



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**COMPARACIÓN DE VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS,
BIOQUÍMICAS E HISTOLÓGICAS DE PACIENTES CON
OBESIDAD MÓRBIDA E INDICACIÓN DE CIRUGÍA BARIÁTRICA
VS PACIENTES CON ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO
ALCOHÓLICA**

Presentada por Sara Mambrilla Herrero,
para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida y tutorizada por:
Dr. Daniel De Luis Román

Co-directores:
Dra. Rocío Aller De la Fuente
Dr. David Pacheco Sánchez





Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**COMPARACIÓN DE VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS,
BIOQUÍMICAS E HISTOLÓGICAS DE PACIENTES CON
OBESIDAD MÓRBIDA E INDICACIÓN DE CIRUGÍA
BARIÁTRICA VS PACIENTES CON ENFERMEDAD POR
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA**

Doctorando:
Sara Mambrilla Herrero

Dirigida y tutorizada por:
Dr. Daniel De Luis Román

Co-directores:
Dra. Rocío Aller De la Fuente
Dr. David Pacheco Sánchez

Valladolid, Octubre 2016





Universidad de Valladolid

Valladolid, Julio 2016.

VºB del tutor y director de la tesis

Dr. D. Daniel De Luis Román

VºBº de la codirectora de la tesis

Dra. Dña. Rocío Aller de la Fuente

VºBº del codirector de la tesis

Dr. D. David Pacheco Sánchez



AGRADECIMIENTOS

Quizá esta sea la parte más difícil de todo el texto. Es complicado expresar y plasmar en papel mi gratitud hacia todas las personas e instituciones involucradas de alguna forma en este proyecto. Lo intentare en las próximas líneas.

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a los Doctores Daniel de Luis, Rocío Ayer y David Pacheco, sin sus conocimientos, experiencia y consejos no habría sido posible el fin de esta tesis. También por saber y querer enseñar, por querer crecer día a día.

A la doctora Olatz Izaola Jauregui por el seguimiento de los pacientes y al doctor Manuel Gonzalez Sangrado por su disponibilidad y contribución imprescindible en la obtención de los resultados.

A mis compañeros de trabajo que, conscientes de ello o no, han facilitado que esta tesis vea la luz.

A mis amigas y amigos, muchas veces único contacto con la realidad, que han sabido apoyarme en los buenos y malos momentos.

A Javi, por aparecer.

A mi familia. En especial a mis padres, María Jesús y Carmelo a quienes debo todo lo que tengo y soy. A mis hermanos: Natalia, mi mejor maestra en el camino del doctorado y a mi hermano Álvaro.

A todos los que de alguna forma han contribuido a que esto fuera posible, muchas gracias.



*“No te rindas que la vida es eso
Continuar el viaje
Perseguir tus sueños
Destruir el tiempo
Correr los escombros
Y destapar el cielo”*

*Mario Benedetti
No te rindas*





ÍNDICE



Índice.....	7
Índice de tablas.....	14
Índice de figuras	17
Abreviaturas.....	19
I Introducción.....	21
1. Obesidad	23
1.1 Introducción	23
1.1.1 Definición	23
1.1.2 Epidemiología	24
1.1.3 Obesidad como factor de riesgo	37
1.2 Factores de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad	38
1.2.1 Síndrome metabólico	41
1.2.1.1 Epidemiología	41
1.2.2 Hipertensión arterial	45
1.2.2.1 Epidemiología	47
1.2.2.2 HTA como factor de riesgo asociado a obesidad	48
1.2.2.3 Tratamiento y recomendaciones	50
1.2.3 Diabetes Mellitus	54
1.2.3.1 Epidemiología	55
1.2.3.2 Diabetes como factor de riesgo asociado a obesidad	58
1.2.3.3 Prevención y tratamiento	60
1.2.4 Dislipemia	62
1.2.4.1 Epidemiología	63
1.2.4.2 Dislipemia como factor de riesgo asociado a obesidad	66
1.2.4.3 Tratamiento y prevención	68
1.2.5 Otros factores de riesgo	70
1.2.5.1 Tabaco	70
1.2.5.1.1 Epidemiología	70
1.2.5.1.2 Tabaco como factor de riesgo asociado a obesidad	71
1.2.5.1.3 Tratamiento y prevención	72

1.2.5.2	Adipocitoquinas	73
1.3	Comorbilidades de la obesidad	79
1.3.1	Alteraciones digestivas	79
1.3.2	Alteraciones hormonales	80
1.3.3	Alteraciones respiratorias	81
1.3.4	Otras	81
1.4	Ingesta dietética	82
1.5	Tratamiento	84
1.5.1	Tratamiento médico	85
1.5.2	Tratamiento quirúrgico	89
1.5.2.1	Clasificación de las técnicas quirúrgicas	92
1.5.2.2	Resultados	99
2.	Hígado graso no alcohólico	102
2.1	Introducción	102
2.2	Epidemiología y factores de riesgo	103
2.3	Patogenia	107
2.4	Diagnóstico	108
2.4.1	Presentación clínica	108
2.4.2	Anormalidades analíticas	109
2.4.3	Pruebas de imagen	110
2.4.4	Histología	110
2.5	Tratamiento	114
II. Objetivos.....		121
1.	Objetivos	123
2.	Justificación de la tesis	124
III. Material y métodos.....		127

1.	Diseño del estudio	129
2.	Ámbito de realización	129
3.	Población de estudio	129
4.	Criterios de inclusión y exclusión	130
5.	Variables estudiadas	132
5.1	Epidemiología	132
5.2	Antropometría	133
5.3	Bioimpedanciometría	133
5.4	Factores de riesgo cardiovascular	135
5.5	Síndrome metabólico	138
5.6	Adipocitoquinas	139
5.6.1	Adiponectina	139
5.6.2	Leptina	141
5.6.3	Resistina	143
5.7	Histología hepática	146
5.8	Análisis estadístico	148
6.	Tratamiento informático y control de calidad de los datos	149
7.	Bibliografía	149
IV	Resultados.....	151
1.	Estudio de variables epidemiológicas	153
2.	Estudio de variables hepáticas	154
2.1	Estudio de las variables histológicas hepáticas por sexo	154
2.2	Estudio de variables hepáticas por edad	158
2.3	Estudio de las variables hepáticas por grupos	160
2.4	Estudio de las variables hepáticas en función de la presencia de EGHNA	163
2.5	Estudio de las variables hepáticas por según subgrupos	165
3.	Estudio de las variables antropométricas	169

3.1	Estudio de variables antropométricas por sexo	169
3.2	Estudio de variables antropométricas por grupo de edad	170
3.3	Estudio de variables antropométricas por el grupo	171
3.4	Estudio de variables antropométricas por NAS score	173
3.5	Estudio de variables antropométricas por subgrupo	174
4.	Estudio de los factores de riesgo cardiovascular	176
4.1	Estudio de los factores de riesgo cardiovascular por sexo	183
4.2	Estudio de los factores de riesgo cardiovascular por edad	186
4.3	Estudio de los factores de riesgo cardiovascular por grupo	189
4.4	Estudio de factores de riesgo cardiovascular por NAS score	198
4.5	Estudio de factores de riesgo cardiovascular por subgrupos	200
5.	Bioimpedanciometría	203
5.1	Estudio de la bioimpedanciometría por sexos	203
5.2	Estudio de la bioimpedanciometría por edad	204
5.3	Estudio de la bioimpedanciometría por grupos	205
5.4	Estudio de la bioimpedanciometría por NAS score	206
5.5	Estudio de la bioimpedanciometría por subgrupos	207
6.	Estudio de las adipocitoquinas	209
6.1	Estudio de las adipocitoquinas por sexo	210
6.2	Estudio de las adipocitoquinas por grupo de edad	211
6.3	Estudio de las adipocitoquinas por grupo	211
6.4	Estudio de las adipocitoquinas en función del NAS score	212
6.5	Estudio de las adipocitoquinas en función del subgrupo	213

V. Discusión	215
I. Comparar la histología NAS score de una muestra de pacientes obesos mórbidos con indicación de cirugía bariátrica versus grupo de pacientes en estudio por elevación de transaminasas y sospecha de esteatohepatitis no alcohólica.....	218
II. Comparar los valores antropométricos de una muestra de pacientes obesidad mórbidos con indicación de cirugía bariátrica versus grupo de pacientes estudio por elevación de transaminasas y sospecha de esteatohepatitis no alcohólica.....	226
III. Comparar los factores de riesgo cardiovascular de una muestra de pacientes obesos mórbidos con indicación de cirugía bariátrica versus grupo de pacientes en estudio por elevación de transaminasas y sospecha de esteatohepatitis no alcohólica.....	234
IV. Comparar los valores de adipocitoquinas de una muestra de pacientes obesos mórbidos con indicación de cirugía bariátrica versus grupo de pacientes en estudio por elevación de transaminasas y sospecha de esteatohepatitis no alcohólica	240
VI Conclusiones.....	247
VII Bibliografía.....	251

INDICE DE TABLAS:

Tabla 1: Clasificación internacional para bajo peso, sobrepeso y obesidad de acuerdo al IMC	26
Tabla 2: Terminología para las categorías IMC entre 2 – 20 años	34
Tabla 3: Fórmulas propuestas para el cálculo del HOMA-IR y del HOMA-B	44
Tabla 4: Clasificación y definiciones de los niveles de HTA (mmHg)	46
Tabla 5: Recomendaciones para la modificación del estilo de vida	52
Tabla 6: Clasificación según niveles de Colesterol total, LDL y HDL	65
Tabla 7: Criterios de selección de la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida	90
Tabla 8: Mortalidad y resolución de comorbilidades de la obesidad	100
Tabla 9: Factores de riesgo y condiciones asociadas a EHNA	105
Tabla 10: Sistema de puntuación para la clasificación de individuos con EHNA	106
Tabla 11: Clasificación histopatológica de la enfermedad por hígado graso no alcohólica según el índice de Kleiner	112
Tabla 12: Variables estudiadas	132
Tabla 13: Resumen de los valores de referencia de las diferentes variables analizadas en laboratorio	136
Tabla 14: Criterios Síndrome metabólico Según consenso IDF y AHA/NHLBI	138
Tabla 15: Concentraciones del calibrador en función del vial	142
Tabla 16: NASH-score de Kleiner	147
Tabla 17: Estadiaje de la fibrosis	147
Tabla 18: Estudio de sexo y edad según grupo	154
Tabla 19: Estudio de variables analíticas hepáticas por sexo	155
Tabla 20: Estudio de las variables hepáticas por sexo	156
Tabla 21: EHNA y fibrosis según sexo	157
Tabla 22: Estudio de variables analíticas hepáticas según mediana	

de edad	158
Tabla 23: Estudio de variables hepáticas por mediana de edad	159
Tabla 24: Estudio de variables hepáticas por mediana de edad	160
Tabla 25: Estudio de variables analíticas hepáticas según grupo	161
Tabla 26: Estudio de variables histológicas hepáticas por grupo	162
Tabla 27: Estudio de EHNA y fibrosis por grupo	163
Tabla 28: Estudio de variables analíticas hepáticas según EHNA	164
Tabla 29: Estudio de las variables hepáticas por EHNA	165
Tabla 30: Comparación de los subgrupos con EHNA de los grupos A y B	166
Tabla 31: Estudio de variables analíticas hepáticas según grupo y EHNA	167
Tabla 32: Estudio de variables hepáticas según grupo y EHNA	168
Tabla 33: Estudio de variables antropométricas según el sexo y síndrome metabólico	169
Tabla 34: Tabla de peso según la OMS según grupo de sexo	170
Tabla 35: Estudio de variables antropométricas según mediana de edad	170
Tabla 36: Tabla de peso según la OMS según mediana de edad	171
Tabla 37: Tabla de variables antropométricas según grupo	171
Tabla 38: Tabla de peso según la OMS y grupo	172
Tabla 39: Tabla de variables antropométricas y síndrome metabólico según EHNA	173
Tabla 40: Tabla de peso según la OMS y grupo EHNA	173
Tabla 41: Variables antropométricas y síndrome metabólico según subgrupos y EHNA	174
Tabla 42: Tabla de peso según la OMS y subgrupo con EHNA	174
Tabla 43: Frecuencia poblacional de HTA	178
Tabla 44: Frecuencia poblacional de HTA según los criterios de Síndrome Metabólico	178
Tabla 45: Grados de HTA en la población	178
Tabla 46: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por sexo (I)	184
Tabla 47: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por sexo (II)	185
Tabla 48: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por mediana de edad (I)	187

Tabla 49: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por mediana de edad (II)	188
Tabla 50: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por grupo (I)	190
Tabla 51: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por grupo (II)	191
Tabla 52: Tablas calculadas para obtener varios HOMA-IR constantes, empleadas en la elaboración de las curvas teóricas que se usaron para la interpretación de los datos	193
Tabla 53: Tablas calculadas para obtener varios HOMA-B constantes, empleadas en la elaboración de las curvas teóricas que se usaron para la interpretación de los datos	194
Tabla 54: Pacientes pertenecientes a cada uno de los grupos en función de HOMA IR y HOMA-B	196
Tabla 55: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por NAS score (I)	199
Tabla 56: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por NAS score (II)	200
Tabla 57: Estudio de factores de riesgo cardiovascular en individuos del grupo A y EHNA vs individuos del grupo B y NAS score \geq 5 (I)	201
Tabla 58: Estudio de factores de riesgo cardiovascular en individuos del grupo A y EHNA vs individuos del grupo B y NAS score \geq 5 (II)	202
Tabla 59: Estudio de la bioimpedanciometría por sexos	203
Tabla 60: Estudio de la bioimpedanciometría por mediana de edad	204
Tabla 61: Estudio de la bioimpedanciometría por grupos	205
Tabla 62: Estudio de la bioimpedanciometría por EHNA	206
Tabla 63: Estudio de la bioimpedanciometría por grupo y EHNA	207
Tabla 64: Valor de adipocitoquinas en función del sexo	210
Tabla 65: Valor de adipocitoquinas según mediana de edad	210
Tabla 66: Valor de adipocitoquinas en función del grupo	211
Tabla 67: Valor de adipocitoquinas en función del EHNA	212
Tabla 68: Valor de adipocitoquinas en función del grupo y EHNA	213

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fórmula para el cálculo del IMC	24
Figura 2: Prevalencia mundial de obesidad en hombres	30
Figura 3: Prevalencia mundial de obesidad en hombres	31
Figura 4: Evolución de la tasa de obesidad en las últimas décadas	32
Figuras 5 y 6: Percentiles para la interpretación IMC en pacientes varones y mujeres de 2 a 20 años	35
Figura 7: Relación entre el IMC y la mortalidad	38
Figura 8: Factores de aumento de riesgo cardiovascular en pacientes obesos con aumento de la grasa corporal y visceral corporal	41
Figura 9: Banda gástrica ajustable	93
Figura 10: Técnica By-pass gástrico	95
Figura 11: Técnica de Scopinaro	98
Figura 12: Técnica quirúrgica de la derivación biliopancreática con cruce duodenal	98
Figura 13: Estrategia diagnóstica de la EHNA	113
Figura 14: Ilustración de los potenciales factores asociados a la cirugía bariátrica con potencial papel en el tratamiento del EHNA	119
Figura 15: Representación gráfica de los componentes de la impedancia	134
Figura 16: Procedimiento para obtención del valor de adiponectina	140
Figura 17: Procedimiento para obtención de valor de la resistina	144
Figura 18: Histograma, frecuencia de edad en la población estudiada	153
Figura 19: Clasificación de los grupos A y B con EHNA según la SEEDO	175
Figuras 20 y 21: Tensión arterial sistólica y diastólica de la población	177
Figura 22: Triglicéridos en la muestra	179
Figuras 23, 24 y 25: Colesterol total, HDL y LDL en la muestra	180
Figura 26: Factores de síndrome metabólico positivos en la muestra	181
Figuras 27 y 28: Niveles de insulina y HOMA en la muestra	182
Figura 29: Frecuencia de valores de glucemias muestrales	182
Figura 30: Gráficas insulina vs. glucemia con curvas de iso-HOMA-IR	

e iso-%B.	192
Figura 31: Gráficas insulinemia (Y) vs. glucemia (X) con curvas de iso-HOMA-IR e iso-HOMA B. En las zonas sombreadas los intervalos entre percentiles que se han considerado como valores “normales”	197
Figuras 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 y 39: Impedanciometría: resultados globales	208

ABREVIATURAS

ADA	American diabetes Association
AHA	American Heart Association
AGL	Ácidos grasos libres
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
BIA	Bioimpedancia
CDC	National care for health care statistics and the centers for disease control
CI	Cardiopatía isquémica
DCCT	Diabetes control and complication trial
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
ECV	Enfermedades cardiovasculares
EHGNA	Enfermedad por hígado graso no alcohólica
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
EMEA	Agencia Española del Medicamento
ENSE	Encuesta nacional de salud
ERC	Enfermedad renal crónica
ES	Esteatosis simple
FR	Factor de riesgo
GIP	Glucose-dependent insulintropic polypeptide
GLP-1	Glucagon like peptide-1
GOT	Transaminasa Glutámico Oxalacética (Aspartato aminotrasferasa)
GPT	Transaminasa Glutámico Pirúvica (Alanino aminotrasferasa)
HOMA	Homesostatic Model Assesment
HOMA-B	Homesostatic Model Assesment β secreción
HOMA-IR	Homesostatic Model Assesment Insulinresistencia
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial

ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
IDF	International Diabetes federation
IEFS	Institute of European food studies
IL-6	Interleukina 6
INR	International Normalized Ratio
IOTF	Grupo internacional de trabajo en obesidad
IMC	Índice de masa corporal
INS	Nationwide Inpatient Sample
LDL	Low Density Lipoprotein
NCEP	National Cholesterol Education Program
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHBLI	National Heart, Lung and Blood Institute
NIS	Nationwide Inpatient Sample
OMS	Organización Mundial de la Salud
OS-MRS	Obesity Surgery Mortality Risk Score
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reactiva
RDA	Recommended Dairy Allowances
RR	Riesgo Relativo
SAOS	Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
SCOUT	Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SHBG	Globulina fijadora de hormonas sexuales
SM	Síndrome Metabólico
TA	Tensión Arterial
TAD	Tensión Arterial Diastólica
TAS	Tensión Arterial Sistólica
TG	Triglicéridos
TNF α	Factor de Necrosis Tumoral alfa
USPSTF	United State Preventive Task Force
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO STEP	Wise Approach to Surveillance Programme

I. INTRODUCCIÓN



1

Obesidad

1.1. Introducción

La morbilidad y la mortalidad asociadas al sobrepeso y a la obesidad se conocen desde hace siglos. A lo largo de la historia muchas han sido las referencias a la obesidad en el arte y la cultura, dándonos idea de la importancia de la misma. En la antigüedad se entendía como un signo de prosperidad y buena salud, percepción que ha ido cambiando hasta convertirse en un problema social.

1.1.1 Definición

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por el acúmulo excesivo de grasa en el cuerpo. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) la obesidad se define por un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m². El grupo internacional de trabajo en obesidad (IOTF) y la OMS han definido la obesidad como la epidemia del siglo XXI por las dimensiones adquiridas en los últimos años, su impacto sobre la morbi – mortalidad y la calidad de vida y el gasto sanitario ([1](#), [2](#)).

