



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**MENOR FIBROSIS HEPÁTICA EN OBESOS METABÓLICAMENTE SANOS
CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

GUTIÉRREZ GROBE YLSE

TUTOR:

DR. NORBERTO CARLOS CHÁVEZ TAPIA

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

ÍNDICE

• Resumen	4
• Abstract	6
• Antecedentes	8
• Pregunta de investigación, hipótesis y objetivo	9
• Métodos	10
• Resultados	15
• Discusión	20
• Conclusiones	23
• Referencias	24

**MENOR FIBROSIS HEPÁTICA EN OBESOS METABÓLICAMENTE SANOS
CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO**

MENOR FIBROSIS HEPÁTICA EN OBESOS METABÓLICAMENTE SANOS CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.

Ylse Gutiérrez-Grobe M.D.¹, Beatriz A. Sanchez-Jimenez M.D.¹, Eva Juárez-Hernández N.C.¹, Martha Helena Uribe-Ramos M.D. ¹, Martha Helena Ramos-Ostos M.D.², Misael Uribe PhD,¹ Norberto C. Chávez-Tapia PhD. ¹

- 1 Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad. Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México
- 2 Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento. Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México.

Resumen

Antecedentes: Según la presencia o ausencia de comorbilidades asociadas a la obesidad, los pacientes pueden dividirse en obesos metabólicamente no sanos (OMNS) y obesos metabólicamente sanos (OMS). El objetivo de este estudio fue evaluar la fibrosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA) y comparar las características entre los pacientes OMS versus pacientes OMNS.

Métodos: Se realizó un estudio transversal anidado en un ensayo controlado aleatorizado. Se incluyeron pacientes obesos. La presencia de HGNA se determinó por ultrasonografía hepática y fibrosis hepática por elastografía transitoria, así como APRI y NAFLD scores. Los pacientes fueron comparados según el fenotipo de obesidad determinada por criterios Wildman, Wildman modificados y criterios de consenso de Sociedades.

Resultados: El ensayo controlado aleatorizado incluyó 1,024 pacientes con hígado graso no alcohólico. De estos, 428 (41.7 %) pacientes fueron incluidos en esta rama del estudio. La mayoría de los pacientes eran hombres (84.6 %). Se encontró una diferencia significativa entre los pacientes OMS y OMNS cuando se comparó cualquier estadio de fibrosis (21.4% vs. 42.0%, respectivamente; $p= 0.05$). Cuando se consideró criterios de Consenso de

Sociedades, la fibrosis fue mayor en los pacientes OMNS (MHO 12.2 % vs 21.8%; $p = 0.05$).

Conclusión: Hubo una incidencia significativamente mayor de fibrosis en pacientes OMNS. La identificación de pacientes obesos con "características saludables" es importante, ya que estos pacientes se comportan sin complicaciones metabólicas, incluyendo la fibrosis hepática, por lo que su abordaje diagnóstico y terapéutico debe ser diferente.

LOWER LIVER FIBROSIS IN METABOLICALLY HEALTHY OBESE PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.

Ylse Gutiérrez-Grobe M.D.¹, Beatriz A. Sanchez-Jimenez M.D.¹, Eva Juárez-Hernández N.C.¹, Martha Helena Uribe-Ramos M.D. ¹, Martha Helena Ramos-Ostos M.D.², Misael Uribe PhD,¹ Norberto C. Chávez-Tapia PhD. ¹

1 Obesity and Gastrointestinal Diseases Unit. Medica Sur Clinic and Foundation. Mexico City, Mexico

2 Diagnosis and Treatment Unit. Medica Sur Clinic and Mexico City, Mexico

Abstract

Background: According to the presence or absence of comorbidities associated to obesity, patients can be divided into, metabolically unhealthy obese (MUHO) and metabolically healthy obese (MHO). The aim of this study was to evaluate liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and to compare the characteristics between MHO patients versus MUHO patients.

Methods: We carried out a cross-sectional study nested to a randomized controlled trial. Obese patients were included. NAFLD presence was determined by liver ultrasonography, and fibrosis by liver transient elastography, APRI score and NAFLD score. Patients were compared according to the obesity phenotype determined by Wildman Criteria and Consensus Societies criteria.

Results: The randomized controlled trial included 1024 patients with NAFLD. Of these total, 428 (41.7%) patients were included in this branch of the study. Most patients were male (84.6%). We found a significant difference between MHO and MUHO patients when any fibrosis stage was compared (21.4% vs. 42.0% respectively; $p= 0.05$). When Consensus Societies criteria was considered fibrosis was higher in MUHO patients (MHO 12.2% vs 21.8%; $p=0.05$).

Conclusion: There was a significantly higher incidence of fibrosis in MUHO patients. The identification of obese patients with “healthy characteristics” is important since these patients behave without metabolic complications, including liver fibrosis and therefore their management should be different.

