterial sistólica y diastólica disminuyó en ambos grupos. El análisis intra grupo demostró para el grupo GE y GM una disminución en la tensión arterial sistólica, con respecto a los valores basales, y en la tensión arterial diastólica en el grupo GE ($P < 0.05$). El síndrome metabólico aún permanecía en cuatro pacientes del GE y en dos pacientes del GM.

Riesgo cardiovascular

El grupo GE mejoró en todas las variables de riesgo cardiovascular con respecto a sus valores basales ($P < 0.05$), excepto para la frecuencia cardiaca en reposo (Cuadro 1). El índice aterogénico disminuyó en el grupo GE posterior a las doce semanas de intervención, alcanzando valores de bajo riesgo; sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos. El análisis de los valores Δ entre los grupos presentó diferencia en la PBP3 y en las variables de capacidad funcional (Cuadro 2).

Cuadro 2. Comparación de las diferencias obtenidas entre tratamientos.

Parámetros	GE Δ	GM Δ	P
Antropométricos			
Peso (kg)	0.57 (-7.7-5.8)	1.28 (-1.7-5.1)	NS
IMC (kg/m ²)	0.21 (-2.9-2.0)	0.16 (-2.3-2.2)	NS
Cintura (cm)	1.91 (-8.4-4.4)	1.10 (-6.0-5.0)	NS
Cardiovasculares			
Tensión arterial sistólica (mmHg)	12.37 (0.0-46.0)	7.50 (0.0-20.0)	NS
Tensión arterial diastólica (mmHg)	14.37 (0.0-33.0)	1.00 (-10.0-20.0)	0.021
Parámetros bioquímicos			
ALT (UI/L)	5.21 (-18.0-24.0)	-0.25 (-26.0-16.0)	NS
AST (UI/L)	3.92 (-19.0-29.0)	0.00 (-12.0-20.0)	NS
Glucosa (mg/dL)	3.43 (-15.0-34.5)	-2.50 (-15.0-8.0)	NS
Colesterol (mg/dL)	24.85 (-37.7-84.0)	13.75 (-24.0-29.0)	NS
LDL (mg/dL)	20.88 (-30.0-72.0)	10.12 (-32.0-21.0)	NS
HDL (mg/dL)	-2.23 (-23.0-7.8)	-0.12 (-5.0-3.0)	NS
TG (mg/dL)	24.86 (-57.0-157.0)	13.42 (-30.0-60.0)	NS
Insulina (mU/mL)	5.02 (-0.9-21.1)	-3.88 (-15.6-11.3)	0.03
HOMA-IR	1.43 (-0.9-7.1)	-0.86 (-3.5-3.0)	0.03
TAC			
Grasa hepática (UH)	-7.32 (-26.6-7.0)	-5.18 (-24.9-4.6)	NS
Capacidad funcional			
VO _{2pico} (ml*Kg ⁻¹ *min ⁻¹)	-7.78 (-14.7- -2.1)	0.00 (0.0-0.0)	0.0001
Duración de la prueba (min)	-4.75 (-8.0- -2.0)	0.00 (0.0-0.0)	0.0001
METs	-2.22 (-4.2- -0.6)	0.00 (0.0-0.0)	0.0001
Riesgo cardiovascular			
FCreposito (lpm)	10.25 (-15.0-48.0)	1.25 (-9.0-14.0)	NS
Rec 1min (lpm)	-5.37 (-12.0-0.0)	-1.12 (-11.0-5.0)	NS
Rec 2min (lpm)	-8.00 (-22.0-5.0)	-1.62 (-7.0-9.0)	NS
PBP3 (mmHg)	0.10 (-0.06-0.28)	-0.04 (-0.31-0.12)	0.03
IEM	2.94 (-0.7-7.3)	1.18 (-0.76-5.0)	NS

Valores expresados como las diferencias de las mediciones basales y finales Δ (mínimos-máximos). IMC: índice de masa corporal. ALT: alanino aminotransferasa. AST: aspartato aminotransferasa. LDL: lipoproteínas de baja densidad. HDL: lipoproteínas de alta densidad. TG: triglicéridos. TAC: tomografía axial computarizada. VO_{2pico}: volumen máximo de oxígeno alcanzado. METs: equivalente del metabolismo basal. FCreposito: frecuencia cardiaca de reposo. Rec 1min recuperación al primer minuto. Rec 2 min recuperación al segundo minuto. PBP3: presión sanguínea sistólica al tercer minuto postejercicio. IEM: índice de eficiencia miocárdica. NS no significativo. Prueba U-Mann Whitney para muestras independientes ($P < 0.05$).