El IMC o índice de Quetelet es actualmente uno de los métodos más fiables, extendidos y reproducibles de medición del estado nutricional en

adultos. Este índice fue desarrollado por el matemático Adolphe Quetelet durante el siglo XIX. Pese a no ser una técnica perfecta por ser sólo dependiente de dos variables y no tener en cuenta otras medidas como la grasa corporal, edad y actividad física, se mostró como un buen indicador de masa corporal. Se halla dividiendo el peso en kilogramos del individuo entre el cuadrado de la talla en metros.

Figura 1: Fórmula para el cálculo del IMC

$$\text{IMC} = \text{Peso (KG)} / \text{Talla}^2(\text{m})$$

El IMC como se ha mencionado anteriormente se utiliza para clasificar el estado ponderal de la persona, se trata de un cálculo común para hombres y mujeres sólo aplicable en adultos. Existen tablas que asocian el IMC con un estatus nutricional que varía desde el peso insuficiente a la obesidad mórbida. Dentro de cada estrato la OMS ha añadido varios subgrupos que ayudan a la comparación de grupos y contribuyen a la mejora de la salud pública (Ver tabla 1) (2). Además existen otras tablas clasificatorias con ligeras modificaciones sobre la de la OMS, como la desarrollada por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) que propone la clasificación de obesidad grado IV o extrema para aquellos IMC mayores o iguales a 50 kg/m² (3).

1.1.2 Epidemiología

- **Epidemiología de la obesidad**

Dada la importancia de la obesidad como factor de riesgo de múltiples enfermedades el estudio de los determinantes de la obesidad ha cobrado también mucho interés para la epidemiología analítica de los últimos años.

Excluyendo las causas ligadas directamente a patologías médicas, la obesidad es una enfermedad causada por un desequilibrio crónico en la ingesta calórica y en los patrones de actividad física. Existen modelos energéticos que han cuantificado la relación e influencia que la ingesta y el gasto energético tienen sobre el cambio de peso, también se ha documentado el importante papel que juega el aumento de la ingesta en el incremento de la prevalencia de la obesidad.

Tabla 1: Clasificación internacional para bajo peso, sobrepeso y obesidad de acuerdo al IMC.([3](#), [4](#))

OMS	SEEDO 2007
Bajo peso < 18,5	Bajo peso < 18,5
Normo peso 18,5-24,9	Normo peso 18,5-24,9
Sobrepeso 25-29,9	Sobrepeso I 25-26,9
	Sobrepeso II 27-29,9
Obesidad I 30-34,9	Obesidad I 30-34,9
Obesidad II 35-39,9	Obesidad II 35-39,9
Obesidad III > 40	Obesidad mórbida > 40
	Obesidad extrema > 50

Por otro lado muchos problemas socioecológicos contribuyen a la obesidad con una vía común que finaliza en un exceso de energía adquirida

con respecto a la gastada. En esto contamos con factores individuales como la edad, el sexo el estatus socio-económico o la raza. Otros factores como la educación tipo de comida, tipo de ocio, normas sociales y valores personales contribuyen a mantener peso adecuado a la talla. El desequilibrio del balance energético puede ser debido a una falta de control en la ingesta o a un gasto energético disminuido, a fallos en la regulación de las reservas lipídicas o a desajustes en la distribución de nutrientes en los tejidos. La SEEDO propone diversas etiologías para explicar la obesidad (3):

-Alteración de los mecanismos neuroendocrinos.

-Termogénesis o aumento de la tasa metabólica basal, inducida por la acción de nutrientes y hormonas

-Actividad metabólica alterada, en concreto la dinámica de las reservas grasas del organismo. El adipocito tiene un papel paracrino y endocrino fundamental.

-Esteroides sexuales. La disminución de los niveles normales de andrógenos o estrógenos se traducen generalmente en un aumento de la obesidad visceral.

-Variaciones en la actividad metabólica de enzimas implicados en la síntesis de lípidos, oxidación de sustratos o almacenamiento de triglicéridos. Además, se ha observado que diversas moléculas reguladoras de tejido adiposo blanco pueden ser moduladas por el estímulo de nutrientes, modificándose su actividad. Es decir, si bien la actividad de estas enzimas puede deberse en última instancia a causas genéticas, dicha actividad puede modularse metabólicamente y, por tanto, estaría sujeta a las interacciones con los demás elementos de control

-Se ha barajado la posibilidad de que la obesidad sea causada por infecciones virales. En humanos obesos se observa una mayor prevalencia de anticuerpos contra el adenovirus-36, y este, al ser inyectado en ratones y pollos promueve la acumulación de grasa.

-Se sugiere también que un desequilibrio nutricional o metabólico de la madre en los periodos críticos de la gestación.

A día de hoy el incesable incremento en la prevalencia de individuos con sobrepeso y obesidad ([5](#), [6](#)) ya ha sido descrito como una pandemia ([7](#)). La inquietud sobre los riesgos sanitarios asociados al aumento de la obesidad se ha generalizado convirtiéndose en una preocupación casi universal, llegando a definir el problema como de salud pública mundial. Por este motivo, miembros de la OMS han emitido comunicados manifestando esta preocupación, alertando y concienciando de los riesgos y consecuencias que este aumento de peso puede acarrear, así mismo han promovido la difusión de unos objetivos. Los esfuerzos de la comunidad por promulgar unos hábitos de vida saludables cada vez se hacen más patentes.

La monitorización y el estudio de la prevalencia de la obesidad son complejos debido a la inexistencia de registros internacionales obligatorios. La recogida de datos telefónica obtiene una prevalencia subjetiva de la enfermedad, el sesgo de información que implica este tipo de recogida de datos subestima la prevalencia real del problema ([8](#))([9](#)). Por otra parte, existen registros como el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) y el WHO STEP Wise Approach to Surveillance Programme (WHO STEP 2014), que también recogen datos antropométricos de carácter más objetivo ([10](#)).

Según la OMS desde 1980 hasta nuestros días la prevalencia de obesidad se ha doblado en todo el mundo. Según esta misma organización en 2008, 1400 millones de adultos tenían sobrepeso. Dentro de este mismo grupo más de 200 millones de hombres y 300 millones de mujeres eran obesos, lo que supone que más del 35% de los adultos tenían sobrepeso y el 11% eran obesos. Se estima que en el año 2010 estas enfermedades causaron 3,4 millones de muertes en el mundo ([11](#)).

Un estudio sistemático publicado recientemente revela que la proporción mundial de adultos con un IMC de 25 kg/m² o mayor se ha incrementado desde 1980 hasta 2013 desde el 28,8% hasta el 36,9 % en hombres y del 29,8% al 38% para mujeres por lo que se estima un incremento global de la combinación de sobrepeso y obesidad del 27,5% en estas tres décadas (12).

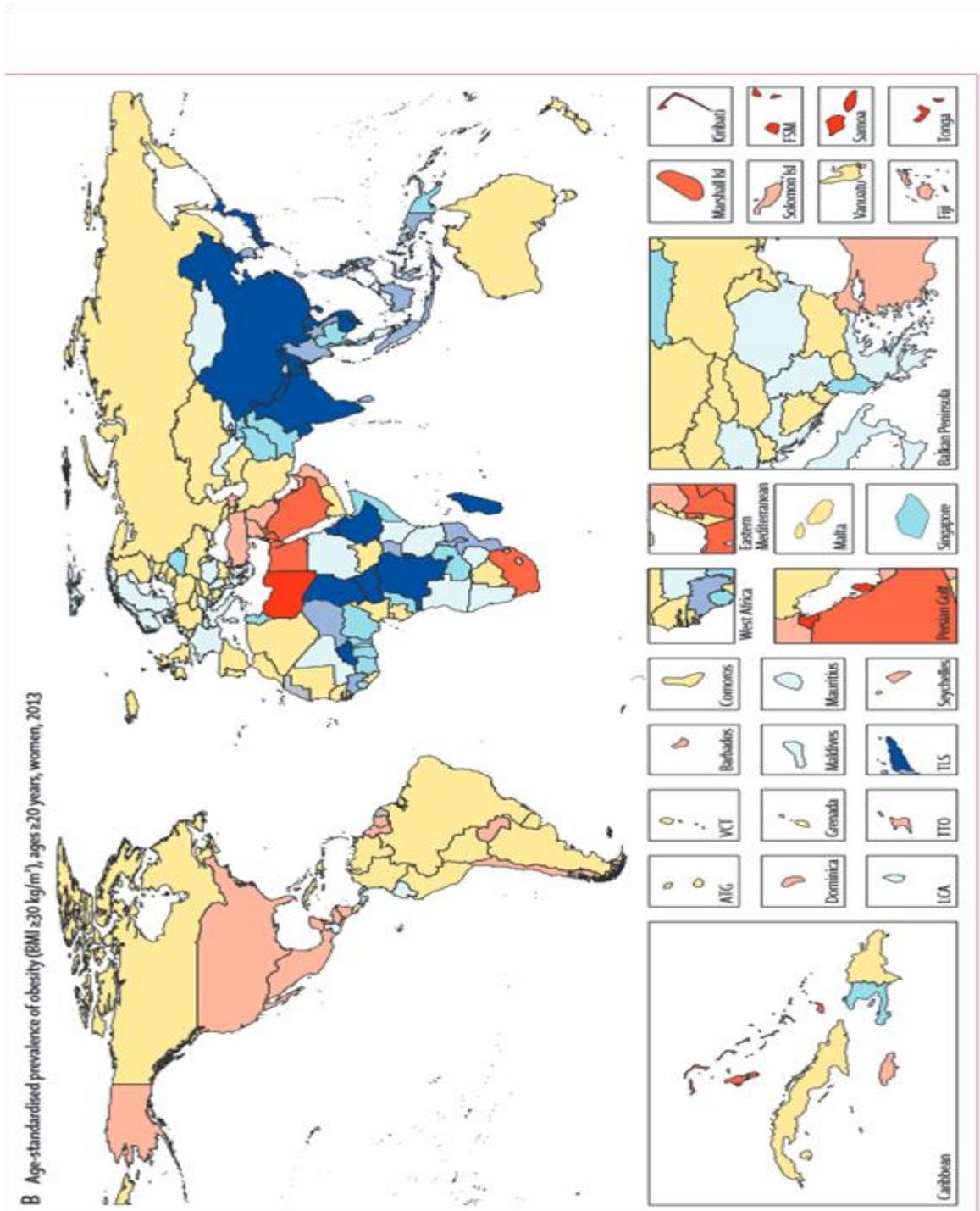
Analizando los datos en función de las diferentes áreas geográficas se observa que la tendencia es similar: datos de estudios Norteamericanos han sugerido que el aumento en la prevalencia de la obesidad puede derivar en futuros descensos de la esperanza de vida. En Estados Unidos la obesidad aumentó un 50% en la década de los 80. Según datos recogidos por la NHANES en el año 2000 el 28% de los hombres y el 34% de las mujeres eran obesos. Actualmente se estima que dos tercios de los adultos estadounidenses son obesos. Por grupos raciales, las mujeres de raza negra no hispanas constituían el grupo de mayor índice de obesidad, siendo este de casi un 50% (13). Un estudio estadounidense que toma los datos sin estratificar de 6 cohortes estima que la obesidad causa 280.000 muertes al año (14).

En Canadá se observa un fenómeno parecido, en 1985 menos del 10% de la población era obesa, mientras que en 1994 varias provincias Canadienses contaban con tasas de obesidad entre el 15 y el 19% (15). En 2013 el 22% de los hombres y el 20% de las mujeres eran obesas (12).

En Latinoamérica vemos que en países como Colombia la prevalencia de obesidad en varones mayores de 20 años es de 16,7% mientras que para mujeres de esta misma edad es del 28,4%, En Venezuela los datos son similares siendo 13,4% los hombres mayores de 20 años obesos y el 23% de las mujeres (12).

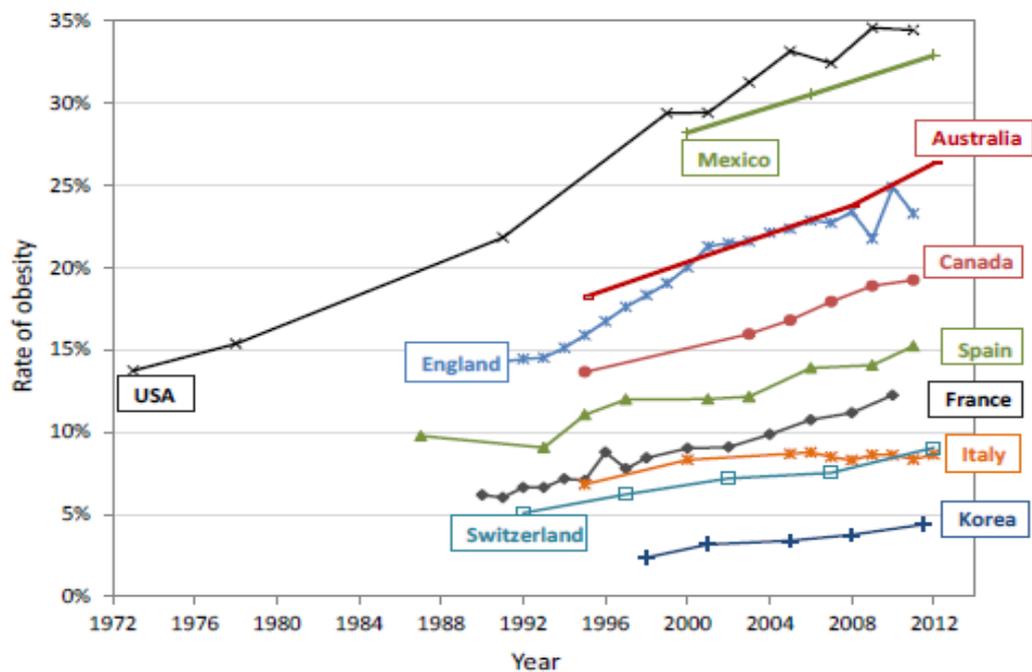
En 1997 se llevó a cabo un estudio del Institute of European Food Studies (IEFS) en el que participaron 15.239 individuos a partir de muestras representativas de los 15 estados miembros de la Unión Europea. Sus resultados mostraron que la mayor prevalencia de obesidad se daba en el Reino Unido (12%) seguido de España (11%), siendo la menor en Italia, Francia y Suecia (7%) ([16](#)). Por otra parte según la encuesta nacional de salud (ENSE) realizada en España en 2011-2012 la obesidad afecta a un 17% de la población mayor de edad (18% de los hombres y 16% de las mujeres) habiendo crecido esta cifra desde la primera encuesta de este tipo, realizada en 1987 un 9,6%, padeciendo sobrepeso un 53,7% de la población mayor de 18 años. Pese a estos datos el 75,3% de la población mayor de edad española sigue percibiendo su estado de salud como bueno o muy bueno ([17](#)).

Figura 3: Prevalencia mundial de obesidad en mujeres. Ng Fleming y cols(12)



Como ya se ha mencionado las tasas de obesidad han ido en aumento en las últimas décadas, esto mismo se refleja en el gráfico publicado por la organización para la cooperación y el desarrollo económico.

Figura 4: Evolución de la tasa de obesidad en las últimas décadas. Extraído de Organización para la cooperación y el desarrollo económico, Obesity Uptodate 2014¹.



La mayor parte del exceso de peso en las mujeres se adquiere tras la pubertad (18). La historia obstétrica de la mujer adquiere gran relevancia en este campo, las mujeres experimentan un aumento de peso y redistribución de la grasa corporal tras el primer embarazo, aunque estos cambios varían acorde a la raza y la etnia (19). La menopausia es una época tras el periodo fértil de la mujer en el que también se experimentan cambios corporales, debido en gran

¹ Ver <http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2014.pdf>

medida a las variaciones hormonales que se viven, este periodo también está asociado a un aumento de peso corporal y redistribución grasa. En los hombres se asocia un aumento de peso con el descenso de actividad física que se experimenta tras la juventud. Este aumento de peso se estima creciente hasta la década de los 60, época en la que se estabiliza (20).

Tabla 2: Terminología para las categorías IMC entre 2 – 20 años. *Extraído de Barlow y cols. (21).*

IMC	Terminología	Terminología recomendada
Percentil < 5	Bajo peso	Bajo peso
Percentil 5-84	Peso sano	Peso sano
Percentil 85-94	En riesgo de sobrepeso	Sobrepeso
Percentil \geq 95	Sobrepeso u obesidad	Obesidad

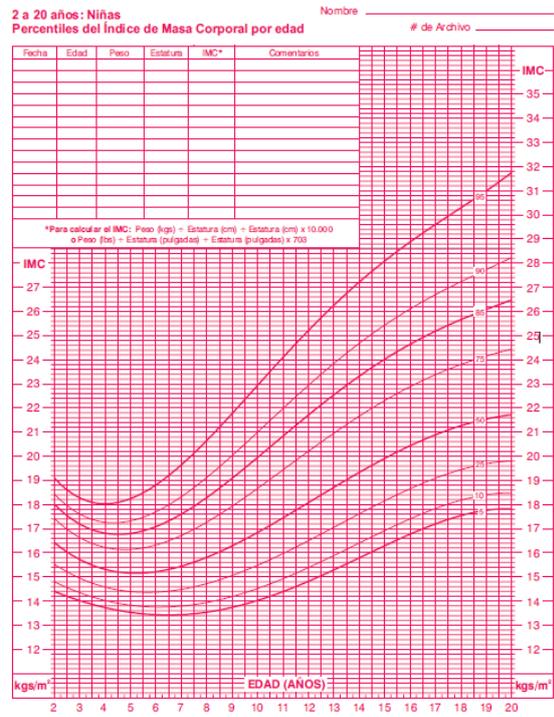
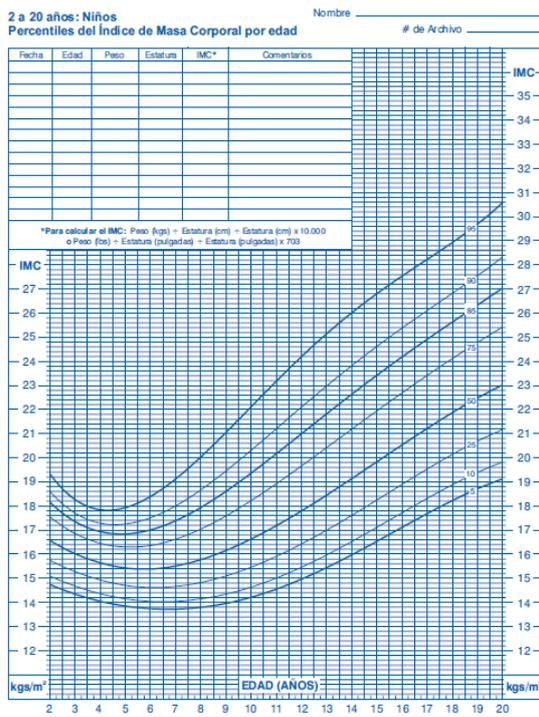
El estudio realizado en Estados Unidos sobre la prevalencia de la obesidad ofrece estos datos: en niños varones menores de dos años la prevalencia de obesidad (\geq percentil 95) fue del 5% y en niñas del 11,4 %. En niños mayores de dos años estos porcentajes aumentan hasta encontrar para varones entre dos y cinco años una prevalencia de obesidad del 9,5% y en niñas de esta misma edad una prevalencia del 7,2%. En el subgrupo de los 12

a los 19 años se observan prevalencias de obesidad ligeramente superiores al 20% (10).