ANTECEDENTES

La obesidad es una enfermedad crónica con una prevalencia cada vez mayor en todo el mundo, debido a las modificaciones de estilo de vida, hábitos alimenticios, el ejercicio, el estrés y el fácil acceso a la comida rápida. En los Estados Unidos se estima que el porcentaje de estadounidenses con índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg / m² o 30 kg / m² supera el 34%, y en México la prevalencia oscila entre el 21% y el 33% de los hombres y mujeres respectivamente. [1,2]

Esta enfermedad se ha establecido como un factor clave bien conocido para los trastornos relacionados con la resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia, hipertensión y trastornos cardiovasculares. [3] Sin embargo, estudios previos han sugerido, que no todos los pacientes obesos tienen el mismo comportamiento metabólico. Sims et al. propuso la existencia de un fenotipo en los pacientes obesos que se caracterizan por la falta de comorbilidades asociadas con síndrome metabólico y con menor riesgo de futuros eventos cardiovasculares y por lo tanto menos mortalidad. [4] Estos pacientes se conocen como metabólicamente sano pero obesos (OMS), y muestran sensibilidad normal de la insulina, no hipertensión, y perfil lipídico y hormonal normal. Algunos estudios han sugerido que casi el 30% de población obesa cuenta de este fenotipo de la obesidad. [5,6]

En los pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA), la presencia y la gravedad de la fibrosis predice la mortalidad relacionada con el hígado y la mortalidad global. Además la edad, características relacionadas con fibrosis avanzada en estos pacientes incluyen edad avanzada, IMC alto, la presencia de comorbilidades asociadas a la obesidad y el síndrome metabólico. A pesar de la biopsia hepática es el estándar de oro en el diagnóstico de la fibrosis, es un método invasivo, con algunas limitaciones y el riesgo de complicaciones de peri-procedimiento y mortalidad. [7] Teniendo en cuenta esto, se han desarrollado otros métodos no invasivos para la evaluación de la fibrosis hepática, como la elastografía transitoria que permite, medir la rigidez hepática con buena sensibilidad y especificidad para identificar fibrosis significativa. [8]

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los pacientes obesos metabólicamente sanos tienen un comportamiento en la fibrosis hepática diferente al de los obesos metabólicamente no enfermos?

HIPÓTESIS

Los obesos metabólicamente sanos, tienen una distribución diferente de grasa corporal que les permite tener un comportamiento del metabolismo y las complicaciones cardiometabólicas relacionadas a la obesidad, diferente a aquel de los obesos metabólicamente no sanos, quienes tendrán mayor número de alteraciones metabólicas incluyendo hígado graso no alcohólico, y diferente progresión de la fibrosis por diferente perfil inflamatorio.

OBJETIVO

Evaluar la fibrosis hepática en los pacientes con hígado graso no alcohólico diagnosticada por métodos no invasivos y comparar las características entre los pacientes obesos metabólicamente sanos y metabólicamente no sanos.

MÉTODOS

Población

Se realizó un estudio transversal anidado en un ensayo controlado aleatorizado (ECA) (NCT 01874249) en la Clínica Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDYT) de la Fundación Clínica Medica Sur entre junio de 2012 y septiembre de 2014. El protocolo recibió la aprobación de Medica Sur y del comité de ética de la Fundación conforme a la Declaración de Helsinki .

Nuestra población muestra fue seleccionada a partir de una serie de pacientes consecutivos con diagnóstico de hígado graso no alcohólico diagnosticados por USG hepático en el CIDYT. Todos los pacientes obesos con un IMC > 30 kg / m² se incluyeron. Los pacientes fueron asignados al azar en cinco grupos de intervención de acuerdo con el protocolo del ECA.

Los criterios de exclusión fueron:

- Consumo de alcohol > 20 g / día
- Enfermedad conocida del hígado
- Uso actual de medicación.
- La presencia de enfermedad hepática viral, alteraciones genéticas, autoinmunes, e inducida por fármacos fue excluida en todos los pacientes con pruebas de laboratorio y un cuestionario sobre los medicamentos tomados en el momento del check-up.

Los parámetros antropométricos obtenidos fueron: edad, sexo, peso, talla, presión arterial, circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera, razón cintura –cadera, porcentaje de grasa corporal medida mediante impedancia del cuerpo a través del sistema de análisis de Tanita (Tanita Corporation, Tokio, Japón), y el IMC (calculado como el peso (kg) / altura (m) ². Se solicitaron de

pruebas de laboratorio biometría hemática con cuenta diferencial, pruebas de función hepática, proteína C reactiva y perfil de lípidos.