DISCUSIÓN

En este estudio se analizó la influencia del ejercicio aeróbico en la disminución de la grasa hepática en mujeres con sobrepeso u obesidad en comparación con el tratamiento con metformina, observándose que una intervención de doce semanas con cualquiera de los tratamientos no fue suficiente para disminuirla de forma significativa. El tratamiento con ejercicio demostró ser más efectivo en el control de los niveles de insulina, además de incrementar la capacidad funcional y de disminuir el riesgo cardiovascular. No se observaron cambios importantes en parámetros bioquímicos o antropométricos en ambas intervenciones.

El uso de metformina responde al hecho de ser una alternativa poco costosa, así como a los resultados obtenidos en varios estudios donde se reporta una disminución de peso corporal, aumento en la sensibilidad a la insulina, disminución de la hiperinsulinemia y hepatomegalia y mejoría en los niveles séricos de las enzimas ALT y AST;^{16,27,28} sin embargo, su efecto en la disminución del contenido de grasa hepática no está claro. Estudios llevados a cabo en diferentes poblaciones han reportado muy poco o ningún cambio en el contenido de grasa hepática; no obstante, un aumento en la sensibilidad a la insulina.^{29,30} En este estudio el grupo con metformina registró un cambio en el contenido de grasa hepática de 10.37%, no significativo en comparación con el grupo con ejercicio, mientras que los niveles de insulina sérica, el índice HOMA-IR, los niveles de enzimas ALT y AST y el peso corporal tampoco presentaron cambios relevantes. Esto pudo deberse a la dosis utilizada y al tiempo de duración de la intervención, considerando que la mayoría de los estudios que reportan mejoría en estos parámetros utilizan dosis de 1.5 a 2.0 g/día durante al menos cuatro meses.³¹ En el estudio TONIC se utilizó una dosis de 1 g/día de metformina durante un periodo prolongado (96 semanas) en niños y adolescentes con EHGA sin observarse una disminución significativa en las enzimas hepáticas o parámetros histológicos comparado con el placebo,³² si bien la dosis de 1 g/día también utilizada en este estudio favoreció el cambio en el contenido de grasa hepática y no reportó la presencia de efectos adversos, influyendo en la adherencia al tratamiento.³³ Es conveniente llevar a cabo estudios clínicos con un mayor número de individuos y durante un periodo mayor para concluir sobre la efectividad del empleo de dosis bajas en estos pacientes.

La pérdida de peso favorecida por la administración de metformina parece tener una influencia im-

portante en la mejoría de los parámetros bioquímicos e histológicos en este padecimiento; la falta de mejoría en los niveles enzimáticos y en la disminución de grasa hepática en las pacientes integrantes al grupo de metformina en este estudio pudo estar influenciada por la poca pérdida de peso registrada.

El papel que el ejercicio aeróbico *per se* tiene sobre la disminución de la grasa hepática puede parecer impreciso debido a la diversidad en los resultados obtenidos por diferentes autores.^{13-15,34} Estos resultados pueden deberse a la diferencia en las poblaciones estudiadas, a las técnicas de determinación del contenido de grasa hepática (TAC, espectroscopia de resonancia magnética, resonancia magnética nuclear de protones) y a las características de los programas de ejercicio utilizados que varían en el volumen y en la intensidad del ejercicio. Sin embargo, Keating, *et al.*, efectuaron una revisión sistemática encontrando que el ejercicio aeróbico *per se* disminuye el contenido de grasa hepática independientemente de la pérdida de peso o el cambio en la alimentación,³⁵ lo que coincide con los resultados de este estudio donde el grupo con ejercicio registró un cambio de 14.64% de grasa hepática sin una reducción importante en el peso corporal (0.57 kg); el cambio en el contenido de grasa hepática en este grupo pudo deberse al incremento en la sensibilidad a la insulina hepática o a la mejora de la utilización de los ácidos grasos hepáticos, reflejándose en la disminución de la insulina sérica y el índice HOMA-IR.²⁹

La enfermedad de hígado graso no alcohólico es considerada la manifestación hepática del síndrome metabólico. Marchesini, *et al.*, demostraron que existe una correlación entre el contenido de grasa hepática y los componentes del síndrome.³⁶ En este estudio 68.4% de las pacientes tuvieron diagnóstico de SM antes de iniciar la intervención, por lo anterior se puede inferir que si bien representa un factor de riesgo no necesariamente es una condición para la presencia de un contenido elevado de grasa hepática. El ejercicio de intensidad vigorosa y volumen alto es efectivo para disminuir los componentes del SM,³⁷ lo que concuerda con lo hallado en este estudio donde al inicio las 10 pacientes del grupo GE presentaban diagnóstico de SM, mientras que en el grupo GM únicamente tres; posterior a las 12 semanas de intervención cuatro pacientes del grupo GE y dos pacientes del grupo GM ya no presentaban este diagnóstico. Para ambos grupos de tratamiento la falta de impacto en los componentes del síndrome metabólico restantes pudo estar influenciado por la

falta de control en la dieta, ya que únicamente se dieron recomendaciones generales de alimentación y el abordaje de base en esta entidad es el cambio en el estilo de vida; sin embargo, esto no era el objetivo del presente estudio.