Pese a que el estudio de los patrones de obesidad están limitados por el escaso número de estudios fiables de las últimas décadas, el patrón de crecimiento de la obesidad en ciertas poblaciones parece predecible (22). En 2008 ya se estimaron 170 millones de niños (menores de 18 años) con sobrepeso u obesidad. Más del 25% de los niños de ciertos países ya se clasificaron como obesos, doblándose la prevalencia de obesidad en esta edad en pocas décadas (22).

En el año 2000 the National Center for Health Care Statistics and the Centers for Disease Control (CDC) publicaron los estándares de referencia para el IMC en niños de edades comprendidas entre los 2 y los 20 años de edad (Figuras 5 y 6)

Figuras 5 y 6: Percentiles para la interpretación IMC en pacientes varones y mujeres de 2 a 20 años. *Desarrollado por: The National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic disease Prevention and Health Promotion (2000)* ²



En España varios han sido los estudios que han tratado de cifrar la prevalencia de la obesidad infantil y juvenil. En los años 80 el estudio Paidós estimó la prevalencia de obesidad juvenil en una muestra aleatoria. Desde entonces varios estudios han intentado objetivar esta cifra, como el estudio Cuenca que en el año 1992 que tras 6 años de seguimiento estimó la prevalencia de esta enfermedad en esta misma ciudad. El "enKid" fue el primer estudio epidemiológico observacional de diseño transversal con una muestra

² Ver <http://www.cdc.gov/growthcharts/data/spanishpdf95/co06l024.pdf> ; <http://www.cdc.gov/growthcharts/data/spanishpdf95/co06l023.pdf> ;

representativa de edades comprendidas entre los 2 y los 24 años que analizó una muestra de 3.524 jóvenes. Según este estudio, la prevalencia de la obesidad en población infanto-juvenil en España es del 13,9%. Las referencias que se tomaron en el estudio “enKid” para definir el sobrepeso fueron un valor del IMC comprendido entre el percentil 85 y el 97 (específicos por edad y sexo), y la obesidad, para valores iguales o mayores al percentil 97. La prevalencia de sobrepeso y obesidad (es decir, valores superiores al p85) es del 26,3% y la de sólo sobrepeso es del 12,4%. Esto supone que uno de cada cuatro niños tiene exceso de peso. Según dicho estudio, la prevalencia de obesidad es mayor en varones (15,6%) que en mujeres (12,0%), con una odds ratio (OR) de 1,95. Por edades, la obesidad es superior en edades más jóvenes (de 6 a 13 años). Por zonas geográficas, destacan Canarias y Andalucía por encima de la media, y el noreste peninsular por debajo de la media, en ambos sexos (23). En este estudio se observó que la obesidad en varones de 2 a 24 años era más elevada (15,6%) que en las mujeres (12%) (24). Sin embargo, las tasas de prevalencia más altas en mujeres se observaron entre los 18 y los 24 años. Los criterios de Cole y cols. (25), utilizados como puntos de corte en este estudio, son los mismos que propone la IOTF para la definición del sobrepeso y obesidad, con fines de comparaciones internacionales (26).

Una vida sedentaria provoca un aumento del peso corporal. El desbalance energético a favor de una ganancia del mismo va a provocar un aumento de peso. Varios estudios analizan este fenómeno, como el derivado de los datos recogidos por la NHANES, donde se encuentra una relación más fuerte e inversamente proporcional entre la obesidad y la actividad física de intensidad moderada que con el tiempo totalmente sedentario o con el tiempo empleado en ver la televisión (27).

El Nurses Health Study estima que de todas las actividades sedentarias el aumento del tiempo destinado a ver la televisión se asocia a la obesidad y a un mayor riesgo de diabetes. Ver la televisión durante tiempo prolongado se

asocia con un aumento del riesgo de obesidad del 23% y un aumento del riesgo de diabetes del 14% en mujeres (28).

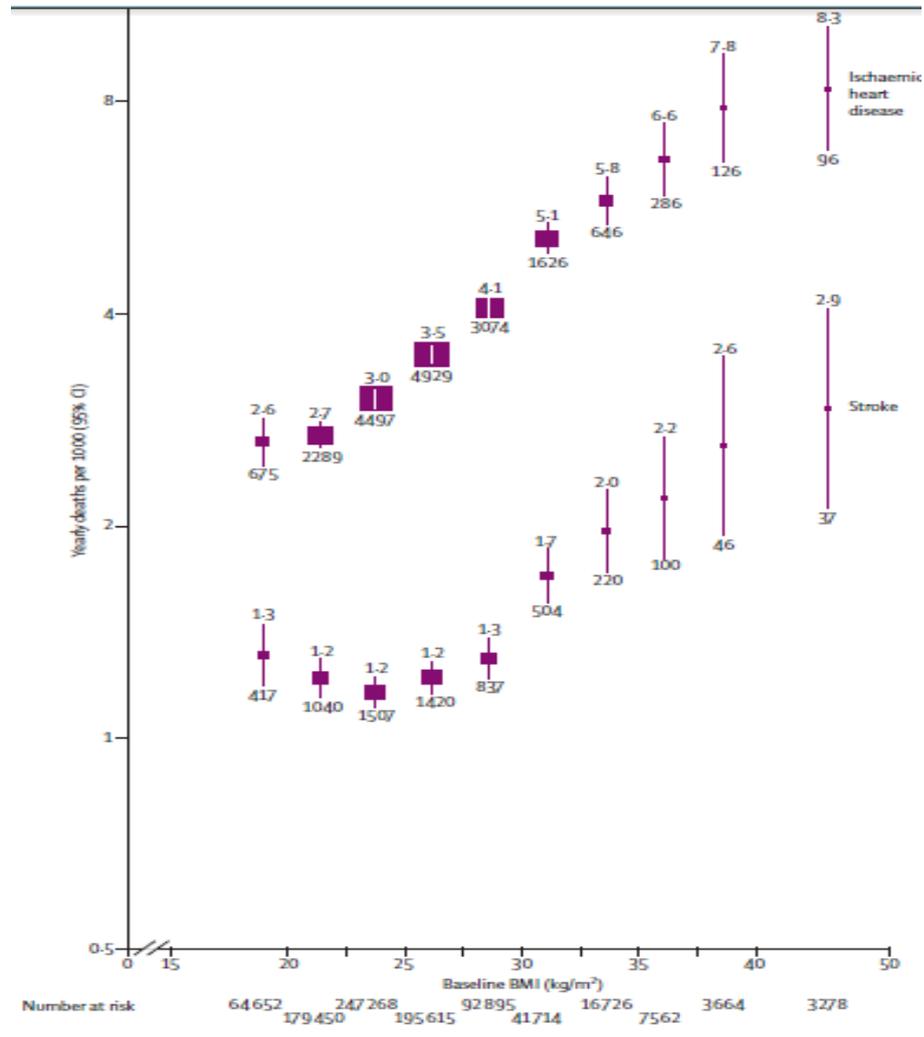
En 2004 la OMS ya propuso una guía de acción común en la sociedad estableciendo una estrategia global sobre la dieta, actividad física y salud (29).

1.1.3. Obesidad como factor de riesgo

La obesidad es la segunda causa de muerte prevenible en Estados Unidos después del tabaco. La esperanza de vida de un obeso puede disminuir entre 2-5 años y un adulto de 20-30 años de edad con un IMC > 45 puede perder 13 años de vida. Varios estudios epidemiológicos han descrito la relación de la obesidad con el aumento de la mortalidad. En el metaanálisis realizado por Flegal y cols. se revisaron 97 artículos lo que supone 2,88 millones de individuos estudiados y más de 270.000 muertes, concluyendo que, en comparación de un IMC normal, ser obeso se asocia a un aumento significativo de la mortalidad obteniéndose una hazard ratio (HR) para la mortalidad en obesos de 1,18, ajustado por edad, sexo y tabaquismo (30). Esta misma tendencia se observa en la sociedad asiática, donde las mujeres con IMC de entre 25 y 26,9 presentan un riesgo relativo (RR) de mortalidad es de 1,15, incrementándose progresivamente este riesgo hasta ser para IMC > de 30 de 1,29 (31). Como se ha mencionado, parece que existe una relación entre el IMC y la mortalidad de los individuos creándose para esta asociación una curva cóncava tanto en hombres como en mujeres (Figura 7) (32, 33).

Según los datos de la sección europea de la OMS la obesidad es la responsable de aproximadamente del 2-8% del gasto sanitario además de asociarse a la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) , el 35% de los casos de cardiopatía isquémica y del 55% de los casos de hipertensión que se registran en la unión europea (34).

Figura 7: Relación entre el IMC y la mortalidad. Prospective Studies Collaboration. The Lancet (33)



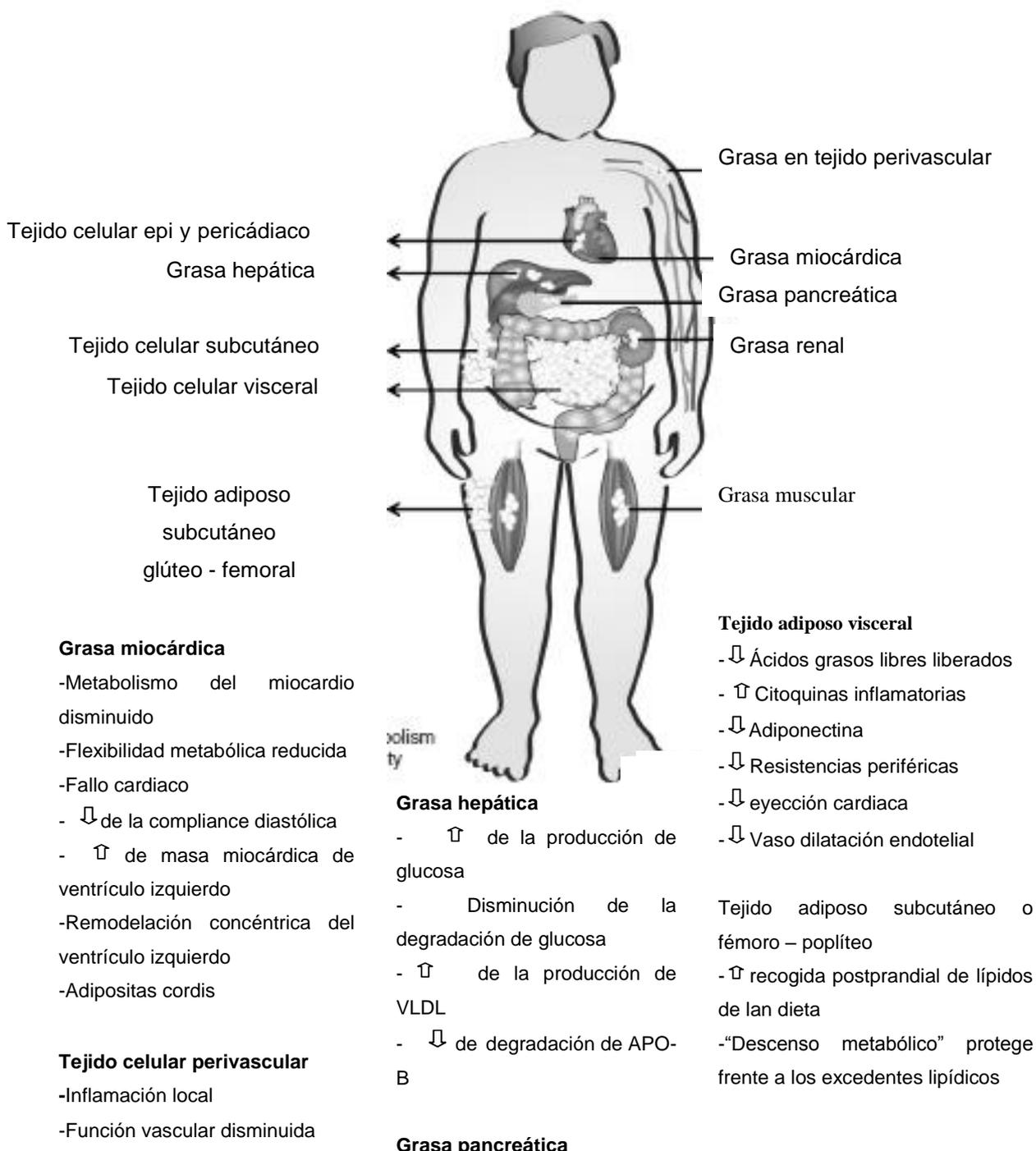
1.2. Factores de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad

Según un informe de la Comisión de Expertos en Dieta, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas y de la OMS, las enfermedades cardiovasculares (ECV) suponen la mayor contribución a la carga global de

enfermedad dentro de las enfermedades no declarables. La OMS atribuye actualmente casi un tercio de todas las muertes en el mundo, unos 17 millones, a este grupo de enfermedades (35).

Entre los años 1930 y 1950 comenzó a surgir el concepto de factor de riesgo cardiovascular, al publicarse los resultados de los primeros estudios observacionales, donde se relacionaba la aparición de enfermedad cardiovascular con el sexo masculino, las concentraciones séricas de colesterol y la tensión arterial (36). En los años 50 se pusieron en marcha varios estudios epidemiológicos para estudiar la causa de la enfermedad cardiovascular. Cuatro años después del inicio del Framingham Heart Study los investigadores dedujeron que el aumento de presión arterial y de colesterol elevado en sangre eran factores importantes para la aparición de enfermedad cardiovascular. Este estudio reclutó pacientes varones y mujeres de 40 a 69 años en Framingham, una pequeña ciudad industrial unos situada a poco menos de 30 Km de Boston, EEUU. En las primeras fases del estudio se invitó a participar a toda la población de una determinada edad, posteriormente a la primera generación del conjunto a investigar se sumó la segunda, en un seguimiento de 50 años (37). Este estudio, junto con otros estudios de la época, contribuyó a acuñar lo que ya se denominaron como factores de riesgo cardiovascular clásicos. En el primer análisis publicado del estudio Framingham (1957) ya se señalaban la hipertensión arterial, la obesidad y la hipercolesterolemia como factores favorecedores para la enfermedad coronaria. Dos años después se demostró su relación con el tabaquismo (38, 39). Con la expresión «factor de riesgo», el Framingham Heart Study facilitó un cambio en el ejercicio de la medicina. En la actualidad, se define factor de riesgo (FR) como un elemento o una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye factor predictivo independiente y significativo del riesgo de contraer una enfermedad.

Figura 8: Factores de aumento de riesgo cardiovascular en pacientes obesos con aumento de la grasa corporal y visceral. Modificado de *Bastien y cols. (40)*



Grasa miocárdica

- Metabolismo del miocardio disminuido
- Flexibilidad metabólica reducida
- Fallo cardíaco
- ↓ de la compliance diastólica
- ↑ de masa miocárdica de ventrículo izquierdo
- Remodelación concéntrica del ventrículo izquierdo
- Adipositas cordis

Tejido celular perivascular

- Inflamación local
- Función vascular disminuida

↑

Tejido adiposo visceral

- ↓ Ácidos grasos libres liberados
- ↑ Citoquinas inflamatorias
- ↓ Adiponectina
- ↓ Resistencias periféricas
- ↓ eyección cardíaca
- ↓ Vaso dilatación endotelial

Tejido adiposo subcutáneo o fémoro – poplíteo

- ↑ recogida postprandial de lípidos de la dieta
- “Descenso metabólico” protege frente a los excedentes lipídicos

xolism ty

Grasa hepática

- ↑ de la producción de glucosa
- Disminución de la degradación de glucosa
- ↑ de la producción de VLDL
- ↓ de degradación de APO-B

Grasa pancreática

1.2.1 Síndrome metabólico

1.2.1.1. Epidemiología

La obesidad es una causa reconocida de resistencia a la insulina que con el tiempo conlleva a una intolerancia a la glucosa y posteriormente a la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). El síndrome metabólico es un desorden del metabolismo que ha aparecido con el aumento de la prevalencia de obesidad. Su fisiopatología radica, en buena parte, en la resistencia a la insulina asociado a un excesivo flujo de ácidos grasos. Se produce, por tanto un aumento de la síntesis de insulina secundario a esta resistencia tisular, agotándose finalmente la capacidad de las células beta pancreáticas. En la mayoría de ocasiones, la obesidad es el factor principal desencadenante, aunque también se han observado mecanismos genéticos que lo modulan. Existen, además, factores proinflamatorios que juegan también un papel en el síndrome. Dentro de los mecanismos que causan el síndrome metabólico se encuentra la resistencia a la insulina, la obesidad central, la dislipemia, la intolerancia a la glucosa y la hipertensión. De todos ellos, probablemente el que tiene un mayor papel es la resistencia a la insulina que se produce en la práctica totalidad de obesos. Esta resistencia a la insulina se relaciona con cambios en muchos niveles. Estos son entre otros:

- Lipoproteínas: Aumento de apo B, disminución de apo A-1, aumento de apo C-3.
- Protrombosis: Aumento de fibrinógeno, aumento del plasminógeno activator Inhibitor 1, aumento de la viscosidad de la sangre.
- Marcadores de la inflamación: Aumento del número de glóbulos blancos, aumento de la IL-6, aumento del TNF , aumento de la resistina, aumento de la PCR, disminución de la adiponectina.
- Vasculares: Microalbuminuria.

- Otros: Aumento de ácido úrico, aumento de homocisteína, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, apneas obstructivas del sueño.

Este síndrome aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales. Las primeras descripciones de la asociación existente entre diversas situaciones clínicas como la DM, la HTA y la dislipemia datan de 1920. En 1977, Haller empleó el término Síndrome Metabólico para referirse a una asociación entre obesidad, diabetes mellitus e hígado graso, describiendo además los factores de riesgo de la arteriosclerosis. Este término fue utilizado ese mismo año por Singer para referirse a una combinación de síntomas tales como la obesidad, bocio, diabetes mellitus y la hipertensión arterial. Fue Gerald Reaven lo denominó síndrome «X». La resistencia a la insulina constituía el mecanismo fisiopatológico básico, proponiendo 5 consecuencias de ésta, todas ellas relacionadas con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, cardiopatía isquémica, disfunción ventricular izquierda y fallo cardíaco. Estas consecuencias eran: resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de triglicéridos en las VLDL, disminución del colesterol HDL y HTA (41).

A lo largo de los años se han ido añadiendo más componentes a la definición de este síndrome, a la vez que comenzó a recibir nuevas denominaciones como síndrome X plus, cuarteto mortífero, síndrome plurimetabólico, síndrome de insulinoresistencia, entre otros. En 1998, un grupo consultor de la OMS propuso que se denominara síndrome metabólico (SM) y sugirió una definición de trabajo que sería la primera definición unificada del mismo. Este grupo, enfatizó que el factor de riesgo principal era la resistencia a la insulina, y que era necesaria una evidencia de esta resistencia para el diagnóstico (42).