Diagnóstico de HGNA y fibrosis

La presencia de hígado graso no alcohólico fue identificada por ecografía hepática basado en la presencia de un hígado brillante en pacientes en ayunas. Un transductor de 3,5 MHz (Elegra; Siemens Medical Systems, Mountain Grove, CA) se utilizó para obtener una vista sagital del lóbulo derecho del hígado, vista transversal del segmento lateral del hígado, y cualesquiera áreas focales de ecotextura alterado. El diagnóstico de fibrosis hepática se basó en la elastografía transitoria (FibroScan™) a una sola medición, realizada por un solo operador. Todos los procedimientos de FibroScan se realizaron con la máquina FibroScan 502 (Echosens, Francia) utilizando una sonda XL (2.5 Hz de frecuencia). Para el procedimiento de FibroScan, los pacientes fueron posicionados en decúbito dorsal con el brazo derecho extendido (9). Otros métodos no invasivos utilizados para evaluar la fibrosis fueron: el índice de AST a plaquetas (APRI) y la puntuación de fibrosis hígado graso no alcohólico, que han sido validados en la población de latinoamericana (10). La puntuación APRI y NAFLD score se calcularon utilizando las siguientes ecuaciones:

- $APRI = \{AST \text{ (IU/l)} / [\text{límite normal superior de } 41 \text{ (IU/l)}]\} / \text{cuenta de plaquetas } (\times 10^9/\text{l}) \times 100 \text{ (11)}$
- $NAFLD \text{ score de fibrosis} = 1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{glucosa anormal en ayunas o DM (si = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AAR} - 0.013 \times \text{número de plaquetas } (\times 10^9/\text{l}) - 0.66 \times \text{concentración de albúmina sérica (g/dl)} \text{ (12)}$

Los valores de corte utilizados para el diagnóstico de fibrosis significativa

fueron: APRI > 1 y la puntuación NAFLD > 0,676. Para el procedimiento de FibroScan, el valor de corte para el hígado graso no alcohólico fue de 6,6 kPa. Para el diagnóstico de la fibrosis significativa, la puntuación del NAFLD score y APRI se calcularon para todos los pacientes, y el procedimiento FibroScan se realizó en un grupo de 150 pacientes (según las reglas de la ECA) .

Determinación salud metabólica

Los pacientes OMS y OMNS fueron clasificados de acuerdo a los criterios aceptados de Wildman, Wildman modificado y las Sociedades de consenso, que se definen en la Tabla 1. Sin embargo, cabe mencionar que no medimos la concentración de insulina en suero y, por lo tanto, no tenemos datos para el modelo de evaluación de la homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA - IR), que se incluye en el Wildman y Wildman modificados (13-15).

Table 1. Criteria for assessment of fibrosis: Consensus Societies, Wildman, and Wildman modified

Consensus Societies	Wildman	Wildman modified
Cardiometabolic abnormalities		
<p>Large waist circumference: >94 cm in men; > 80 cm in women</p> <p>Elevated triglyceride level: Fasting triglyceride level >1.7 mmol/l</p> <p>Decreased HDL level: HDL cholesterol <1.0 mmol/l in men; >1.3 mmol/l in women</p> <p>Elevated glucose level: Fasting glucose level >5.6 mmol/l or drug treatment</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p>Elevated blood pressure: Systolic >130 mmHg and/or diastolic >85 mmHg and/or antihypertensive drug treatment or history of hypertension</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p style="text-align: center;">-----</p> <p>Elevated triglyceride level: Fasting triglyceride level >150 mg/dl</p> <p>Decreased HDL-C level: HDL-C level <40 mg/dl in men; <50 mg/dl in women or lipid-lowering medication use</p> <p>Elevated glucose level: Fasting glucose level >100 mg/dl or antidiabetic medication use</p> <p>Insulin resistance: HOMA-IR >5.13 (90th percentile)</p> <p>Elevated blood pressure: Systolic/diastolic blood pressure >130/85 mmHg or antihypertensive medication use</p> <p>Systemic inflammation: hsCRP level >0.1 mg/l (90th percentile)</p>	<p style="text-align: center;">-----</p> <p>Elevated triglyceride level: Fasting triglyceride level >150 mg/dl</p> <p>Decreased HDL-C level: HDL-C level <40 mg/dl in men; <50 mg/dl in women or lipid-lowering medication use</p> <p>Elevated glucose level: Fasting glucose level >100 mg/dl or antidiabetic medication use</p> <p>Insulin resistance: HOMA-IR >3.8 (90th percentile)</p> <p>Elevated blood pressure: Systolic/diastolic blood pressure >130/85 mmHg or antihypertensive medication use</p> <p>Systemic inflammation: hsCRP level >3 mg/l (90th percentile)</p>
Criteria for body size phenotypes		
<p>Normal weight, metabolically healthy: BMI <25.0 kg/m² and <3 cardiometabolic abnormalities</p> <p>Normal weight, metabolically abnormal: BMI <25.0 kg/m² and >3 cardiometabolic abnormalities</p>	<p>Normal weight, metabolically healthy: BMI <25.0 kg/m² and <2 cardiometabolic abnormalities</p> <p>Normal weight, metabolically abnormal: BMI <25.0 kg/m² and >2 cardiometabolic abnormalities</p>	<p>Normal weight, metabolically healthy: BMI <25.0 kg/m² and <2 cardiometabolic abnormalities</p> <p>Normal weight, metabolically abnormal: BMI <25.0 kg/m² and >2 cardiometabolic abnormalities</p>
Consensus Societies	Wildman	Wildman modified
Criteria for body size phenotypes		
<p>Overweight, metabolically healthy: BMI 25.0–29.9 kg/m² and <3 cardiometabolic abnormalities</p> <p>Overweight, metabolically abnormal:</p>	<p>Overweight, metabolically healthy: BMI 25.0–29.9 kg/m² and <2 cardiometabolic abnormalities</p> <p>Overweight, metabolically abnormal:</p>	<p>Overweight, metabolically healthy: BMI 25.0–29.9 kg/m² and <2 cardiometabolic abnormalities</p> <p>Overweight, metabolically abnormal:</p>