La presencia de EHGNA incrementa el riesgo cardiovascular independientemente de los factores de riesgo cardiometabólicos comúnmente conocidos,³⁸ constituyéndose en la principal causa de muerte en esta población; de acuerdo con lo reportado por Domanski, *et al.*, el riesgo se encuentra aumentado incluso desde la esteatosis simple.⁴ Los pacientes con EHGNA presentan una capacidad cardiovascular funcional menor, lo que por sí solo incrementa el riesgo cardiovascular.^{39,40}

La práctica de ejercicio aeróbico disminuye el riesgo cardiovascular, encontrándose una relación inversa entre el consumo pico de oxígeno y la mortalidad: por cada MET que se incrementa se disminuye la mortalidad en 15-19%,^{41,42} mientras que por cada $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ de incremento en la capacidad aeróbica, existe una reducción de 9 a 10% de la mortalidad en hombres y mujeres, respectivamente.²² Por otro lado, la mortalidad se incrementa progresivamente en la medida que la duración en la prueba de esfuerzo disminuye, los minutos que un paciente tolera reflejan la capacidad funcional del mismo.^{43,44} El índice de recuperación de la presión arterial sistólica (PBP3) es otro parámetro de riesgo cardiovascular, un valor menor representa un menor riesgo.⁴⁵ Posterior a doce semanas de intervención el grupo GE mejoró los parámetros de capacidad funcional y riesgo cardiovascular. El índice aterogénico disminuyó en el grupo GE y no mostró cambios en el grupo GM, indicando que el ejercicio disminuye el riesgo cardiovascular al intervenir de forma más efectiva en las diferentes vías del metabolismo energético mientras que la metformina actúa principalmente a nivel hepático. Por lo anterior, se establece que un programa de ejercicio aeróbico dosificado individualmente disminuye el riesgo cardiovascular en pacientes con EHGNA, independientemente de los cambios hepáticos que provoque.

En resumen, a pesar de no encontrarse diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la disminución de grasa hepática, el grupo con ejercicio favoreció la modificación de algunos componentes del síndrome metabólico y aumentó la resistencia cardiovascular.

Este estudio ofrece varias fortalezas: el uso de la TAC, considerado un método no invasivo con una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EHGNA (82 y 100%, respectivamente),⁴⁶ el en-

trenamiento fue supervisado con el objetivo de asegurar el trabajo aeróbico a la intensidad prescrita y obtener los beneficios del ejercicio; la dosis utilizada de metformina favoreció la adherencia y la ausencia de efectos adversos. Por otro lado, dentro de las deficiencias del estudio, para establecer la efectividad del programa de ejercicio propuesto en la reducción de grasa hepática, se encuentra en primer lugar el tamaño de muestra reducido, lo que pudo influir en la distribución de los pacientes reflejándose en los valores basales de ambos grupos. En segundo lugar no fue posible realizar la comparación con la técnica de referencia (biopsia hepática), por lo que no es posible establecer la efectividad del programa de ejercicio en grados avanzados de esteatosis como la EHNA.

CONCLUSIONES

Un programa de ejercicio aeróbico de doce semanas de duración con un volumen por semana de entrenamiento de 300 minutos y de intensidad moderada a vigorosa (60-85% $\text{VO}_{2\text{pico}}$) modificó el contenido de grasa hepática en 14.64% y mejoró los factores de riesgo cardiovascular en esta muestra; sin embargo, se requiere de la realización de más estudios que comparen los diferentes componentes de la carga para poder ser concluyentes, además de seguimiento prospectivo para verificar la duración de los cambios obtenidos bajo estas condiciones. El tratamiento con ejercicio aeróbico contribuyó a un abordaje integral al modificar algunos componentes del síndrome metabólico, disminuir el riesgo cardiovascular y aumentar la capacidad funcional.

REFERENCIAS

1. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
2. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172(7): 899-905.
3. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 285-300.
4. Domanski JP, Park SJ, Harrison SA. Cardiovascular disease and nonalcoholic fatty liver disease. Does histologic severity matter? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 427-30.
5. Sanyal A (Ed.). Non alcoholic fatty liver disease. An issue of clinics in liver disease. USA: Saunders; 2012.
6. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* 2009; 8(Suppl. 1): S4-S8.
7. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis among a large middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124-31.

8. Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology* 2009; 8(1; Suppl): S18-S24.
9. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 1334-59.
10. Gill HK, Wu GY. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 345-53.
11. Stewart KJ, Bacher AC, Turner K, Lim JG, Hees PS, Shapiro EP, Tayback M, et al. Exercise and risk factors associated with metabolic syndrome in older adults. *Am J Prev Med* 2005; 28: 9-18.
12. St. George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 68-76.
13. Devries MC, Samjoo IA, Hamadeh MJ, Tarnopolsky MA. Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes and adiposity in men and women. *Obesity* 2008; 16: 2281-8.
14. Johnson N, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009; 50: 1105-12.
15. Van der Heijden G, Wang ZJ, Chu ZD, Sauer PJ, Haymond MW, Rodriguez LM, Sunehag AL. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity* 2010; 18: 384-90.
16. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358(9285): 893-4.
17. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393-403.
18. Targher G, Bellis A, Fornengo P, Ciaravella F, Pichiri I, Cavallo P, Trimarco B. Prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 331-40.
19. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol* 2009; 51: 433-45.
20. Cabrera de León A, Rodríguez-Pérez MC, Rodríguez-Benjumeda LM, Anfa-Lafuente B, Brito-Díaz B, Muros de Fuentes M, Almeida-González D, et al. Sedentarismo: tiempo de ocio activo frente a porcentaje del gasto energético. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(3): 244-50.
21. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
22. Antúnez de la Rosa MR, Jiménez y Villegas MC, Cortés Villarreal G. Valoración inicial con prueba de esfuerzo al paciente cardiopata para ingresar al programa de rehabilitación cardíaca. *Rev Mex Enf Cardiol* 2004; 12: 34-7.
23. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 1307-12.
24. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 757-65.
25. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Ríos-Torres JM, Gómez-Pérez FJ, Rull JA, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001; 42: 1298-307.
26. 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 Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
27. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:23-8.
28. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, David E, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-90.
29. Tiikkainen M, Häkkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Mäkimattila S, Yki-Järvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2169-76.
30. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, Modi A, et al. Clinical Trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 172-82.
31. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera R, Belfiore A. The role of metformin in the management of NAFLD. *Experimental Diabetes Research* 2012. Article ID 716404. Doi:10.1155/2012/716404.
32. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305(16): 1659-8.
33. Fujioka K, Brazg RL, Raz I, Bruce S, Joyal S, Swanink R, Pans M. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 28-39.
34. Shojaei-Moradie F, Baynes KC, Pentecost C, Bell JD, Thomas EL, Jackson NC, et al. Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism. *Diabetologia* 2007; 50(2): 404-13.
35. 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.
36. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
37. Johnson JL, Slentz CA, Houmard JA, Samsa GP, Duscha BD, Aiken LB, McCartney JS, et al. Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise). *Am J Cardiol* 2007; 100(12): 1759-66.
38. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191: 235-40.
39. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003; 108: 1554-9.
40. Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Sharrett AR, Blumenthal RS. Ability of exercise testing to predict car-

- diovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA* 2003; 290: 1600-07.
41. Lee DC, Sui X, Artero EG, Lee IM, Church TS, McAuley TA, Stanford FC, et al. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation* 2011; 124: 2483-90.
 42. Lyerly GW, Sui X, Lavie CJ, Church TS, Hand GA, Blair SN. The association between cardiorespiratory fitness and risk of all-cause mortality among women with impaired fasting glucose or undiagnosed diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 780-6.
 43. Rozanski A, Gransar H, Hayes S, Friedman J, Hachamovitch R, Berman D. Comparison of long-term mortality risk following normal exercise vs. adenosine myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 999-1008.
 44. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz CN, Lauer MS, Marwick TH, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med* 2005; 353: 468-75.
 45. Tsuda M, Hatano K, Hayashi H, Yokota M, Hirai M, Saito H. Diagnostic value of postexercise systolic blood pressure response for detecting coronary artery disease in patients with or without hypertension. *Am Heart J* 1993; 125: 718-25.
 46. Roldan-Valadez E, Favila E, Martínez-López M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2008; 7: 212-20.
- Reimpresos:*
- Rebeca Salas-Romero**
 Instituto Nacional de Rehabilitación
 Calz. México-Xochimilco Núm. 289
 Col. Arenal de Guadalupe
 14389, México, D.F.
 Tel. 5999-1000, Ext. 15224
 Correo electrónico: calinha@prodigy.net.mx
- Recibido el 30 de abril 2012.*
Aceptado el 29 de abril 2013.