Desde su clasificación como síndrome ha habido varias definiciones y conjunto de criterios que los definen. Los últimos criterios de consenso IDF y de la AHA junto con el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (2009) se han realizado con la intención de definir el síndrome de una manera más precisa y que pudiera ser utilizada por los diferentes grupos de investigación y poder obtener los resultados comparativos entre grupos.

Criterios de Consenso (incluyen IDF y AHA/NHLBI) 2009 (43)

- Circunferencia de cintura elevada en función del grupo étnico. En la sociedad Europea se ha admitido 102cm en hombres y 88 cm de perímetro en mujeres.
- Triglicéridos \geq 150 mg/dl.
- HDL-colesterol $<$ 40 mg/dl en hombres y $<$ 50 mg/dl en mujeres.
- Tensión arterial \geq 130/85 mmHg.
- Glucosa plasmática en ayunas \geq 100 mg/dl.

En la actualidad, las dos definiciones más utilizadas son las de la NCEP: ATP III e IDF y se centran específicamente en la circunferencia de la cintura, que es una medida de la obesidad central. En contraste, la OMS y las definiciones del grupo europeo se centran en gran medida en la resistencia a la insulina. Sin embargo, existe un problema importante con las definiciones de OMS y NCEP: ATP III que es su aplicabilidad a los diferentes grupos étnicos, especialmente cuando se trata de definir los puntos de corte de la obesidad. El consenso IDF, después de haber reconocido las dificultades en la identificación de criterios unificados para el síndrome metabólico que fueran aplicables a todos los grupos étnicos, propuso un nuevo conjunto de criterios con puntos de corte específicos en los diferentes grupos étnicos y raciales. En vista de estas dificultades, y hasta que existan más pruebas que puedan esclarecer la causa del síndrome metabólico, la Joint Interim Statement del 2009, destacó que no debería haber ningún componente obligatorio para el síndrome metabólico y

que todos deben ser considerados importantes para la predicción de riesgo, consenso que la mayoría aceptó. Por lo que actualmente se acepta que el síndrome metabólico está presente cuando existen 3 o más criterios en un paciente (43).

La resistencia a la insulina no se ha aceptado como criterio para diagnóstico del síndrome metabólico, pero su cuantificación puede ser útil para estimar el porcentaje remanente de células Beta. Para el diagnóstico son necesarias técnicas sofisticadas que determinan el uso de glucosa en estados inducidos experimentalmente de hiperinsulinemia. Para hacer más fácil su determinación se han diseñado en base a estudios epidemiológicos modelos más sencillos que relacionan la glucemia y la insulinemia en ayunas, tal como es el caso del Homeostatic Model Assessment (HOMA), que además de la resistencia a la insulina (HOMA-IR), permite valorar la funcionalidad de la célula beta (HOMA-B)(44).

Tabla 3: Fórmulas propuestas para el cálculo del HOMA-IR y del HOMA-B. Extraído de *García-Fuentes E. y cols.* (44)

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulina en ayunas } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glucosa en ayunas} \\ (\text{mmol/L}) / 22,5$$

$$\text{HOMA-B} = 20 \times \text{insulina en ayunas } (\mu\text{UI/mL}) / (\text{glucosa en ayunas} \\ [\text{mmol/L}] - 3,5)$$

Es difícil calcular la población afectada por este síndrome en la actualidad debido tanto a la falta de registros como al amplio número de definiciones que se han dado del mismo.

El registro MESYAS surgió con la idea de aclarar la prevalencia de síndrome metabólico en una muestra española de trabajadores activos. Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes: la prevalencia de los criterios diagnósticos fue la siguiente: PA \geq 130/85 mmHg en el 40%; IMC \geq 28,8 en el 28,5%; hipertrigliceridemia en el 18,3%; HDL bajo en el 12,6% y glucemia basal alterada en el 7,5%. De los 7.256 sujetos incluidos, el 82,4% era varón y la edad media era de $45,4 \pm 8,9$ años. La prevalencia global del SM es del 10,2% (743 de los 7.256 trabajadores); la prevalencia ajustada por edad y sexo es del 5,8% y es significativamente superior en varones (8,7%) que en mujeres (3,0%) (45).

1.2.2 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico y es conocida desde hace miles de años (46). Es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, el aumento de la presión arterial produce una alteración de las paredes vasculares en todo el organismo y de la morfología cardíaca hasta que acaba de producirse un evento cardiovascular. Aunque la distribución de la presión arterial y su relación con el riesgo cardiovascular parecen ser continuos, se ha establecido una clasificación operativa que define la HTA como la tensión \geq 140/90 mm/Hg, por ello es una clasificación funcional, establecida por criterios de expertos (47). La hipertensión arterial se puede clasificar como un FR clásico modificable.

Las guías nacionales e internacionales han coincidido en el objetivo terapéutico para todos los pacientes mayores de 18 años que presentan HTA esencial en: un descenso en la tensión arterial, estable y sostenido, a cifras inferiores a 140 mmHg de tensión arterial sistólica (TAS) y de 90 mmHg de tensión arterial diastólica (TAD). Los valores propuestos por la Sociedad Europea de Hipertensión, la Sociedad Internacional de Hipertensión, y la OMS (48).

En la edad pediátrica la hipertensión arterial se define como la TAS y/o TAD mayores al percentil 95 para la edad, sexo y talla, en tres o más mediciones. Esta definición de hipertensión se basa en la distribución normal de tensión arterial en niños sanos según edad y tamaño corporal, de manera que cuando la TAS y TAD son menores al percentil 90 para la edad, sexo y altura se considera tensión arterial (TA) normal [\(49, 50\)](#).

Tabla 4: Clasificación y definiciones de los niveles de HTA (mmHg) [\(48, 51, 52\)](#)

Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptimo	<120		<80
Normal	120-129		80-84
Normal-alto	130- 139		85-89
Hipertensión Grado I	140- 159	y/o	90-99
Hipertensión grado II	160- 179	y/o	100-109
Hipertensión grado III	>180	y/o	>110
Hipertensión arterial aislada	≥140	y/o	<90

1.2.2.1 Epidemiología

Todos los factores de riesgo cardiovascular deben ser considerados a la hora de evaluar el riesgo individual y de establecer planes de intervención. De ellos, la HTA es uno de los más importantes, tanto desde el punto de vista cualitativo como del cuantitativo. La HTA se ha establecido como uno de los principales factores de riesgo vascular por lo que el objetivo último del tratamiento antihipertensivo no es el descenso de las cifras de TA sino la reducción de la mortalidad y la morbilidad de la esfera vascular asociada al exceso de presión. Dentro de la morbilidad asociada a la hipertensión arterial o como efecto secundario de esta destacan: la enfermedad cerebrovascular (ECV), la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y la enfermedad renal crónica (ERC) y cada vez se dispone de evidencia más uniforme sobre el impacto de la obesidad en la mayor parte de las enfermedades crónicas como la DM2, la artrosis y osteoporosis, la anemia, ciertos problemas psicológicos e incluso algunos tipos de cáncer.

En el año 2000 ya se estimaba 972 millones de personas padecían HTA en el mundo y se estimó que en el año 2015 serían 1.560 millones de personas la que lo padecerían (53).

En 2008, en el mundo se habían diagnosticado de hipertensión aproximadamente el 40% de los adultos mayores de 25 años; el número de personas afectadas aumentó de 600 millones en 1980 a 1.000 millones en 2008 (54). La máxima prevalencia de hipertensión se registra en la África, con un 46% de los adultos mayores de 25 años, mientras que la más baja se observa en América, con un 35%. En general, la prevalencia de la hipertensión es menor en los países de ingresos elevados (35%) que en los países con ingresos más bajos, en los que es del 40% (35).

Según la OMS casi el 80% de las muertes por enfermedades cardiovasculares corresponden a países de ingresos bajos y medios. Estos países son los que están en peores condiciones para hacer frente a las consecuencias sociales y económicas de las enfermedades. Las tasas actuales de mortalidad normalizadas por edad en los países de ingresos bajos son más altas que las de los países desarrollados. En el mundo, las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año, casi un tercio del total. Entre ellas, las complicaciones de la hipertensión causan anualmente 9,4 millones de muertes. La hipertensión es la causa de por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías, y del 51% de las muertes por accidente cerebrovascular (35).

En España la HTA es muy importante por su elevada prevalencia (55). Se estima que la prevalencia de HTA (>140/90) es 34,8% en hombres y 33% en mujeres. Para niveles más elevados (<160/95) es 18,1% en hombres y 20,4% en mujeres. La prevalencia en personas mayores de 60 años llega a ser del 67% (55).

1.2.2.2 HTA como Factor de riesgo asociado a obesidad

La asociación entre obesidad e hipertensión en niños, se ha demostrado en numerosos estudios, en los que se han detectado unos niveles más elevados de tensión arterial y/o una mayor prevalencia de hipertensión en niños obesos que en delgados. En el estudio Bogalusa y cols. se observó que los niños con sobrepeso tenían 4,5 y 2,4 veces más posibilidades de tener cifras elevadas de tensión arterial sistólica y diastólica, respectivamente (50, 56). En otro estudio, Sorof y cols. observaron en una población de adolescentes de 8 escuelas públicas, que la prevalencia de hipertensión arterial sistólica era 3

veces mayor en los obesos que en los no obesos (57). La evolución clínica de la hipertensión de la obesidad parece estar caracterizada inicialmente por un predominio de hipertensión sistólica aislada que representaría un estadio temprano de hipertensión esencial. En los estudios de Sorof y cols. (55) los niños obesos e hipertensos tenían una mayor variabilidad de las tensiones sistólicas y diastólicas a lo largo del día y de la noche sin que ninguno de ellos presentara una hipertensión diastólica aislada. La hipertensión sistólica aislada aparece fundamentalmente en la hipertensión primaria mientras que las elevaciones de ambas tensiones arteriales, sistólica y diastólica, se producen sobre todo en la hipertensión secundaria. En la fisiopatología de la hipertensión de la obesidad en niños se barajan tres mecanismos que seguramente actuarán combinados: las alteraciones de la función autonómica, la resistencia a la insulina, y anormalidades de la estructura y función vascular (50).

La obesidad, está asociada a una gran variedad de efectos hemodinámicos que predisponen al remodelado cardiaco y a la disfunción ventricular, por lo tanto es también factor de riesgo para fallo cardiaco (58). El acúmulo crónico de grasa corporal provoca que el sistema cardiovascular se adapte para mantener la homeostasis corporal. La aterosclerosis, íntimamente relacionada con la hipertensión arterial, es un proceso degenerativo que comienza en edades tempranas y progresa durante toda la vida, aunque es un proceso relacionado íntimamente con la edad, otras enfermedades de tipo crónico pueden exacerbar su desarrollo como son la obesidad y la diabetes. En una muestra de un millón de individuos la prevalencia de HTA en sujetos con sobrepeso fue 50-300% mayor que en los de peso normal o bajo (59) y en el estudio Framingham la prevalencia se incrementó con el peso (60). Por otra parte existen claras evidencias que la pérdida de peso intencionada reduce la TA en los obesos sean o no hipertensos (61). Así, en el estudio Prevención de la Hipertensión (TOHP) fase 1, cuyo objetivo era comprobar la viabilidad y la eficacia de siete acciones no farmacológicas (restricción de sodio en la dieta, pérdida de peso, manejo del estrés, y cuatro suplementos nutricionales) en la reducción de la TAD en personas con ésta ligeramente elevada (80-89 mmHg)

la disminución de 3,9 kg de peso en los normales altos redujo 2,9 y 2,3 mm Hg la PAS y PAD, respectivamente, y 34% la incidencia de HA. El segundo estudio de prevención de la hipertensión (TOHP) fase II probó los efectos de la reducción de sodio y de la pérdida de peso en la hipertensión incidental (TAS > 140 ; TAD > 90) en sujetos que al principio del estudio poseían TAD (83-89 mmHg) y una TAS <140 mmHg (62). En el estudio INTERSALT, estudio internacional que estudió más de 10.000 hombres y mujeres, se encontró una fuerte asociación entre IMC y PA, la pérdida de 10 kg de peso se asocia a un descenso de la TAS de 3 mmHg y 2,2 mmHg en la TAD (63).

1.2.2.3 Tratamiento y recomendaciones

Actualmente las recomendaciones en el tratamiento de la hipertensión están en continuo cambio debido a los numerosos estudios que se están llevando a cabo. Se han producido modificaciones desde la aparición de las Guías 2007 ESH/ESC (52). Las recomendaciones actuales son las siguientes:

- Se recomienda la iniciación precoz de tratamiento médico en individuos con hipertensión grado II y III con cualquier nivel de riesgo cardiovascular, semanas antes o a la vez que se realizan cambios en el estilo de vida. Esta aseveración cuanta con un nivel de evidencia A clase de recomendación I (51, 64, 65).
- Con el mismo grado de evidencia se recomienda tratamiento médico antihipertensivo en pacientes ancianos cuando la TAS es ≥ 160 mmHg (66), si los pacientes tienen menos de 80 años se debe considerar el tratamiento antihipertensivo si la TAS está entre 140-159 (51).
- El descenso de la tensión arterial está recomendada cuando el riesgo cardiovascular total es alto debido al daño de algún

órgano, diabetes, enfermedad renal crónica o enfermedad cardiovascular cuando la hipertensión es de grado I ([51, 65](#)).

- El inicio de la toma de fármacos antihipertensivos debe ser considerada en pacientes con hipertensión grado I con bajo o moderado riesgo cardiovascular cuando la tensión arterial está en el límite alto de la normalidad en sucesivas medidas o TA elevada después de un tiempo prudencial con cambios en el estilo de vida ([51](#)).

La adopción de estilos de vida saludables es una parte crítica e indispensable del tratamiento de la hipertensión arterial. En un paciente hipertenso lo importante no es sólo descender la TA con medicación, sino corregir todos los factores de riesgo cardiovascular que van a comprometer órganos diana. Por eso se debe modificar el estilo de vida en relación con la dieta, el ejercicio, el tabaco, alcohol y el estrés. Estas medidas pueden ser el inicio de tratamiento en un paciente con hipertensión estadio I y ser también el complemento de todo tratamiento farmacológico. Un buen plan educacional favorecerá la adhesión al tratamiento y a la motivación por el cambio hábitos en su vida diaria.

En la siguiente tabla se observan las recomendaciones y la reducción aproximada de la tensión arterial que se produciría con cada cambio de hábito de vida.

Tabla 5: Recomendaciones para la modificación del estilo de vida.
 Extraído de Chobanian y cols. *The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report* (67).

Modificación	Recomendación	Reducción aproximada TAS, rango
Reducción de peso	Mantenimiento peso corporal normal (IMC, 18,5-24,9)	5-20 mmHg/ 10-Kg reducción peso
Adopción plan DASH ³ de dieta	Dieta rica en frutas, vegetales, productos desnatados con reducido contenido en grasas saturadas totales	8-14 mmHg
Reducción sodio en dieta	Reducción ingesta sodio a no más de 100 mEq/L (2,4 g de sodio o 6 g cloruro de sodio)	2-8 mmHg

³ El plan DASH es una dieta y plan de alimentación publicada por el departamento de salud de EEUU con objeto de frenar la hipertensión.

<p>Incremento de la actividad física</p>	<p>Realizar actividad física regular: paseo rápido (al menos 30 minutos diarios la mayoría de días a la semana)</p>	<p>4-9 mmHg</p>
<p>Moderación en el consumo de alcohol</p>	<p>No consumo de más de 2 bebidas/día (30 mL de etanol) en la mayoría de los hombres y no más de 1 bebida/día en mujeres y personas de poco peso</p>	<p>2-4 mmHg</p>

Una prevención primaria va a reducir las cifras de tensión arterial, la educación para la salud y la promoción de la misma van a jugar un papel importante en la prevención primaria de este factor. Es importante desarrollar estas facetas desde un ámbito cercano a la población como pueden ser los centros de salud de Atención Primaria. Cabe destacar las diferentes estrategias de cribado poblacional establecidas por las diferentes organizaciones de dedicadas a este fin. Se conoce como estrategia oportunista aquella en la que se buscan los casos entre pacientes que acuden a consulta por otras causas.

Dentro de la prevención llamada secundaria el objetivo fundamental será la reducción del impacto de la HTA una vez desarrollada, mediante una detección temprana y su adecuado control y tratamiento para minimizar la morbimortalidad cardiovascular. En este nivel destacar las técnicas de cribado

y despistaje, el tratamiento farmacológico individualizado, así como el tratamiento no farmacológico incidiendo en los hábitos de vida saludable que forman parte de la prevención primaria. Es preciso no olvidar que para que el sistema sanitario pueda asumir los costes implicados en la carga y el manejo de la HTA debería potenciarse la prevención, sobre todo la prevención primaria.

1.2.3 Diabetes Mellitus

La hiperglucemia es otro de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico, la insulinoresistencia producirá una hiperglucemia y ésta finalizará en una Diabetes Mellitus (DM). La DM es una enfermedad crónica que se caracteriza por una disminución de la secreción de insulina y/o una resistencia para su acción en los tejidos que de ella dependen. El término DM define alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas. Los síntomas clínicos de la DM son consecuencia de las repercusiones que origina la falta de insulina a nivel de las células de los distintos tejidos diana: hígado músculo y tejido adiposo [\(42\)](#).

Los criterios vigentes de la American Diabetes Association (ADA) para el diagnóstico de esta enfermedad incluyen cuatro posibles supuestos [\(68\)](#):

- Cualquier glucemia al azar ≥ 200 mg/dl acompañada de síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida inexplicable de peso...).
- Glucemia basal ≥ 126 mg/dl tras ≥ 8 horas de ayunas.

- Glucemia ≥ 200 mg/l 2 horas después de la toma de 7 gr. de glucosa. Este test es poco utilizado en la práctica clínica habitual pero la International Diabetes Federation (IDF) recomienda realizarlo si se ha obtenido previamente una glucemia basal ≥ 100 y <126 mg/dl.

- Hemoglobina A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$. El test debe realizarse con un método de laboratorio estandarizado al Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)

En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, estos criterios deben confirmarse con una repetición del test en un día diferente. Si los resultados de ambos test están por encima de los puntos de corte también se confirma la diabetes.

La prediabetes es un estadio intermedio que incrementa el riesgo de diabetes posterior. Se define con una de las siguientes condiciones (68):

- Glucemia basal entre 100 y 125 mg/dl (glucosa basal anómala).

Hay que señalar que la OMS toma como punto de corte 110 mg/dl.

- Glucemia entre 140 y 199 mg/dl 2 horas después de la toma de 75 gr. de glucosa (intolerancia a hidratos de carbono)

- HBA1c entre 5,7 y 6,4%.

1.2.3.1 Epidemiología

Diabetes Tipo 1 (DM1)

Se trata de un proceso autoinmune, por lo que éstos pacientes son más susceptibles a otras enfermedades autoinmunes. El estudio EURODIAB estudió las tasas de incidencia de DM1 en menores de 15 años comprobando que existían grandes diferencias geográficas con cifras máximas en el norte de Europa. Se ha observado un aumento de la incidencia de esta enfermedad desde comienzos del siglo XX lo que apoya la importancia de factores medioambientales. Los desencadenantes que se han descrito son los

genéticos, ambientales y otros como los agentes tóxicos o la presencia de DM 2 que incrementa el riesgo de padecer DM1 en sus descendientes (34).