BMI 25.0–29.9 kg/m² and >3 cardiometabolic abnormalities	BMI 25.0–29.9 kg/m ² and >2 cardiometabolic abnormalities	BMI 25.0–29.9 kg/m ² and >2 cardiometabolic abnormalities
Obese, metabolically healthy: BMI >30.0 kg/m² and <3 cardiometabolic abnormalities	Obese, metabolically healthy: BMI >30.0 kg/m ² and <2 cardiometabolic abnormalities	Obese, metabolically healthy: BMI >30.0 kg/m ² and <2 cardiometabolic abnormalities
Obese, metabolically abnormal: BMI >30.0 kg/m² and >3 cardiometabolic abnormalities	Obese, metabolically abnormal: BMI >30.0 kg/m ² and >2 cardiometabolic abnormalities	Obese, metabolically abnormal: BMI >30.0 kg/m ² and >2 cardiometabolic abnormalities

HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein, BMI: body mass index. *Modified from:* Martínez-Larrad MT, Corbatón Anchuelo A, Del Prado N *et al.* Profile of individuals who are metabolically healthy obese using different definition criteria. A population-based analysis in the Spanish population. PLoS ONE 2014; 9(9): e106641. doi:10.1371/journal.pone.0106641.

Análisis estadístico

La distribución de las variables se determinó mediante la prueba de Kruskal-Wallis, y las variables continuas se describieron utilizando medidas de tendencia central y la desviación estándar o rangos intercuartilares. Las medias se compararon mediante la prueba t de Student.

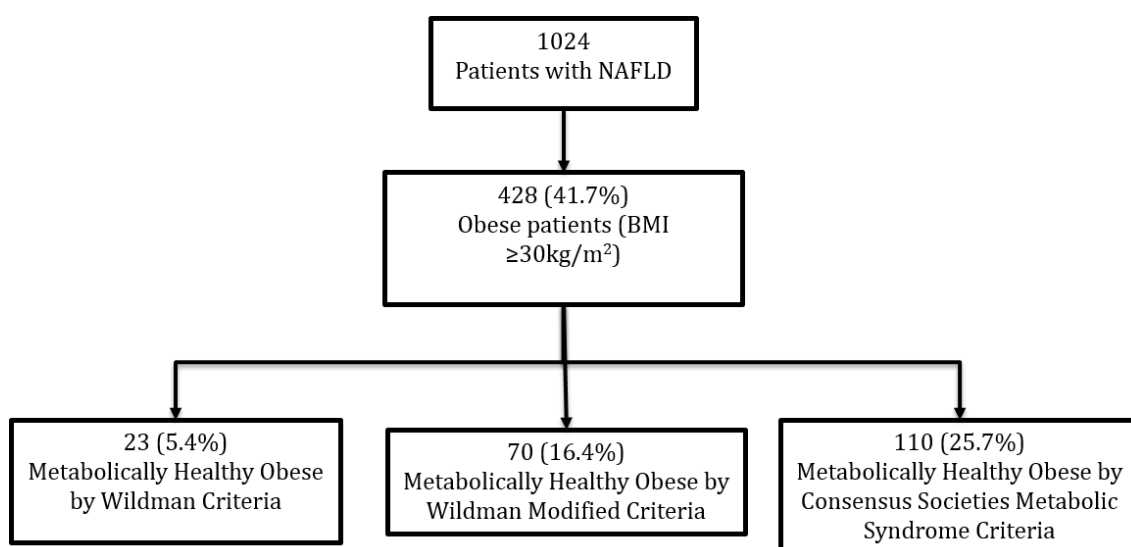
Las variables categóricas se describieron con números y porcentajes y se compararon mediante la prueba exacta de Fisher.

Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico SPSS / PC versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.).

RESULTADOS

El ECA incluyó 1.024 pacientes con hígado graso no alcohólico; 428 (41,7%) pacientes eran obesos y se incluyeron en esta rama del estudio. La elastografía transitoria se realizó en 150 pacientes de acuerdo con el protocolo. La Figura 1 muestra la distribución de los pacientes OMS de acuerdo a los diferentes criterios de diagnóstico.



La mayoría de los pacientes eran hombres (84,6%), con una edad media de 47,65 ± 8,7 años y un IMC promedio de 33,4 ± 3,2 kg /m². Otras características generales de los pacientes se muestran en la Tabla 2.

Table 2. Main characteristics of the patients	
Characteristic	N (%) or mean \pm SD
Female	66 (15.4)
Age (years)	47.65 \pm 8.7
Weight (kg)	96.9 \pm 14.1
Height (m)	1.92 \pm 4.54
Body Mass Index (kg/m²)	33.4 \pm 3.2
Waist circumference (cm)	110.2 \pm 9.1
Hip circumference (cm)	111.5 \pm 7.7
Fat mass percentage (%)	35.6 \pm 6.5
Systolic arterial tension (mmHg)	118.4 \pm 11.2
Diastolic arterial tension (mmHg)	78.9 \pm 9.1
Diabetes mellitus	38 (8.9)
Hypertension	95 (22.2)
Smoking	119 (27.8)
Cardiac pathology	12 (2.8)
Hepatitis A or B virus infection history	57 (13.3)
Glucose (mg/dL)	106.4 \pm 30.7
Ureic nitrogen (mg/dL)	13.1 \pm 8.7
Creatinine (mg/dL)	1.24 \pm 4.8
Uric acid (mg/dL)	7.5 \pm 8.6
C Reactive Protein (mg/L)	4.2 \pm 4.8
Albumin (mg/dL)	4.3 \pm 4.1
Alkaline phosphatase (U/L)	71.4 \pm 20.7
Total Bilirrubine (mg/dL)	0.8 \pm 0.4
Aspartate Transaminase (U/L)	32.8 \pm 13.1
Alanine Aminotransferase (U/L)	43.4 \pm 25.4
Hemoglobin (mg/dL)	15.7 \pm 1.3
Platelets (x10³/μL)	220.4 \pm 61.0
Leukocytes (x10³/μL)	6.8 \pm 1.7
Triglycerides (mg/dL)	229.8 \pm 199.2
Cholesterol (mg/dL)	205.6 \pm 43.0
High Density Lipoprotein (mg/dL)	40.3 \pm 9.2
Low Density Lipoprotein (mg/dL)	122.5 \pm 34.4
Liver fibrosis	
NAFLD score	18 (4.2)
APRI	10 (2.3)
FibroScan™	30 (7.0)

Los números y porcentajes de los pacientes diagnosticados con cualquier grado de fibrosis fueron los 18 pacientes (4,2%) diagnosticados mediante la puntuación de NAFLD score, 10 pacientes (2,3%) diagnosticados mediante el APRI y 30 pacientes (7,0%) utilizando la elastografía transitoria.

La comparación entre los pacientes OMNS y OMS diagnosticados mediante

cualquier criterio, mostró que los pacientes OMNS tenían significativamente mayor elevación de glucosa en ayunas y los niveles de triglicéridos, mayor presión sistólica y diastólica, mayor circunferencia de la cintura, y mayor rigidez del hígado. Por el contrario, los pacientes OMNS tenían un nivel de lipoproteínas de alta densidad inferior. El porcentaje de grasa corporal fue diferente entre estos grupos sólo cuando clasificó utilizando los criterios de Wildman y Wildman modificado (Tabla 3).

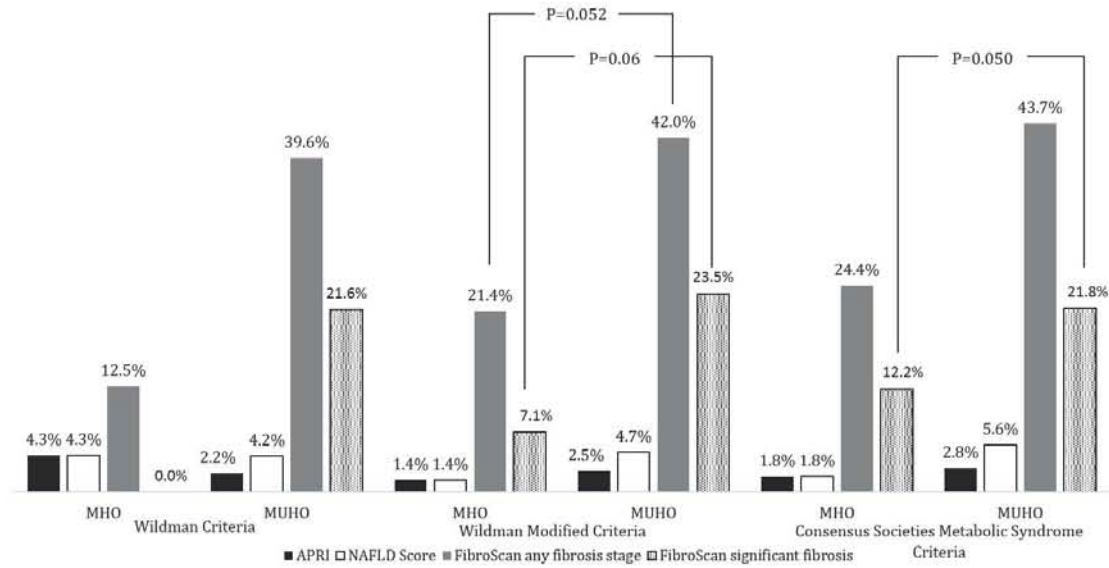
Table 3. Characteristics of MHO and MUHO patients.

Variable	MUHO by all criteria	MHO Wildman criteria <i>n</i> = 23 (5.4%)	<i>P</i> *	MHO Wildman modified criteria <i>n</i> = 70 (16.4%)	<i>P</i> **	MHO Consensus Societies criteria <i>n</i> = 110 (25.7%)	<i>P</i> ***
Waist circumference (cm)	110.2±9.3	109.2±5.9	0.611	108.1±7.4	0.039	108.6±9.6	0.035
% fat body mass	36.1±5.8	32.9±5.6	0.025	33.5±5.1	0.001	34.8±5.9	0.203
Systolic blood pressure (mmHg)	118.8±11.2	112.5±9.0	0.009	114.6±7.5	0.002	114.4±7.6	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.1±9.2	74.5±6.5	0.019	75.9±6.6	0.003	76.1±5.7	0.001
Glucose (mg/dL)	107.2±31.3	92.0±7.0	0.021	94.8±9.4	0.001	94.4±8.4	<0.001
Cholesterol (mg/dL)	205.8±40	197.1±39	0.328	202.1±36.4	0.452	202.8±39.8	0.337
Triglycerides (mg/dL)	236.6±202.6	110.1±22.8	0.003	155.1±84.8	0.001	172.5±90.3	0.001
Low Density Lipoprotein (mg/dL)	122.7±33.5	121.7±36.5	0.914	125.3±32.4	0.454	124.8±33.8	0.588
High-density lipoprotein (mg/dL)	39.6±8.5	52.7±12.0	<0.001	46.4±9.5	<0.001	44.2±9.1	<0.001
C-reactive protein (mg/L)	4.3±4.9	3.6±3.2	0.535	2.2±2.1	<0.001	4.0±4.4	0.823
Albumin (mg/dL)	4.1±0.3	4.12±0.3	0.787	4.5±0.5	0.818	4.9±0.8	0.105
Alkaline phosphatase (U/L)	72.2±18.6	64±20.5	0.075	65.7±18.3	0.011	68.0±18.3	0.054

Total Bilirrubine (mg/dL)	0.8±0.5	0.8±0.4	0.859	0.9±0.3	0.593	0.8±0.3	0.704
Direct Bilirrubine (mg/dL)	0.14±0.05	0.1±0.08	0.213	0.18±0.14	0.017	0.16±0.12	0.094
Aspartate Transaminase (U/L)	32.2±12.1	29.8±18.3	0.253	30.7±9.5	0.130	30.6±11.2	0.015
Alanine Aminotransferase (U/L)	44.2±25.8	33.5±18.3	0.054	38.9±20	0.105	38.1±21.4	0.008
Platelets (x10³/μL)	222.5±51.4	226.4±51.9	0.629	220±44.7	0.952	22.4.9±50	0.342
Leukocytes (x10³/μL)	6.8±1.7	5.9±1.1	0.006	6.1±1.2	<0.001	6.6±1.6	0.111
Liver stiffness (kPa)	6.2±2.4	4.5±1.2	0.052	5.1±1.6	0.014	5.3±1.7	0.006

P* MUHO by all criteria vs. MHO Wildman Criteria; P** MUHO by all criteria vs. MHO Wildman Modified Criteria; P*** MUHO by all criteria vs. MHO Consensus Societies Criteria