Diabetes Tipo 2 (DM2)

La DM2 afecta cada vez a individuos más jóvenes: existen tres factores principales de riesgo: carga genética, obesidad e inactividad física. Dentro de los factores de riesgo no modificables para la DM2 está la historia familiar de diabetes, concordancia en monocigotos del 90%, la raza o etnia. Se ha observado que existen marcadas diferencias entre etnias de una misma área geográfica, los indios Pima presentan una prevalencia del 50%. Los niveles de glucemia elevados aunque dentro de la normoglicemia en la juventud y una edad superior a los 45 años también son factores de riesgo. Dentro de los factores modificables más importantes se encuentran la obesidad, el sedentarismo, la distribución central de la grasa, bajo peso al nacer, dieta y el tabaco.

Los pacientes con esta enfermedad presentan una variedad de resistencia a la insulina así como una deficiencia relativa de insulina, y contribuyendo ambas a esta enfermedad. El déficit de insulina y la pérdida de su eficacia de acción a nivel de estos tejidos originarán una serie de alteraciones metabólicas en cadena, cuyas principales consecuencias serán:

Un incremento de la producción hepática de glucosa y una disminución en el consumo periférico de la misma en los tejidos muscular y adiposo. Ni la glucosa procedente de los alimentos, ni la producida por el hígado puede ser metabolizada por las células y se establece una situación de hiperglicemia que originará las complicaciones y síntomas cardinales de la enfermedad.

La alta morbilidad de esta enfermedad hace que nos debamos plantear intensas medidas para su diagnóstico temprano. Según un estudio realizado en la Comunidad Autónoma Vasca entre más de 65.000 pacientes diabéticos, la prevalencia de macroangiopatía en los diabéticos tipo 2 oscila en los diferentes estudios entre el 22% y el 33%. Cabe destacar: 30% de alteraciones del electrocardiograma; 12,4% de cardiopatía isquémica; 9,8% de accidente cerebrovascular agudo; 14,1% con signos de arteriopatía periférica; 8% de claudicación intermitente, y 1,4% de amputaciones [\(69\)](#).

Según datos de la ADA en el 2012, 29.1 millones de estadounidenses, o el 9,3% de la población, era diabética. En el 2010, los números fueron de 25,8 millones o 8,3%, por lo que en 2 años la prevalencia de diabetes en la población se había incrementado un 1 %. En adultos de 20 años de edad o mayores la prevalencia en el 2012 fue de 12,3%, habiéndose experimentado un incremento de un 1 % desde el año 2010.

La DM2 ha sido catalogada como la epidemia del siglo XXI tanto por su creciente magnitud como por su impacto en la enfermedad cardiovascular, primera causa de mortalidad en las sociedades desarrolladas. Se estima que es cerca del 90 % del total de pacientes diabéticos. Según el informe denominado, Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo, la prevalencia de la DM2 está en torno al 6,5% en la población entre 30 y 65 años, si bien puede variar entre el 6% y el 12% en función de los distintos estudios, poblaciones y métodos utilizados para el diagnóstico [\(70\)](#).

Otros estudios estiman que la prevalencia de DM2 en España varían entre el 4,8 y el 18,7%, las de DM1 entre el 0,08 y el 0,2%. En cuanto a la incidencia anual, se estima entre 146 y 820 por 100.000 personas para la DM2 y entre 10 y 17 nuevos casos anuales por 100.000 personas para la DM1. Los costes económicos de la DM1 van de 1.262 a 3.311 euros-persona y año. Los costes de la DM2 oscilan entre 381 y 2.560 euros-paciente y año. Los estudios

que estiman costes totales los sitúan entre 758 y 4.348 euros-paciente y año. Se ha demostrado que a menor nivel socioeconómico peor es el control de la enfermedad y mayores su frecuencia y los otros factores de riesgo de DM2 (71).

1.2.3.2 Diabetes como factor de riesgo asociado a obesidad

El exceso de tejido graso y la obesidad son los mayores factores de riesgo para la DM2. Se ha visto que la asociación entre obesidad y la DM2 es mayor en jóvenes que en adultos. En los adultos como en los jóvenes, la DM2 está asociada a una distribución de grasa abdominal anormal (llamada obesidad tipo androide o central) (72). También se ha comprobado que la diabetes se manifiesta en hombres con IMC menores que los de las mujeres del mismo estudio, observándose así un riesgo dependiente del fenotipo (73). Hay estudios que han observado valores de riesgo relativo superiores a 20 para mujeres con IMC entre 30 y 35 Kg /m² y riesgo relativos superiores a 38 para las que tenían un IMC superior a 35 al compararlas con las que tenían un IMC inferior a 23 Kg/m² (74). El incremento del riesgo para cada unidad más de IMC es paulatino y progresivo, sin que se aprecie ningún efecto umbral. La ganancia de peso ha sido relacionada así mismo con un incremento en el riesgo de diabetes. Se ha sugerido que la duración del sobrepeso y obesidad también pueda estar relacionada con un aumento del riesgo de enfermedad. Se han hallado RR de 3 para individuos que permanecían obesos durante más de 5 años cuando se comparaban con aquellos que lo habían sido durante menos de este tiempo (75).

Hay que tener en cuenta que el tejido adiposo no es solo un tejido de acúmulo de energía sino que también influye en la liberación de la insulina mediante la liberación de ácido grasos libres y de proteínas (adipocitoquinas). Una de estas proteínas es la adiponectina que aumenta la sensibilidad a la

insulina y que está disminuida en la obesidad, otra es la leptina cuyas concentraciones se correlacionan con la insulinemia basal y el porcentaje de grasa corporal. El riesgo de padecer diabetes aumenta conforme se incrementa el perímetro de la cintura. Hay estudios que han puesto de manifiesto que basta con medir el perímetro de la cintura, sin necesidad de valorar también el de la cadera para predecir el riesgo de DM2 (76).

La prevalencia de diabetes se ha visto asociada inversamente con la realización de ejercicio físico tanto en estudios ecológicos y transversales como en estudios prospectivos y se encuentra una relación dosis respuesta entre la cantidad de actividad física y la disminución del riesgo de diabetes (77).

El consumo de alimentos con un índice glucémico elevado se asocia también a un mayor riesgo de desarrollar diabetes. El índice glucémico representa un indicador de la capacidad respectiva de cada carbohidrato para elevar la glucemia, compara la respuesta de la glucemia postprandial de alimentos muy específicos con referencia al nivel inducido por la ingesta de glucosa pura o de pan. Los carbohidratos con un alto índice glucémico pueden actuar incrementando la demanda de insulina, acentuando la hiperinsulinemia, especialmente en aquellos que tienen sobrepeso y cierto grado de resistencia a la insulina. La combinación de un elevado índice glucémico y baja ingesta de fibra cereal es la que se asocia a mayor riesgo, especialmente en personas con sobrepeso. Los alimentos que se muestran protectores son cereales con alto contenido en fibra y los productos integrales, mientras que los que se asocian a mayor riesgo son las bebidas carbonatadas azucaradas, pan blanco, arroz y patatas, especialmente patatas fritas (34).

1.2.3.3 Prevención y tratamiento

Ninguna prevención primaria sobre la DM1 se ha demostrado beneficiosa. En la DM2 varios estudios han demostrado que el potencial preventivo es muy alto para esta enfermedad debido a la fuerte asociación de la DM2 con la obesidad y con la falta de ejercicio físico, ambos factores son susceptibles de modificación a través de cambios en el estilo de vida. En el estudio de Toumilehto y cols. se demostró que en el grupo de intervención (modificación de los hábitos de vida mediante consejos) la pérdida de peso era de 3,5 Kg y la incidencia acumulada de diabetes a los 4 años del 11%, mientras que en el grupo control la pérdida de peso fue de 0,8 Kg y la incidencia acumulada de diabetes ascendía al 23 %, por lo que concluyen que la DM2 puede ser prevenida mediante cambios en el estilo de vida (78).

En este campo también cabe mencionar el Diabetes Prevention Program que asignó a 3234 individuos a tres grupos, metformina vs. intervención sobre el estilo de vida vs control. Tras un seguimiento medio de 2,8 años se consiguió una reducción relativa del riesgo del 58% con la intervención del estilo de vida y del 38% con la metformina, pero el efecto de la metformina solo se observó en el subgrupo de los más jóvenes y en el de los que tenían un IMC > 35 Kg/m²(79). Una mayor labor de marketing sobre los cambios de vida hacia estilos de vida más saludables contribuiría a la prevención primaria de la DM2. Por otra parte, quizá sea la industria farmacéutica quien más interés tenga en atribuir efectos preventivos a sus productos, y obviar los beneficios de los cambios de hábitos de vida, por tanto quien mayor campaña esté realizando a favor de sus fármacos. En este campo el grupo de Hu y cols. realizó una estimación global del potencial preventivo de la combinación de cinco variables:

-Índice de masa corporal < 25 Kg/m²

-Dieta rica en fibra y grasa poliinsaturada pero baja en grasas trans y carga glucémica.

-Participación en actividad física moderada (≥ 1 hora al día)

-No fumar.

-Consumo moderado de alcohol

Cumpliendo estas medidas de estilo de vida el RR de DM2 se reducía 0,09 (74).

En la prevención secundaria de la DM2 la ADA recomienda (68):

-Test en adultos con sobrepeso ($IMC \geq 25$ Kg/m²) si tienen factores de riesgo adicionales para diabetes

-A partir de los 45 años tengan o no factores de riesgo

-Si los resultados son normales el test se debe repetir a los 3 años, si se tiene prediabetes se repetirá en un año.

Es clave el papel de los estilos de vida para que un diabético gane en calidad de vida y años de vida: ejercicio físico regular, control del peso y la dieta. Para prevenir las complicaciones macrovasculares, se precisa principalmente una actuación agresiva sobre los factores clásicos: lípidos, tensión arterial, y tabaco responsable de 2/3 partes del exceso de mortalidad en diabéticos.

-Incretinas

En los años treinta se observó que sustancias derivadas del tracto gastrointestinal, que se liberaban tras la ingestión de oral de nutrientes eran poderosas secretagogas de insulina. Las dos hormonas incretinas más importantes son el GIP (Glucose-dependent insulintropic polypeptide) y el GLP-1 (Glucagon like peptide-1). El conocimiento de sus acciones y su secreción ha dado lugar al desarrollo de tratamientos para la diabetes tipo 2. La secreción de GIP y GLP-1 se realiza en el tracto gastrointestinal. Las células K,

ubicadas principalmente en el duodeno y yeyuno proximal, son las encargadas de secretar GIP. Las células L, que se encuentran en su mayoría en el íleon y colon son las encargadas de secretar GLP-1. La liberación de ambas parece producirse tras la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono y grasas (80).

El GIP estimula la secreción de insulina y estimula la masa de células B, aunque parece que la secreción de GIP está conservada en pacientes con diabetes tipo 2. El GLP-1 estimula la secreción de la insulina, suprime la secreción de glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico, reduce el consumo de alimentos, aumenta la masa de células B, mejora la sensibilidad a la insulina. Se ha descubierto que los pacientes con DM tipo 2 tienen niveles bajos de GLP-1 pero que conservan la respuesta de secreción de la insulina. El conocimiento de estas acciones ha dado lugar al desarrollo de tratamientos para la diabetes tipo 2 basados en las incretinas (80).

1.2.4 Dislipemia

Se denomina dislipemia cualquier alteración en los niveles normales de lípidos plasmáticos, fundamentalmente colesterol y triglicéridos. La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular modificables, especialmente para la cardiopatía isquémica. La relación entre concentraciones elevadas de colesterol y aterosclerosis fue demostrada por primera vez en 1930 pero fue Kannel quien al observar la fuerte correlación positiva entre los niveles de colesterol y relación con la cardiopatías isquémica en el estudio Framingham (81). La lesión se produce por medio de la placa aterosclerótica, formada por un cúmulo de lípidos, macrófagos, linfocitos y otras células, donde los lípidos juegan un papel fundamental en la formación y progresión de estas lesiones.

1.2.4.1 Epidemiología

La relación positiva y gradual de las concentraciones de colesterol y morbi –mortalidad con la cardiopatía isquémica (CI) y otras enfermedades cardiovasculares se observa en varones y mujeres, jóvenes y ancianos, en todas las razas, y tanto en personas sanas como en pacientes con síntomas clínicos de enfermedad cardiovascular, especialmente CI (81). Asimismo, varios estudios han puesto de manifiesto la asociación entre las concentraciones reducidas de colesterol ligado a HDL y la mortalidad total y por CI en pacientes con enfermedad coronaria preexistente y en personas sanas. Estudios como el PROCAM (82) ya habían descrito a los triglicéridos (TG) como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. En un metanálisis que incluyó 17 estudios prospectivos de población se identifica a los TG como un factor de riesgo independiente para CI, al asociarse con un incremento de riesgo cardiovascular de un 30% en el varón y hasta del 75% en la mujer (83). Sobre todos estos hallazgos expertos de todo el mundo han establecido que hay suficiente evidencia del papel causal del colesterol en la CI y aconsejan la reducción de estas concentraciones en pacientes hipercolesterolémicos.

La colesterolemia está influida por determinantes genéticos y alimentarios, en especial la ingesta de grasas saturadas y de colesterol. La dieta de los españoles ha experimentado cambios asociados al desarrollo económico, en particular un cierto alejamiento del patrón mediterráneo, considerado saludable. Desde el año 1964-1965, en que España tenía un patrón mediterráneo típico, hasta 1990-1991, ha habido un aumento del porcentaje de energía aportado por las grasas (10%) fundamentalmente en detrimento de los hidratos de carbono, que han pasado en este período de proporcionar el 53 al 42% de las calorías totales (84, 85). La clasificación fenotípica de las dislipemias proporciona una aproximación fácil a la alteración metabólica, permitiendo un diagnóstico y tratamiento adecuados. Las

dislipemias también se pueden clasificar en función de si son primarias o secundarias. El metabolismo de los lípidos puede alterarse, tanto en situaciones fisiológicas como patológicas. Por esto, el primer paso que hay que dar en un paciente con dislipemia es investigar aquellos procesos que pueden causarla, ya que el tratamiento de la misma requiere controlar la causa subyacente.

La prevalencia de hipercolesterolemia en la población española es alta, se ha estimado que la prevalencia de colesterol total >240 mg/dl es de 27,3% en varones y de 23,4 % en mujeres, 24,8 % en la población general, y de más de 200 mg /dl en el 50% (55). Según las sucesivas Encuestas nacionales de Salud (ENSE) que se han realizado las prevalencias son las siguientes (86):

Se han definido los diversos niveles de colesterol calificados como óptimos. Estos valores sufren continuas modificaciones a medida que las investigaciones en este campo avanzan.

Tabla 6: Clasificación según niveles de Colesterol total, LDL y HDL mg/dl⁴

LDL Colesterol	
<100	Óptimo
100-129	Casi óptimo
130-159	Limítrofe
160-189	Alto
≥190	Muy alto
Colesterol total	
<200	Deseable
200-239	Limítrofe
≥240	Alto
Colesterol HDL	
<40	Bajo
≥60	Alto

⁴ Disponible en www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/ (Consultado 25/10/2014)

1.2.4.2 Dislipemia como factor de riesgo asociado a obesidad

- HDL bajo

Las HDL parecen tener un efector protector en la pared vascular. Existe una relación inversa bien establecida entre las HDL, apolipoproteína A1, y la incidencia de accidentes cardiovasculares. Aunque en principio se creyó que las habilidades protectoras del HDL se debían a su capacidad de promover el transporte de colesterol, posteriormente se ha documentado que esta clase de lipoproteínas tiene numerosas propiedades beneficiosas como las antiinflamatorias, antioxidantes, y antitrombóticas (40). En los pacientes con obesidad de tipo visceral los niveles de HDL descienden por la acción de las proteínas éster del colesterol y la lipasa hepática. Como consecuencia, las partículas de colesterol se hacen más pequeñas y densas, lo que afecta a su catabolismo y a sus potenciales acciones protectoras. Es conocido que los niveles de HDL están asociados con un riesgo incrementado de padecer enfermedades cardiovasculares. El nivel de actividad física parece influir en la calidad del HDL, de hecho en pacientes obesos que han realizado un ejercicio físico se ha visto que la calidad redox del HDL ha mejorado en comparación con sujetos pasivos (87).

Según los datos del ya mencionado estudio Framingham, el riesgo de un evento coronario mayor aumenta alrededor de un 25% por cada 5 mg/dl que disminuye el HDL por debajo de los valores medios. Por cada aumento del 1% del HDL el riesgo coronario se reduce entre un 2% en varones y en 3 % en mujeres, todo ello tras el ajuste en función de la edad, presión arterial, hábito tabáquico y los niveles séricos de LDL (88).

Según las indicaciones de la American Heart Association (AHA):

En prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en nivel sérico de HDL inferior a 40 mg /dl en varones e inferior a 50 mg /dl en mujeres deberá corregirse mediante modificaciones del estilo de vida, los individuos con mayor riesgo recibirán fármacos, un nivel de triglicéridos inferior a 150 mg/dl se considera normal.

En prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular niveles de HDL superiores a 40 md/dl son los deseables los triglicéridos deberán encontrarse en cifras inferiores a 150 mg/dl. Los pacientes con DM2 o con síndrome metabólico son especialmente susceptibles a presentar cifras de HDL bajas.

- **LDL elevado**

Como se ha citado el aumento de peso se correlaciona con un descenso del HDL y un aumento del LDL y de los triglicéridos. En la actualidad diversos estudios demuestran que las lipoproteínas con indudables efectos aterogénicos son las LDL y las lipoproteínas de muy baja densidad (v-VLDL). La aterogenicidad de las moléculas LDL ha sido claramente demostrada en pacientes con defectos genéticos que afectan al receptor LDL (hipercolesterolemia familiar monogénica), los cuales presentan unos valores elevados de LDL plasmática y enfermedad aterosclerótica precoz ([89](#)).

- **Hipertrigliceridemia**

Estudios como el PROCAM, han demostrado que los triglicéridos son por sí solos un factor de riesgo suficientemente potente como para originar enfermedad cardiovascular, incluso con concentraciones de HDL elevadas,

llegando a asociarse esta elevación con un incremento del riesgo cardiovascular un 30% en el varón y hasta el 75% en la mujer (82).

Una triada típicamente asociada al síndrome metabólico es la elevación de LDL colesterol, triglicéridos y descenso del HDL es conocida como triada lipídica.

1.2.4.3. Tratamiento y prevención

Al igual que en el tratamiento de la hipertensión arterial el tratamiento de la hiperlipemia comienza por el cambio de los hábitos de vida.