Los pacientes fueron estratificados en subgrupos de acuerdo con los criterios diagnósticos de la salud metabólica. Los grupos OMS y OMNS diferían cuando se clasifican de acuerdo a la Wildman modificado criterios cuando se comparó cualquier estadio de fibrosis (21.4% vs. 42.0%, respectivamente; p = 0,05). Sin embargo, los grupos no difirieron significativamente, cuando se evaluó la fibrosis significativa. Por otro lado, se observó una tendencia a un mayor porcentaje de pacientes OMNS a tener más fibrosis avanzada (OMS 7,1% vs. OMNS 23,5%; P = 0,06). Por el contrario, la aplicación de los criterios de las Sociedades de consenso mostró que un porcentaje significativamente mayor de pacientes OMNS tenía fibrosis significativa como se identifica por el FibroScan (OMNS 21,8% frente a 12,2% OMS; P = 0,05). La aplicación de los criterios de Wildman no mostró diferencias significativas entre los grupos OMS y OMNS; sin embargo, la fibrosis en cualquier etapa y fibrosis significativa fueron más frecuentes en los pacientes OMNS (Figura 2).



MHO Metabolic Healthy Obese; MUHO Metabolic Unhealthy Obese

DISCUSIÓN

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, 1,7 millones de personas se clasifican actualmente como sobrepeso, y la prevalencia de la obesidad sigue aumentando debido a hábitos alimenticios y de ejercicio no saludables adquiridos por la población (16). Publicaciones anteriores han clasificado la obesidad en dos formas generales del fenotipo: una distribución "forma de pera" de tejido adiposo, aparentemente sin complicaciones metabólicas, y la obesidad "en forma de manzana" o una distribución central de tejido adiposo, que se asocia con el síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. La identificación de los pacientes obesos con características saludables es importante porque estos pacientes no presentan complicaciones metabólicas, y su abordaje puede ser diferente a la de los pacientes OMNS (17).

Ha habido un reciente aumento en el interés por la relación entre las vías inflamatorias, el tejido adiposo, y las enfermedades metabólicas (18,19). Esser et al. proporcionaron pruebas de que en comparación con los pacientes OMS, los pacientes OMNS tienen significativamente mayor activación del receptor tipo NOD 3 del inflamasoma en los macrófagos en el tejido adiposo visceral, lo que favorece la respuesta inflamatoria (20, 21). El NLP3 se ha encontrado recientemente que interactúa con la proteína asociada a apoptosis PYCARD/ASC, que contiene un dominio de reclutamiento de caspasas que forma un complejo de inflamasoma. Este complejo activa la señalización de NF-kappa B y desempeña un papel en la regulación de la inflamación, la respuesta inmune, y la apoptosis (22,23). Este mecanismo se ha implicado recientemente en la regulación de la progresión del HGNA (24).

Un estudio reciente realizado por Sung et al. investigó el riesgo para la aterosclerosis preclínica y el hígado graso en una gran cohorte de Corea del Sur. El estudio encontró que los pacientes OMS corrían el riesgo de hígado graso y el riesgo de la aterosclerosis preclínica atenuado, mientras que los pacientes OMNS y no obesos metabólicamente no sanos, corrían el riesgo de hígado graso y la aterosclerosis preclínica (25). Sin embargo, ese estudio no

evaluó el estadio de fibrosis, que predice la mortalidad general y la relacionada con el hígado en pacientes con HGNA (26,27).

Aunque la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la fibrosis, las estrategias no invasivas, que son más rentables y accesibles para la mayoría de la población, debe ser considerado como una herramienta eficaz para el diagnóstico poblacional y en la primera línea de abordaje y prevención de la fibrosis hepática. Esto se convierte en una cuestión más importante cuando la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso se está convirtiendo en un grave problema de salud pública en México y Estados Unidos, así como en la mayor parte del mundo occidental. Aunque la puntuación del NAFLD score y APRI son herramientas de utilidad clínica para el diagnóstico de la fibrosis, encontramos diferencias entre sus resultados y los producidos por el FibroScan, posiblemente porque los pacientes OMS tendrán valores iniciales más bajos de las puntuaciones basadas en parámetros bioquímicos.

Una limitación de nuestro estudio es que no se midió la concentración de insulina en suero, y no pudimos calcular el HOMA-IR. Es probable que perdiéramos algunos pacientes OMNS cuando se aplicaron los criterios de Wildman o de Wildman modificados en el diagnóstico y que el número de pacientes diagnosticados OMS por estos criterios podría haberse sobreestimado.

En este estudio observamos que probablemente hay diferentes respuestas fisiológicas en pacientes obesos según su fenotipo y una mayor prevalencia de la fibrosis en OMNS que en los pacientes OMS. Creemos que la comprensión de este concepto es primordial. Sobre esta base, debemos ser capaces de predecir qué pacientes obesos son más propensos a desarrollar una enfermedad hepática metabólica progresiva y promover estrategias para el seguimiento y el diseño de las intervenciones terapéuticas según el fenotipo de obesidad. Además de las diferentes respuestas metabólicas en pacientes obesos, también se reconoce que existe un grupo de pacientes delgados que tienen trastornos metabólicos, principalmente resistencia a la insulina; estos pacientes se les llama "Pacientes con peso normal pero metabólicamente

enfermos" (28). En el futuro, el médico puede necesitar usar esta estrategia de selección y seguimiento de los pacientes OMNS, para los pacientes no obesos pero metabólicamente enfermos para asegurar la detección oportuna de enfermedades del hígado y para la prevención de eventos relacionados con otros trastornos cardiometabólicos.