La dieta es un factor importante que se ha de modificar. Los objetivos “tradicionales” son restringir la ingesta de ácidos grasos saturados a menos del 10% de la ingesta energética diaria, y a menos del 7% en los grupos de alto riesgo. Los ácidos grasos saturados elevan el colesterol total y el de las LDL, los ácidos mirístico y palmítico, que abundan en las dietas ricas en lácteos y carne, son los que más efecto tienen (90). De ahí que se halla recomendado sustituir el consumo de alimentos ricos en ácido mirístico y palmítico por otros más cardiosaludables. El estudio Look AHEAD demostró grandes beneficios en aquellos pacientes con una pérdida de peso media del 8,6% en 1 año mediante cambios en los hábitos de vida, comparados con el grupo de pacientes que sólo habían perdido un 1% de peso en pacientes diabéticos. En el primer grupo, el HDL colesterol fue de 3 mg/dl mientras que en el segundo grupo fue de 1 mg/dl, los triglicéridos descendieron 30 mg/dl frente a los 15 mg/dl que descendieron en el segundo grupo. Las LDL en el grupo de mayor pérdida de peso descendieron 5 mg/dl frente a los 6 mg/dl del segundo grupo, cambio que no fue estadísticamente significativo (91).

La falta de forma física es un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular independiente de la tensión arterial y de otros factores de riesgo. Un metaanálisis ha concluido que el ejercicio dinámico aeróbico reduce la presión sistólica y diastólica de 3,0 a 2,4 mm Hg. La reducción de la presión venosa fue mayor en el grupo de pacientes hipertensos que en normotensos. Además de reducir la presión venosa también se reduce la grasa y el peso corporal, el perímetro abdominal , aumenta la sensibilidad a la insulina y aumentan los niveles de colesterol HDL ([52](#)).

El United States Preventive Task Force (USPSTF) ([92](#)) separa las recomendaciones para hombres y mujeres. Desde 2008 establece que se deben realizar determinaciones lipídicas (colesterol total y HDL), estas recomendaciones actualmente están en revisión.

- Todos los hombres ≥ 35 años (recomendación A)
- Hombres de 20-35 años si tienen alto riesgo coronario (recomendación B)
- Todas las mujeres ≥ 45 años o más (recomendación A)
- Mujeres de 20-45 años solo si tienen alto riesgo coronario (recomendación B)

En cambio la NCEP recomienda medir todos los lípidos (colesterol total, LDL, HDL, y triglicéridos cada 5 años desde los 20 años). Se centra en la disminución de los niveles de LDL. Considera que debe cribar la hipertrigliceridemia en los pacientes con diabetes o con intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, obesidad abdominal (perímetro de cintura > 102 cm. en hombres y > 90 en mujeres), insuficiencia renal crónica, pancreatitis, hipercolesterolemia, xantomias, xantelasmas y se debe realizar una prevención secundaria en todos los pacientes solicitándose HDL colesterol y triglicéridos ([93](#), [94](#)).

1.2.5 Otros factores de riesgo

1.2.5.1 Tabaco

El tabaco es la droga que mayor daño produce, repercutiendo de manera importante no solo sobre la morbilidad sino también sobre la mortalidad. Tanto la CIE -10 como el DSM-IV consideran la dependencia del tabaco como un trastorno del comportamiento ([34](#)).

1.2.5.1.1 Epidemiología

Según estimaciones de la OMS en el mundo hay 10.000 millones de fumadores, y se fuman más de 15.000 millones de cigarrillos diarios. La prevalencia de su consumo solo está disminuyendo en países desarrollados y actualmente la epidemia se está concentrando en países en desarrollo. La OMS considera la reducción del tabaquismo como una prioridad máxima para la salud pública mundial ([95](#)).

La OMS ha estimado que el tabaco ha ocasionado cien millones de muertes en el siglo XX. Actualmente el tabaco mata 5,4 millones de personas anualmente (lo que equivale a una muerte cada seis segundos) y es responsable de una de cada diez muertes en adultos en el mundo. Se ha estimado que en el año 2030 el tabaco será responsable de 8 millones de muertes anuales en el mundo, de las cuales el 80% se concentrará en países en vías de desarrollo. Se estima que hasta el 50% de los fumadores morirán prematuramente por el consumo del tabaco a no ser que dejen de fumar. La

mitad de esas muertes se producen en personas de 35 a 70 años siendo por tanto prematuras y originando una gran cantidad de años potenciales de vida perdidos (95).

El hábito tabáquico no solo es nocivo para quien fuma sino también para quienes le rodean (fumadores pasivos) Así, se ha calculado que el tabaquismo pasivo es responsable de 600.000 muertes en el mundo anualmente (95). La Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer clasifica la exposición a tabaco ambiental como cancerígeno demostrado. Se van acumulando cada vez estimaciones más rigurosas sobre la carga de enfermedad mundialmente atribuible al humo de segunda mano del tabaco (exposición pasiva). Se estimó que en el año 2004 mundialmente el 40% de los niños y el 33% de varones y 35% de mujeres de quienes fuman estaban sometidos a esta exposición ambiental. La exposición pasiva al tabaco causó 379.000 muertes por cardiopatía isquémica, 165.000 infecciones respiratorias de vías bajas 36.900 por asma y 21.400 por cáncer de pulmón (96).

1.2.5.1.2 Tabaco como factor de riesgo asociado a obesidad

El tabaco interacciona sinérgicamente en escala multiplicativa con los otros factores de riesgo cardiovasculares clásicos. La incidencia de muertes relacionadas con el tabaco es proporcionalmente mayor en fumadores más jóvenes, especialmente para la enfermedad coronaria y el ictus. En edades más avanzadas aumenta la mortalidad basal en no fumadores de modo que la contribución proporcional del tabaco y el riesgo relativo disminuyen: sin embargo el riesgo atribuible en fumadores frente a no fumadores aumenta con la edad (97).

Según un estudio de la Universidad de Navarra, basado en una cohorte dinámica y prospectiva, se llegó a la conclusión de que el tabaquismo no es una forma efectiva de prevenir la obesidad y de hecho la aumenta, sobre todo

en ex fumadores y en fumadores que continúan exponiéndose ([98](#)). De hecho, Williamson y cols. en una cohorte con 10 años de seguimiento, también encontraron tras el abandono del tabaquismo una ganancia media de peso de 2,8 kg en los varones y 3,8 kg entre las mujeres ([98](#), [99](#)). Diversos estudios han mostrado que se produce esta ganancia de peso tras dejar de fumar, aunque la magnitud de esta ganancia es variable de un estudio a otro ([98](#), [100](#), [101](#)).

1.2.5.1.3 Tratamiento y prevención

El tabaquismo ha de entenderse como un problema global, su abordaje, sus medidas individualizadas que sólo tendrán éxito si se complementan con medidas dirigidas a toda la población. La OMS en su informe de 2011 sobre la epidemia Mundial del Tabaquismo habla sobre el plan propuesto años antes MPOWER, acrónimo de ([95](#)):

- **Monitor:** Vigilar el consumo de tabaco y las políticas de prevención
 - **Protect:** Proteger a la población de humo del tabaco
 - **Offer:** Ofrecer ayuda para el abandono del tabaco
 - **Warn:** Advertir de los peligros del tabaco
 - **Enforce:** Hacer cumplir las prohibiciones sobre publicidad, promoción y patrocinio del tabaco.
 - **Raise:** Aumentar los impuestos del tabaco

En la prevención primaria es necesario emitir mensajes precisos y claros a la población. Si bien los programas informativos no implican una disminución de la incidencia del hábito tabáquico ni un aumento en su cesación, sí logran un ambiente propicio para que surtan efecto los programas educativos y las medidas legislativas sean aceptadas ([102](#)).

Las recomendaciones e intervenciones para ayudar a dejar de fumar se deben hacer en cualquier nivel asistencial pero aunque por proximidad y accesibilidad la atención primaria parece el ámbito ideal. Es muy importante que para prestar apoyo individual o grupal el profesional sanitario se forme específicamente en estas técnicas.

1.2.5.2 Adipocitoquinas

El tejido adiposo es un fuerte regulador de hormonas endocrinas y paracrinas. En conjunto, las citoquinas segregadas por el tejido adiposo (adipocitoquinas) tienen un papel muy importante en la fisiopatología del síndrome metabólico actuando sobre la señalización de insulina, fibrinolisis y adhesión celular al endotelio.

- Adiponectina

La adiponectina es una adipocitoquina secretada por los adipocitos que regula el metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina. Además de sus propiedades antidiabetogénicas, la adiponectina posee un efecto antiaterogénico y también tiene una relación inversa con otros factores de riesgo como la presión arterial, el colesterol total y las LDL. Los estudios transversales de población muestran que concentraciones bajas de adiponectina están relacionadas con un perfil de riesgo adverso ([103](#)).

El estudio REFERENCE fue el primero que analizó la relación entre la adiponectina y la enfermedad cardiovascular en una amplia muestra de pacientes distribuidos por toda España. Una concentración de adiponectina \leq

4,5µg/ml se asoció en la población de estudio con un riesgo de sufrir un primer episodio cardiovascular. Estos resultados son concordantes con otros que relacionan la hipoadiponectinemia con enfermedad coronaria (104). Este estudio también puso de relieve que las concentraciones plasmáticas de adiponectina están inversamente relacionadas con la obesidad abdominal. En la misma línea los resultados de otros estudios que revelan la relación entre las concentraciones plasmáticas de adiponectina con la obesidad, la resistencia a la insulina y la cardiopatía coronaria (103). Se ha demostrado que la adiponectina inhibe la producción hepática de TNF α así como de gran cantidad de citoquinas producidas por las células estrelladas (105).

- **Leptina**

La leptina se describió en 1994 y su principal productor es el tejido adiposo blanco, actuando como un marcador de las reservas energéticas del organismo. La leptina interviene en diversos procesos fisiológicos tales como: la regulación del balance energético, el control del apetito y del peso corporal, el metabolismo de las grasas y glúcidos o la reproducción entre otros. Es el producto del gen *ob*, y es un péptido de 167 aminoácidos, con una secuencia señal de 21 aminoácidos que se escinde antes de que la leptina pase al torrente circulatorio. Existen numerosos receptores *ob* a escala central y en diferentes regiones del hipotálamo que están implicados en parte de los efectos observados de esta hormona. Además, existen receptores *ob* en numerosos tejidos periféricos como son el pulmón, riñón, hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, testículos, islotes pancreáticos y células hematopoyéticas. El estudio de su regulación, conexiones y efectos sobre el sistema nervioso central están resultando fundamentales en la comprensión del sistema de regulación del balance energético y de los mecanismos implicados en el desarrollo de obesidad inicialmente se le atribuyó la capacidad de inhibición del apetito por un efecto central, posteriormente se han observado numerosas funciones biológicas que puede afectar al sistema cardiovascular. La leptina

presenta un ritmo circadiano relacionado, entre otros, con la pauta de ingesta, la secreción es pulsátil y está modulada por la insulina y otras hormonas. Los estudios realizados en los últimos años se han destinado a evaluar el papel de la leptina como factor saciante y regulador de la ingesta. En los roedores, particularmente en los ratones ob/ob, la administración central y periférica de leptina provoca una pérdida de apetito y una disminución del peso corporal mediada por una reducción del depósito de grasa, principalmente. La leptina parece intervenir, en la homeostasis energética evitando un incremento excesivo del porcentaje de grasa. Un balance de energía negativo se acompaña de una reducción del nivel de leptina, sin una modificación inicial del depósito de grasa. En este sentido, la pérdida de peso observada tras la administración de leptina en ratones ob/ob puede ser atribuible a la unión de estos dos efectos: un descenso de la ingesta junto a un paralelo aumento del gasto energético. Tal y como en numerosas investigaciones se ha puesto de manifiesto, no existe alteración del gen ob en la mayoría de situaciones de obesidad humana y sólo se han recogido un número pequeño de casos donde existan mutaciones que conlleven la anulación de la expresión del gen ob y son responsables de la obesidad. De hecho, un gran porcentaje de los casos de obesidad humana cursa con niveles elevados de leptina aunque se observa, sin embargo, una relativa insensibilidad a esta leptina endógena. La posible relación que se puede establecer entre leptina y obesidad parece ligada a una situación de resistencia a la leptina más que a una deficiencia de ésta (106). En el metabolismo de la glucosa, la administración de leptina exógena normaliza la hiperglucemia y la hiperinsulinemia observada en los modelos animales de obesidad genética. Entre los mecanismos implicados, la leptina inhibe la secreción de insulina por las células β -pancreáticas, estimula la utilización de glucosa, particularmente mediante la captación desde el músculo esquelético y promueve el transporte de glucosa a través del intestino delgado. Sobre el metabolismo lipídico, estimula la lipólisis en el adipocito, tanto in vivo como in vitro, provoca una modificación del reparto lipídico en el tejido muscular, estimula la termogénesis y es capaz de aumentar la síntesis de ácidos grasos en el hígado. Los estudios que relacionan los niveles de leptina con la

esteatohepatitis y la cirrosis son también escasos, hay estudios que muestran un descenso en los niveles sérico de leptina tras una pérdida de peso satisfactoria, bien por ejercicio, por técnicas multidisciplinares o gracias a la cirugía bariátrica (107). Se ha recogido en la literatura que la leptina plasmática presenta un dimorfismo sexual, mostrando concentraciones más elevadas en el caso de las mujeres. Rosenbaum y cols. atribuyen a los andrógenos un efecto supresor de la secreción de leptina (108). Así, estudios posteriores realizados en hombres con hipogonadismo y bajo nivel de testosterona que presentaron altos niveles de leptina corroboran esta hipótesis (106).

- **Resistina**

La resistina es una proteína que es secretada específicamente por los adipocitos y cuya expresión esta inducida durante la conversión de preadipocitos a adipocitos maduros, por lo que se le supone una importante función como regulador de la adipogénesis. Su expresión aumenta tras la ingesta y tras la administración de insulina.

En roedores parece estar claro el papel de la resistina en la resistencia a la insulina. Sus niveles circulantes se incrementan en la obesidad su bloqueo mejora la homeostasis de la glucosa y su administración ejerce un efecto negativo sobre los tejidos diana de la insulina además de tener efecto sobre los niveles de testosterona. En humanos la expresión de la resistina en el tejido adiposo subcutáneo y visceral de sujetos obesos es similar, lo que sugiere que la resistina es incapaz de explicar la relación entre la grasa visceral y la resistencia a la insulina. Por lo tanto es posible que la relación entre resistina, resistencia a la insulina y obesidad no pueda trasladarse de roedores a humanos. Además, aunque la expresión de la resistina en el tejido adiposo de sujetos obesos es mayor que en sujetos normales, tampoco existe una correlación entre el índice de masa corporal y la expresión de la resistina en los

adipocitos. Hay estudios que han sugerido una relación de la resistina con el exceso de grasa visceral que lleva a la DM2 ([109](#)).

Por lo tanto los trabajos publicados hasta la fecha son contradictorios y no está claramente establecido el papel de esta proteína ([110](#)).

- **Visfatina**

La visfatina se ha identificado como una proteína que se expresa preferentemente en el tejido adiposo visceral aunque también se puede encontrar en tejido adiposo periférico, músculo esquelético, médula ósea y los linfocitos donde se identificó como factor favorecedor de las colonias de células pre B (FFCB). Fukuhara y cols. han sugerido una función endocrina de esta proteína, aunque sin que pueda excluirse un efecto paracrino sobre el sistema adiposo y visceral a través de sus acciones pro-adipogénica y lipogénica ([111](#)). Una sobre-expresión de la visfatina en células preadipocitarias facilita su diferenciación hacia adipocitos maduros y promueve la acumulación de grasa a través de la activación del transporte de glucosa ([111](#), [112](#)). Además tiene propiedades insulín-miméticas que producen un efecto reductor de la glucosa ([111](#), [113](#)). Existe controversia entre el efecto de la obesidad en la cantidad de visfatina circulante. Un estudio trasversal encuentra una relación positiva entre los valores elevados de visfatina circulante y LDL, así como la relación inversa entre los valores de visfatina y el peso en los pacientes obesos ([113](#)), eso último lo corroboran otros estudios como el de Pagano y cols. y Aller y cols ([114](#), [115](#)). Por otra parte, el estudio de Drogu y cols. demuestra que los niveles de visfatina no se correlacionan con los de adiponectina, IMC o HOMA en tres grupos de sujetos (DM2, resistencia a la insulina y el grupo control), aunque los niveles de visfatina eran mayores en el grupo de diabéticos ([112](#), [116](#)). Por el contrario, Li y cols. demostraron que los niveles de visfatina eran significativamente menores respecto al grupo control y se correlacionaban positiva y significativamente con el IMC, índice cintura cadera y con la resistina

([112](#), [117](#)). Se ha demostrado también una relación entre los niveles de visfatina y el grado de inflamación en el estudio histopatológico hepático de pacientes con hígado graso no alcohólico ([112](#)). En los pacientes postoperados sigue habiendo controversia con respecto a la tendencia de la visfatina (incremento o decremento). Existen estudios que afirman que no hay cambios significativos de los niveles de visfatina al año de una cirugía metabólica ([118](#)), mientras que existen otros estudios con diferente metodología que afirman que existe un descenso de los niveles de visfatina después de la cirugía ([119](#), [120](#)) y otros refieren que existen un ascenso de estos niveles ([121](#), [122](#)).

- **Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)**

El TNF α es una citoquina inflamatoria que se produce fundamentalmente en macrófagos y en células estrelladas hepáticas, que tiene su acción en la respuesta inflamatoria de fase aguda. Es sobreexpresado en tejido adiposo en modelos de obesidad de ratones y es sobreproducido en el tejido adiposo y en músculo en humanos obesos. El tejido adiposo contribuye a la activación del sistema TNF α gracias a su contribución a incrementar las fracciones solubles de su receptor, que se relaciona con el índice de masa corporal. La activación del sistema TNF α se ha relacionado con la resistencia insulínica a través de generar defectos en la fosforilación del receptor y de disminuir la expresión de los transportadores de glucosa sensibles a la insulina. Adicionalmente, el TNF α parece jugar un papel en la fisiopatología de la hipertensión arterial asociada a la obesidad y en la dislipemia que acompaña a la resistencia insulínica ([123](#)).

- **Interleukina 6 (IL-6)**

La IL-6 es una citoquina multifuncional producida por diferentes tipos celulares, incluyendo las células del sistema inmune, células endoteliales,

fibroblastos, miocitos y tejido adiposo, intermediando en la respuesta inflamatoria y de estrés. Dado que la concentración plasmática de IL-6 es proporcional a la masa grasa el tejido graso puede ser una fuente muy importante de esta citoquina.(123).

La producción y concentración circulante de IL-6 se asocia significativamente con el IMC y otras medidas de adiposidad corporal en varones y mujeres post-menopáusicas. Se ha otorgado a la IL-6 un papel preponderante en la aparición de dislipemia en sujetos con síndrome metabólico. De hecho, la concentración de IL-6 se asocia a la de marcadores de respuesta de fase aguda, incluyendo la PCR, en paralelo a la dislipemia (aumento de TG y HDL-colesterol disminuido) (124). De acuerdo con observaciones recientes, la concentración circulante de IL-6 se relaciona con la acción de la insulina en el hombre e incluso tiene capacidad predictiva del desarrollo de DM2 (125). También existen datos de la relación entre IL-6 e HTA, de hecho, hay estudios que asociaron de forma significativa la concentración circulante de IL-6 a la tensión arterial de mujeres aparentemente sanas (126). La IL-6 estimula el sistema nervioso central y simpático, pudiendo abocar a la HTA. La concentración de TG totales, de la fracción VLDL y la de ácidos grasos libres (AGL) postprandial también se asocian positivamente a la concentración de IL-6. Tanto la IL-6 como el TNF- α reducen la expresión de LPL y podrían tener un papel importante en la regulación de la captación de AGL por el tejido adiposo (123).

1.3. Comorbilidades de la obesidad

1.3.1 Alteraciones digestivas

El hígado graso no alcohólico consiste en el acúmulo de lípidos en su hepatocitos, Se trata de una alteración frecuente, con una incidencia media en

la población general del 20% (107), presente en más del 80% de los obesos mórbidos y en una frecuencia algo menor en otros obesos. La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica es la patología hepática más prevalente, siendo tras el alcohol y las infecciones víricas, la causa más frecuente de cirrosis. Esta entidad abarca un gran espectro de patologías hepáticas, desde la esteatosis hasta la cirrosis.

La litiasis biliar se ha relacionado con la obesidad en la mujer. Se ha observado un aumento de la excreción biliar de colesterol, sus vesículas biliares son mayores y se contraen peor (127).

1.3.2 Alteraciones hormonales

La paciente obesa frecuentemente muestra un aumento de la producción de andrógenos en general y de origen ovárico en particular con clínica dermatológica como hirsutismo, alopecia androgénica y acné y ginecológica con oligomenorrea y alteraciones de la fertilidad. Estas alteraciones son más evidentes en mujeres con mayor grado de obesidad y con distribución abdominal de la misma, por la implicación de la resistencia insulínica en su etiopatogenia, en la mayoría de los casos obedecen al síndrome de ovario poliquístico (127).

En pacientes obesos varones los niveles disminuidos de Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), que transporta testosterona justifica la disminución de los niveles de testosterona total sin una disminución en los niveles de testosterona libre, ni alteraciones de la secreción de gonadotrofinas. El aumento de los niveles séricos de estrógenos que también se observa en obesos es consecuencia de aumento de la conversión de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo pero no condiciona un hipogonadismo clínico (127).

La obesidad es causa frecuente de hiperandrogenismo suprarrenal funcional, y también se asocia a una hiperactividad del eje renina angiotensina aldosterona que juega su papel en el desarrollo y mantenimiento de la HTA (127).

1.3.3 Alteraciones respiratorias

La obesidad predispone a alteraciones neumológicas funcionales sobre todo cuando la obesidad es de intensidad suficiente y de tipo abdominal, lo que se traduce en un patrón respiratorio de tipo restrictivo. Algunos obesos presentan además el llamado síndrome de hipoventilación–obesidad o síndrome de apneas obstructivas del sueño secundario a una alteración anatómo-funcional de la vía aérea superior que conduce a episodios repetidos de obstrucción de la misma durante el sueño. La pérdida de peso de estos pacientes mejorará su ventilación y su descanso nocturno (127).

1.3.4 Otras comorbilidades

Se ha relacionado la obesidad con un aumento en la incidencia de cáncer hasta en un 16 %, sobre todo con cánceres hormonodependientes. La relación de la obesidad con otros tipos de cánceres es controvertida, si bien son más frecuentes los cánceres de colon y recto en varones obesos y los de vesícula biliar, más frecuentes en mujeres. En la actualidad, no se han realizado ensayos clínicos controlados sobre el efecto en el cáncer de la disminución de peso. Sin embargo, muchos estudios observacionales han mostrado que evitar el aumento de peso reduce el riesgo de los cánceres de colon, de mama en mujeres postmenopáusicas, endometrio, riñón y esófago.

Otras comorbilidades importantes son las osteoarticulares, dermatológicas (intertrigo, estrías, acantosis nigricans) y alteraciones en la calidad de vida por las limitaciones sociales, laborales y de dependencia que crea esta patología.

1.4. Ingesta dietética

Una desviación persistente de tan sólo 50 calorías extra al día va a producir una ganancia ponderal de como mínimo 2 Kg/año (128). Ya se ha mencionado la importancia de la dieta en el desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades. Una nutrición adecuada, el ejercicio físico regular, y un adecuado número de horas de sueño al día son parte de las recomendaciones básicas para un estilo de vida saludable.

Tras la ingestión del alimento, los macronutrientes pueden utilizarse para la obtención de energía o almacenamiento. El cuerpo humano metaboliza estos nutrientes en función de la capacidad de almacenamiento de los mismos. Así, el alcohol, que no se almacena, es el primer nutriente que se metaboliza y las grasas el último. La facilidad del cuerpo para quemar grasa (cociente respiratorio bajo) protege frente a la obesidad. La ingestión de grasa tiene un efecto sinérgico cuando se combina con el sedentarismo conduciendo a la obesidad, pero esta relación no se observa de una forma tan clara en personas muy activas. El papel de las grasas de la dieta sobre el peso corporal parece guardar relación con la densidad energética, ya que la grasa aporta 9 Kcal por cada gramo consumido una cantidad que duplica la aportada por carbohidratos y proteínas. Además la grasa produce menor saciedad y mayor palatabilidad por lo que favorece un sobreconsumo pasivo de energía. Es posible que más que el aporte energético sea la relación grasas/ hidratos de carbono las responsables del incremento de peso (128).

Los carbohidratos tienen mayor capacidad de saciedad que la ingestión de grasas. Dentro de los hidratos de carbono aquellos con mayor índice glucémico se han asociado en obesos a una mayor tasa de liberación de insulina, resistencia a la insulina, perfil lipídico más desfavorable y mayor predisposición a padecer DM2. Por otra parte el consumo de hidratos de carbono con bajo índice glucémico ayuda a reducir el peso porque proporcionan mayor sensación de saciedad, menor aporte calórico y facilitan la oxidación de grasas ([128](#)).

Se ha observado que la ingestión de bebidas azucaradas juega un papel en el incremento de peso, en especial en las obesidades de inicio en la infancia. Se ha relacionado cada unidad de refresco con un incremento de 0,18 unidades de IMC en niños. Un consumo excesivo de fructosa se asocia a balance de energía positivo, ganancia de peso y tendencia a la hipertrigliceridemia ([128](#)).

Está documentado que se ha producido un incremento en el tamaño de las raciones que suelen venderse en forma de unidades como los refrescos o bolsas de aperitivos. En 1941 el Consejo de alimentos y nutrición americano de la Academia nacional de Ciencias, publicó los aportes dietéticos recomendados (Recommended Dietary Allowances (RDA)). Los RDA de 1989, destinadas a las personas sanas incluían diferencias por sexos y grupos de edad, además de valores específicos para embarazada y lactancia. Son definidos como las “normas para poder alcanzar una buena nutrición, basadas en el conocimiento más actual” es decir, el nivel de ingesta diaria de un nutriente que resulta suficiente para cubrir las necesidades de casi todos (97,5%) los individuos sanos, según edades, sexo y situaciones de embarazo y lactancia ([110](#)).

La adopción de un patrón “americanizado” con una dieta pobre en fibra y con una densidad energética elevada y la consiguiente disminución de un

patrón dietético mediterráneo tradicional rico en frutas verduras y legumbres, pescado y aceite de oliva ha sido un factor contribuyente al desarrollo de la obesidad en nuestro país (111). El consumo de refresco azucarados y el picoteo de alimentos altamente energéticos como bollería industrial, dulces o aperitivos realizados entre horas también se han identificado como factor determinante de obesidad (112).

En los pacientes obesos va a ser necesario un ajuste dietético y una reducción de la ingesta calórica. La terapia dietética va a consistir en buena medida en instruir a los pacientes para que modifiquen sus hábitos y disminuyan la cantidad de calorías en su dieta.

1.5 Tratamiento

Como se ha revisado hasta ahora la obesidad no se puede considerar una mera cuestión estética, la evidencia científica demuestra que la obesidad mórbida es un problema de salud grave que reduce la supervivencia del individuo más de 10 años y que asocia graves comorbilidades que afectan de forma significativa a la calidad de vida del individuo, además de suponer un importante gasto sanitario. La evidencia ha demostrado que la reducción sostenida del exceso de peso consigue aumentar la esperanza de vida del individuo, reduce o incluso hace desaparecer las enfermedades concomitantes y mejora tanto su calidad de vida como sus posibilidades laborales.

El tratamiento ideal de la obesidad será la prevención, lo que supone priorizar las campañas de salud pública, como el desarrollo de campañas informativas de alimentación general y sobre hábitos de vida saludables, promover y facilitar el desarrollo de actividad física. El objetivo del tratamiento de la obesidad será conseguir una reducción del peso suficiente para mejorar la salud del individuo y que su esperanza de vida se mantenga.

1.5.1 Tratamiento médico

El tratamiento dietético tiene un papel básico en el manejo de este problema, en todos los casos será necesario un cambio de los hábitos dietéticos y una reeducación para que el individuo sea conocedor de sus necesidades energéticas reales y que ajuste su dieta a estos requerimientos energéticos, basándose en dietas equilibradas. Por otra parte también se conoce que la realización de ejercicio debe ser otro pilar fundamental para el mantenimiento de del peso, permitiendo equilibrar mejor las calorías ingeridas a la vez que tonifica y fortalece la musculatura. Una modificación de los hábitos de vida va a ser fundamental, puede conseguir pérdidas de peso del 10% a medio plazo, que en caso de pacientes con exceso de peso moderado pueden ser suficientes para conseguir un peso aceptable (3).

El tratamiento farmacológico tiene lugar cuando con la dieta y la actividad física no se consigue una pérdida de peso superior al 10% (129). Siempre deberá estar apoyado por modificaciones del estilo de vida y por hábitos saludables. Dependiendo de su mecanismo de acción, los fármacos para tratar la obesidad pueden actuar a distintos niveles como son la reducción de la ingesta, el bloqueo de la absorción de grasas, la estimulación de la termogénesis y la promoción de la apoptosis del tejido adiposo.

Los fármacos que son y han sido utilizados en el tratamiento de la obesidad se clasifican en los siguientes grupos atendiendo a su mecanismo de acción: fármacos anorexígenos, que disminuyen el apetito y aumentan la saciedad, los que disminuyen la absorción de nutrientes y los que aumentan el gasto energético.

Dentro del grupo de los fármacos anorexígenos encontramos:

Las drogas noradrenérgicas, que actúan a nivel central sobre la recaptación de neurotransmisores aumentando su biodisponibilidad y produciendo una disminución o supresión del apetito. En los años 50 y 60 se utilizaron las anfetaminas de forma indiscriminada pero durante los siguientes 20 años su uso descendió de forma espectacular debido a la aparición de los tratamientos conductuales y terapéuticos y por su potencial abuso y adicción. Posteriormente se desarrollaron otros fármacos derivados de las anfetaminas con menor acción central y menor poder adictivo sin eliminarlo completamente como la fenilpropanolamina ([130](#)).

En el grupo de los fármacos serotoninérgicos encontramos los agonistas serotoninérgicos, que tienen similitudes bioquímicas con los derivados anfetamínicos pero su acción se ejerce sobre los receptores de serotonina (5´hidroxitriptamina), estimulando la liberación de serotonina e inhibiendo su recaptación por lo que al carecer del efecto estimulante de la noradrenalina se evita su potencial abuso. En este grupo se encuentran fármacos como la fenfluramina y la dexfenfluramina, y la locarserina. Su mecanismo de acción consiste en provocar pérdida de apetito mediante una acción agonista sobre los receptores de la serotonina del tipo 5-HT_{2C} situados en el cerebro, lo cual ocasiona sensación de saciedad. En Estados Unidos fue aprobado en 2012 pero aún no ha sido aprobada su comercialización en España ([130](#)).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son fármacos aprobados para el tratamiento de la depresión y de los trastornos obsesivos compulsivos. En este grupo encontramos la sertralina, la fluoxetina y la paroxetina que han demostrado una pérdida de peso a corto plazo recuperándose el peso posteriormente, por lo que no se ha establecido la indicación para su uso en el tratamiento de la obesidad ([130](#)).

Dentro de los fármacos con acción combinada serotoninérgica y noradrenérgica encontramos la sibutramina clorhidrato monohidrato, es una amina terciaria que actúa a través de sus metabolitos activos, aminas

secundaria y primaria que se producen a partir de la desmetilación hepática. Estos metabolitos actúan a nivel central sobre receptores adrenérgicos y serotoninérgicos, inhibiendo la recaptación tanto de serotonina como de noradrenalina y con efectos también sobre la dopamina. Por una parte favorece la saciedad, disminuyendo la ingesta, y por otra estimula la termogénesis, aumentando el gasto energético. La indicación para el uso de este fármaco era la obesidad con IMC de 27-30 o más, si asocian otros factores de riesgo, habiendo fracasado la dieta, el ejercicio y los cambios conductuales (130). Muchos estudios avalan la eficacia de la sibutramina en el pérdida de peso en la población obesa pero la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) concluyó en un informe publicado el 18 de diciembre de 2009 que los riesgos inherentes al uso de sibutramina sobrepasaban a sus beneficios y recomendó la suspensión de todos los principios activos que contuvieran dicha droga en la Unión Europea. Esta decisión se tomó tras el estudio de los resultados preliminares SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome trial), el cual se diseñó para evaluar el impacto de la pérdida de peso obtenida con sibutramina sobre el riesgo cardiovascular después de suscitarse preocupación por su perfil de riesgo a este nivel. El SCOUT siguió específicamente alrededor de 9.800 pacientes de alto riesgo cardiovascular durante seis años. En los resultados, el beneficio a largo plazo observado en este estudio para sibutramina, en términos de pérdida media de peso, fue muy modesto en relación a placebo (3,6 vs 1,6 kg). Por otra parte, los resultados mostraron un incremento del riesgo cardiovascular utilizando sibutramina (11,4%) en comparación con placebo (10%) en la variable principal (infarto de miocardio, ACV, paro cardíaco no fatal y muerte de origen cardiovascular), con un incremento de riesgo relativo del 16%, a expensas de un aumento de la incidencia de infarto de miocardio y ACV no fatales (131).

El segundo grupo son los inhibidores de la absorción. El primer medicamento autorizado en España y en Europa para la inhibición de la absorción de grasa es el *Orlistat* o tetrahidrolipstatina. Actúa inhibiendo las lipasas al unirse a éstas en la luz intestinal e impidiendo la escisión de los

triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos. De esta forma se impide la absorción del 30% de las grasas ingeridas, que son eliminadas con las heces, las indicaciones de este fármaco son muy similares a las de la sibutramina. La mayor parte de los efectos secundarios del Orlistat son derivados de la malabsorción grasa produciendo esteatorrea flatulencia con descarga fecal y urgencia fecal (130). A día de hoy el Orlistat es el único fármaco comercializado en el que nos podemos apoyar para el tratamiento de la obesidad en nuestro país.

En el grupo de los fármacos termogénicos encontramos sustancias derivadas de los alcaloides como son la efedrina y la cafeína. La efedrina es un agente adrenérgico con propiedades termogénicas y supresoras del apetito. Actualmente ninguno de ellos está aprobado como tratamiento de la obesidad (130).

Como elementos saciantes encontramos la fibra su efecto estaría en relación a la capacidad de regular el tránsito intestinal, y en la sensación de plenitud y saciedad. Por otra parte existen otro tipo de productos herbodietéticos con propiedades termogénicas como el té verde y otros con capacidad de no absorción de grasas de cadena larga (130).

Existen multitud de fármacos en investigación sobre todo en relación a las adipocinas. Estudios que aportan evidencia sobre el efecto de la medicación sobre la esteatosis hepática no alcohólica son escasos y de baja potencia (107).

1.5.2 Tratamiento quirúrgico

Actualmente el tratamiento quirúrgico se ha mostrado como la única alternativa efectiva para los pacientes con obesidad mórbida que consigue pérdidas de peso significativas mantenidas a largo plazo. Considerando que la pérdida de peso necesaria en los pacientes con obesidad mórbida para mejorar su supervivencia y reducir sus comorbilidades es mayor del 30 % al comparar el tratamiento médico con el quirúrgico los resultados de éste último son muy superiores.

Se ha comprobado con un nivel de evidencia 1A que la cirugía bariátrica es más efectiva que el tratamiento médico también se ha visto una mejoría de comorbilidades como la HTA, el SAOS, la dislipemia y la DM2 con un nivel de evidencia 1C. La cirugía bariátrica puede reducir la mortalidad por cánceres en mujeres obesas mórbidas con un nivel de evidencia 1B, incluso ha demostrado reducir los costes sanitarios con un nivel de evidencia 1C, reduce los gastos sociales con un nivel de evidencia 1C y, es coste-efectiva con un nivel de evidencia 1B.

- **Criterios de indicación de cirugía bariátrica**

La cirugía bariátrica es una técnica quirúrgica no exenta de riesgos, de ahí la importancia de la selección de los pacientes que serán intervenidos. En 1991 un comité de expertos del Instituto Nacional de Salud americano consideró que un paciente con obesidad debería ser candidato a cirugía bariátrica cuando el IMC fuese ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m², que coexistieran con problemas médicos serios ([132](#)). Además de estas condiciones mínimas, las sociedades científicas han consensuado una serie de factores adicionales que garanticen el éxito a largo plazo de la cirugía ([133](#)).

Tabla 7: Criterios de selección de la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida. Extraído de Rubio MA y cols ([133](#)).

-
- Edad: 18-55 años.
 - IMC: ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² con comorbilidades mayores asociadas, susceptibles de mejorar tras la pérdida ponderal.
 - Que la obesidad mórbida esté establecida al menos 5 años.
 - Fracasos continuados a tratamientos conservadores debidamente supervisados.
 - Ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la obesidad mórbida.
 - Estabilidad psicológica:
 - Ausencia de abuso de alcohol o drogas.
 - Ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), retraso mental, trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa).
 - Capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados.
 - Comprender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal.
 - Compromiso de adhesión a las normas de seguimiento tras la cirugía.
 - Consentimiento informado después de haber recibido toda la información necesaria (oral y escrita).
 - Las mujeres en edad fértil deberían evitar la gestación al menos durante el primer año postcirugía.
-

Las guías Europeas publican unos criterios similares ([134](#)):

- IMC igual o mayor de 40 Kg/m².
- IMC igual o mayor de 35 con una comorbilidad mayor

- IMC como criterio puede ser el actual o el máximo obtenido previamente.
- Pacientes con DM2 e IMC >35
- Pacientes con DM2 e IMC >30: puede ser considerada de forma individualizada.
- En adolescentes os criterios son:
 - Se realizará en centros con experiencia en adultos que dispongan de cirugía pediátrica.
 - IMC >40 y al menos una comorbilidad
 - Seis meses de seguimiento en un protocolo de pérdida de peso en un centro especializado.
 - Mostrar desarrollo óseo completo
 - Capacidad de cumplir la evaluación médica y psicológica previa a la cirugía

No obstante, existen situaciones que en razón de su beneficio-riesgo se deben plantear individualmente en el contexto del equipo multidisciplinar, como sería por ejemplo el tratamiento de la obesidad mórbida en adolescentes o aquellos otros casos que superen el límite máximo de edad ([133](#)).