CONCLUSIONES

Los pacientes obesos pueden clasificarse en dos fenotipos en función de su estado metabólico: la obesidad saludable y la obesidad no saludable (OMS y OMNS, respectivamente). Las vías inflamatorias en el tejido adiposo difieren entre los pacientes obesos saludables y no saludables. Este es el primer estudio para comparar el estado de fibrosis entre los pacientes OMS y OMNS. Los pacientes OMNS tienen estadios significativamente más avanzados de fibrosis que los pacientes OMS. El fenotipo de obesidad y el estado de salud metabólica podrían ser las características clave para continuar el estudio de la fisiopatología de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

En conclusión, este estudio muestra una mayor prevalencia de fibrosis hepática en pacientes OMNS en comparación con OMS. Los hallazgos de este estudio indican lo importante que será en pacientes obesos con HGNA, especialmente OMNS, establecer medidas para modular la ingesta de alcohol y otros factores de riesgo para la enfermedad hepática. El clínico debe alentar fuertemente a estos pacientes a cambiar sus hábitos alimenticios y estilo de vida para evitar la progresión de la fibrosis a cirrosis, la cual, si no se controla, aumentará la mortalidad en esta población.

REFERENCIAS

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384:766
2. Finucane, M.M., Stevens, G.A., Cowan, M.J., Danaei, G., Lin, J.K., Paciorek, C.J., Singh, G.M., Gutierrez, H.R., Lu, Y., Bahalim, A.N., Farzadfar, F., Riley, L.M., Ezzati, M. Global burden of metabolic risk factors of chronic diseases collaborating group (body mass index). National, regional, and global trends in body-s index since 1980 systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377, 557–567
3. Van Gaal, L.F., Mertens, I.L., De Block, C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444, 875–880
4. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 2001; 50: 1499–1504
5. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (7): 2482–2488
6. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, M . Brochu, M-E . Lavoie, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35 (7): 971–981
7. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(45): 16820-16830

8. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of Hepatology* 2011; 54(4): 650-659.
9. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960-74
10. Pérez-Gutiérrez OZ, Hernández-Rocha C, Candia-Balboa RA, Arrese MA, Benitez C, Brizuela-Alcántara DC, et al. Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population. *Ann Hepatol* 2013; 12 (3): 416-424
11. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-26
12. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, et al. The NAFLD fibrosis score: a non-invasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-54
13. Martínez-Larrad MT, Corbatón Anchuelo A, Del Prado N, Ibarra-Rueda JM, Gabriel R, et al. Profile of Individuals Who Are Metabolically Healthy Obese Using Different Definition Criteria. A Population-Based Analysis in the Spanish Population. *PLoS ONE* 2014; 9(9): e106641. doi:10.1371/journal.pone.0106641

14. Wildman, R.P., Muntner, P., Reynolds, K., McGinn, A.P., Rajpathak, S., Wylie-Rosett, J., Sowers, M.R., The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch. Intern. Med.* 2008; 168, 1617–1624
15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239
16. Haslam, D.W., James, W.P. Obesity. *Lancet.* 2005; 366; 1197–1209
17. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89, 2569-75
18. Koster A, Stenholm S, Alley DE et al Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity* 2010; 18:2354–2361
19. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93:359–404
20. Esser N, L'homme L, De Roover A, Kohnen L, Scheen AJ, Moutschen M, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetología* 2013; 56: 2487 – 2497

21. Stienstra R, Stefan N. Tipping the inflammatory balance: inflammasome activation distinguishes metabolically unhealthy from healthy obesity. *Diabetologia*. 2013; 56: 2343-2346
22. Aron-Wisnewsky J, Gaborit B, Dutour A, Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: New insights. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 338-348
23. Wen H, Gris D, Lei Y et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasomes activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol* 2011; 12:408–415
24. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin CC, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012; 482 (7384): 179 – 185
25. Sung KC, Cha SC, Sung JW, So MS, Byrne CD. Metabolically healthy obese subjects are at risk of fatty liver but not of pre-clinical atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24: 256 – 262
26. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010;51: 373-375.
27. Younossi Z, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis (NASH): interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011;53:1873-1881.
28. Walker GE, Marzullo P, Ricotti, Bona G, Prodam F. The pathophysiology of abdominal adipose tissue depots in health and disease. *Horm Mol Biol Invest* 2014; 19(1): 57 – 74