El paciente debe entender que aunque los beneficios estéticos son importantes, no son el objetivo último de la cirugía. Tampoco es el objetivo alcanzar el peso ideal, que por otro lado sólo se consigue en algo más de la mitad de los casos. Por último, debido a las alteraciones nutricionales derivadas de las diferentes técnicas quirúrgicas, es necesario realizar un seguimiento médico del enfermo a largo plazo, probablemente de por vida, para detectar y tratar los trastornos nutricionales asociados ([133](#)).

Existe una amplia variedad de técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la obesidad. Pero toda técnica empleada debe de ser segura, es decir, con una morbilidad menor del 10% y mortalidad inferior a 1%. Útil para al menos el 75% de los pacientes, que deben cumplir los denominados criterios de éxito:

mantener una pérdida del sobrepeso (o del exceso de masa corporal) superior al 50% y alcanzar un IMC inferior a 35 kg/m². Duradera, es decir, que el beneficio obtenido persista al menos 5 años o, mejor, durante un período de seguimiento ilimitado y reproducible por la mayoría de los cirujanos, reversible, con una tasa de reintervención menor al 2% al año ([133](#))

1.5.2.1 Clasificación de las técnicas quirúrgicas

Existe gran variedad de técnicas quirúrgicas. Se entiende como técnica estándar las siguientes: bandas gástricas ajustables, gastrectomía vertical o en manga, bypass gástrico en Y de Roux, derivación biliopancreática y la derivación biliopancreática con switch duodenal. Existen otras técnicas que no cuentan con datos a largo plazo como son la plicatura gástrica laparoscópica y el bypass gástrico con asa en omega. Por otra parte existen procedimientos endoluminales en estudio ([134](#)).

- Técnicas restrictivas

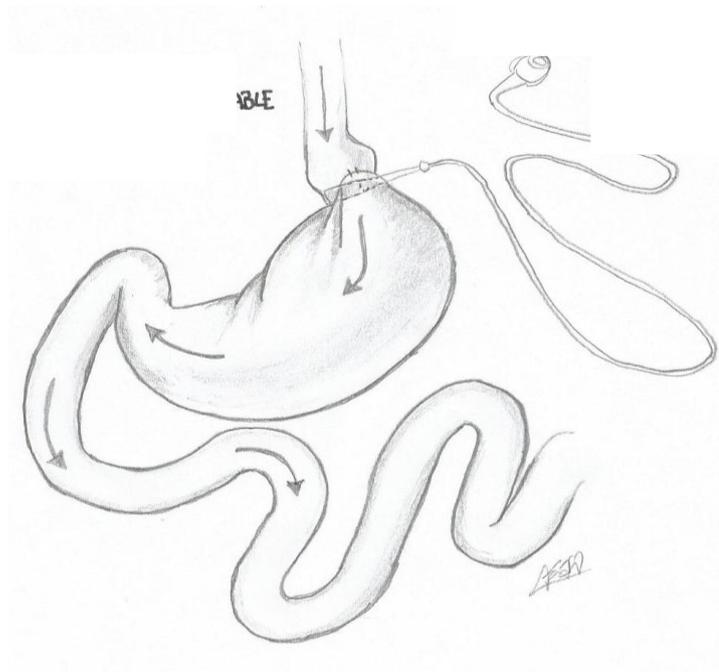
▪ Banda gástrica Ajustable (BGA)

Se trata de una técnica puramente restrictiva. Consiste en la creación de un reservorio gástrico formando un “neopíloro” estrecho limitado por una banda ajustable de material plástico cuya presión se puede regular desde un dispositivo colocado en el tejido celular subcutáneo. Esta técnica reduce el volumen efectivo gástrico a unos 30-50 ml.

Actualmente, la FDA autoriza la banda gástrica ajustable en pacientes con comorbilidades graves y un IMC comprendido entre 30-40 Kg/m² y en pacientes con IMC mayor de 40 cuando los métodos no quirúrgicos no han

dados resultados. Uno de los mayores problemas de la banda es la alta tasa de reintervenciones debidas a las complicaciones o por fracaso de la técnica, que se estima que está entre el 7,7 y el 10% [\(135, 136\)](#).

Figura 9: Banda gástrica ajustable



- **Gastrectomía vertical**

La gastrectomía vertical es una técnica que ha adquirido mucha importancia durante los últimos años.

Consiste en la resección de la curvatura mayor gástrica dejando un tubo estrecho a expensas de la curvatura menor, al extirpar el fundus se produce una disminución drástica y mantenida en el tiempo de la liberación de Ghrelina y una aceleración del vaciamiento gástrico produciendo una elevación drástica de la GPL-1 y del PPY ambos relacionados con la sensación de saciedad.

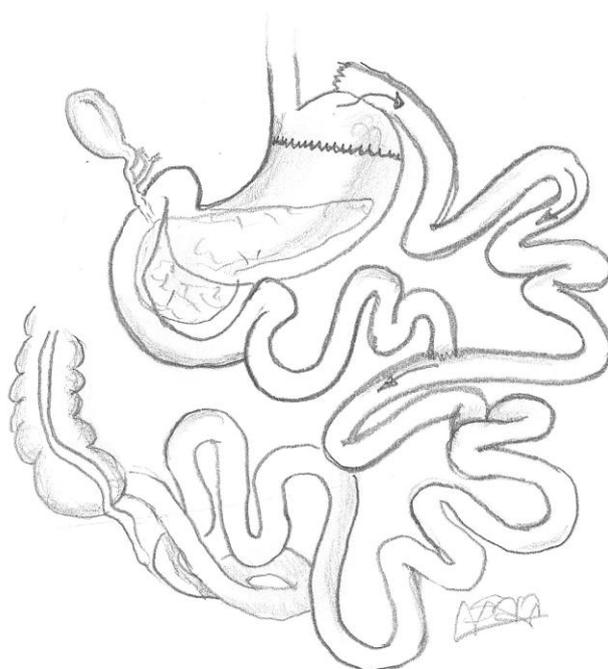
La capacidad residual de estómago es de 60-150 cc³. El porcentaje de peso perdido se sitúa al año entre el 50-75% pero el problema de esta técnica es el mantenimiento del peso en el tiempo (128). En 2011 la American Society for Metabolic and Bariatric Surgery reconoció este procedimiento como primer paso quirúrgico en pacientes de alto riesgo. Es la técnica más utilizada en USA y Canadá mientras que es la segunda técnica más utilizada a nivel mundial (135).

- **Técnicas mixtas de predominio restrictivo**

Las técnicas mixtas incluyen el aspecto restrictivo pero añaden el aspecto malabsortivo de los alimentos mediante la interposición y movilización de asas de intestino delgado. La sección y reanastomosis de las asas a diferentes niveles definirá las diferentes técnicas mixtas. Dichos montajes nos proporcionan tres segmentos intestinales diferenciados: el asa alimentaria, que se prolonga desde el estómago hasta el pie de asa, el asa biliopancreática, desde el duodeno hasta el pie de asa y el asa común, desde el pie de asa hasta el ciego.

▪ **By Pass gástrico**

Consiste en la creación de un pequeño reservorio gástrico vertical (15-30ml) y el restablecimiento del tránsito intestinal mediante una gastroyeyunostomía, el pie de asa se realiza a 50-75 cm de la gastroyeyunostomía (128).

Figura 10: Técnica By-pass gástrico

Sus indicaciones incluyen todos los pacientes que cumplan los criterios de cirugía bariátrica. Tiene una tasa de complicaciones mayores del 9-13% las más frecuentes son la fuga anastomótica, el tromboembolismo pulmonar, la estenosis y la úlcera marginal así como la hemorragia (128). Se da una pérdida máxima del 75% del peso a los dos años de la cirugía, aunque existe una tendencia a la recidiva en el 50-55% de los pacientes a los 5 años con una estabilización posterior del peso. El 15-20% de los pacientes no responden a la cirugía, no tiene buenos resultados en pacientes con IMC mayores a 50 y su eficacia es inversamente proporcional al IMC. Esta técnica mejora hasta en el 18% de los casos la HTA y la resuelve hasta en el 70% de los individuos, existe una mejoría del SAOS del 70-100% y una mejoría de la DM del 15-20% con una resolución del 80-85% de los casos (137, 138). Esta técnica tiene muchas consecuencias metabólicas, a los 5-10 años existirá un déficit de hierro en el

25-75% de los intervenidos, hasta el 70% padecerá déficit de B12 y hasta el 35% de folatos. La anemia será presente hasta en el 54%. El paciente debe conocer que requerirá hierro, vitamina B12 y otras vitaminas. El calcio y la vitamina D deberán monitorizarse en los pacientes con by pass gástrico para evitar su déficit. Pese a esto, es considerada como la técnica “gold standard” y la más empleada actualmente [\(139\)](#).

- **Técnicas mixtas de predominio malabsortivo**

Estas técnicas ofrecen por un lado una disminución de la sensación de apetito y por otro una disminución en la absorción de los alimentos sobre todo las grasas y en menor proporción las proteínas. La sensación de plenitud es mayor al principio y tiende a disminuir con el tiempo [\(128\)](#).

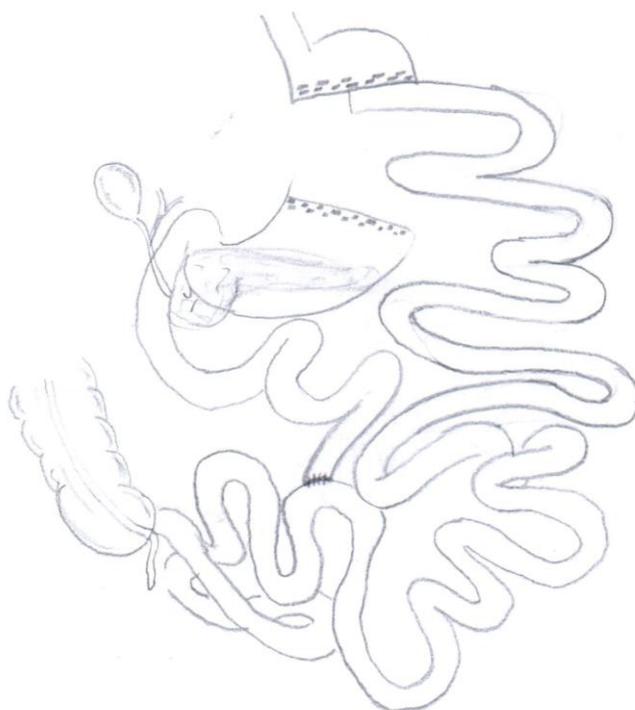
▪ **Derivación biliopancreática de Scopinaro**

En 1979 Scopinaro propuso una técnica de derivación biliopancreática (DBP) que está basada en la creación de un asa biliopancreática, un asa alimentaria de unos 250- 300 cm, y un asa común de unos 50-100 cm, donde el alimento se une a las secreciones biliopancreáticas y se produce la digestión de las grasas. A esto se le asocia una gastrectomía subtotal o transección gástrica (técnica posteriormente descrita), donde se deja un remanente gástrico de unos 200 ml [\(140\)](#) (Figura 9).

Es la técnica con mejores resultados y a más largo plazo publicados hasta la fecha, destacando el mantenimiento del peso de forma indefinida así como mejoría de la sensibilidad a la insulina, se obtiene una disminución del 75-80% del peso en el 75% de los pacientes independientemente del IMC a 5-10 y 25 años [\(141, 142\)](#). Es el tratamiento más potente para mejorar la DM2, la

hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia (143). Las complicaciones más frecuentes son las metabólicas, se han comunicado tasas de malnutrición proteica del 7.7-11.9% dado que solo se absorbe el 7% de la ingesta proteica y el 50% del nitrógeno con la longitud de asa estándar en la cirugía y una prevalencia de anemia del 33% derivada de la exclusión del intestino del circuito alimenticio (142). La DBP requiere un seguimiento estricto y se debe insistir en la necesidad de control y aporte de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), vitamina B12, calcio, magnesio y hierro (128).

Figura 11: Técnica de Scopinaro



La malnutrición proteica debe seguirse ya que puede ser de gravedad y comprometer vitalmente al paciente, por lo que se debe evitar esta técnica en pacientes en los que no se va a poder asegurar un adecuado seguimiento a largo plazo. Se pueden modificar las medidas del intestino común y alimentario

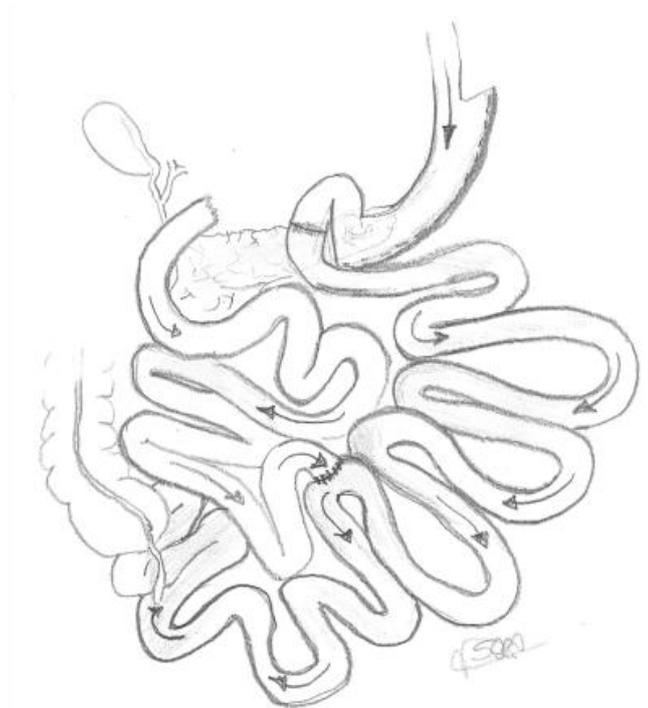
según las complicaciones que puedan surgir (relacionadas con la esteatorrea, hipovitaminosis, pérdida inadecuada de peso por ejemplo) ([128](#))

- **Cruce duodenal**

La derivación biliopancreática con cruce duodenal o Switch duodenal consiste en la realización de una gastrectomía longitudinal siguiendo la curvatura menor con preservación del píloro, creando un canal alimentario de unos 150cm, un canal

biliopancreático y un canal común de unos 75-100cm ([144](#)).

Figura 12: Técnica quirúrgica de la derivación biliopancreática con cruce duodenal.



Supone una variante de la DBP donde la gastrectomía distal es reemplazada por la gastrectomía vertical dejando un reservorio de unos 50 cc³, preservando así la función gástrica y pilórica. La exclusión del intestino proximal juega un papel en la alteración de la secreción de las hormonas intestinales contribuyendo así a la prevención o mejoría de la obesidad y diabetes. La gastrectomía vertical juega también un rol importante restrictivo en la pérdida de peso pero también hormonal como ya hemos descrito con la gastrectomía vertical. El cruce duodenal proporciona una importante disminución de la ingesta y la malabsorción de grasas, favoreciendo excelentes pérdidas de peso y mejoría o resolución de comorbilidades asociadas ([128](#)).

1.5.2.2 Resultados

El análisis de datos comparativo entre las técnicas más utilizadas arroja estos resultados (tabla 11). Según el metanálisis de Buchwald y cols. la mayor pérdida de peso y resolución de comorbilidades como la diabetes y la hiperlipemia se obtienen con la DBP. La mejoría global de la hipertensión de los pacientes intervenidos es del 61% y el 85,7% mejoraron el síndrome de apnea obstructiva del sueño ([136](#)).

Tabla 8: Mortalidad y resolución de comorbilidades de la obesidad. Extraído de Buchwald y cols. ([136](#))

	Banda gástrica	Gastroplastia	By-Pass	DBP
Pérdida de exceso de peso	47,5%	68,1%	61,6%	70,1%
Mortalidad operatoria	0,1	0,1%	0,5	1,1
Resolución Hiperlipidemia	58,9%	73,6%	96,9%	99,1%
Resolución DM2	40-70%	75-83%	83-92%	95-100%

En el metaanálisis de Ricci y cols. se estudia el riesgo cardiovascular tras la intervención quirúrgica en individuos sometidos a DBP, by-pass o banda gástrica. La tendencia que muestra el gráfico es similar a los datos aportados por el metaanálisis de Buchwald y cols. siendo mayor la pérdida de peso en individuos sometidos a DBP. Este estudio muestra un mayor descenso del riesgo cardiovascular en individuos sometido a by-pass y DBP frente a los sometidos a banda gástrica aunque la diferencia no es estadísticamente significativa ([145](#)).

Los estudios de los resultados de los individuos a los que se le ha realizado una manga gástrica demuestran que esta técnica es menos efectiva

como tratamientos de la DM2 y del síndrome metabólico, aunque esta técnica parece ser más segura y tener menos tasa de complicaciones ([146](#)). Permite una pérdida de peso considerable en pacientes obesos aunque existe una tendencia al aumento de peso a medio plazo y a la aparición de síntomas de reflujo, se puede considerar un paso previo a la DBP o al by-pass gástrico ([147](#))

2

Hígado graso no alcohólico

2.1 Introducción

La esteatosis hepática no alcohólica es la patología hepática más prevalente, tras el alcohol y las infecciones víricas. Es la causa más frecuente de cirrosis y se caracteriza por el depósito graso hepático. Para definir la esteatosis hepática se requiere una confirmación histológica o mediante imagen, y la inexistencia de causas de acúmulo graso como el consumo de alcohol, desórdenes hereditarios o consumo de estrógenos (148). En la mayoría de los pacientes la esteatosis está relacionada con diversos factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, dislipemia, y la insulinoresistencia. Posiblemente el nexo de unión entre esta relación de la diabetes mellitus con el hígado graso y la obesidad con el hígado graso sea la resistencia a la insulina (149). La enfermedad del hígado graso no alcohólico abarca un espectro de enfermedad que va desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis no alcohólica con o sin fibrosis, a este espectro se le conoce como enfermedad por hígado graso no alcohólica (EGHNA). Según la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) se puede resumir esta enfermedad en :

1. Esteatosis simple (ES) sin datos de inflamación, conocido como Hígado Graso
2. Depósito de grasa acompañada de inflamación, conocida como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)
3. Fibrosis hepática.

Podemos valorar que un hígado está afectado por ese depósito de grasa, de una manera grosera, cuando existe un aumento del peso superior al 5% de ese órgano, siempre y cuando descartemos otra patología hepática (vírica y/o metabólica) así como un consumo de alcohol superior a 20 gramos al día en mujeres y 30 gramos en hombres ([148](#)).

La obesidad es el principal factor asociado al depósito de grasa a nivel hepático, siendo seis veces más frecuente la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en pacientes obesos que en pacientes no obesos.

2.2 Epidemiología y factores de riesgo

Se desconoce la prevalencia exacta de esteatosis hepática y esteatohepatitis, aunque parece que esta enfermedad tiende a aumentar en las últimas décadas debido a la epidemia de obesidad ([150](#)). La prevalencia de la enfermedad cambia debido a los criterios histológicos o ecográficos establecidos para el diagnóstico. Dos estudios Japoneses establecieron una incidencia para la esteatosis hepática de 31 y 86 casos por cada 1.000 personas-año ([151](#), [152](#)), en cambio un estudio Británico muestra una prevalencia inferior con 29 casos por cada 100.000 personas-año ([153](#)). La prevalencia de esteatosis hepática histológica en dos grupos de potenciales donantes hepáticos vivos fue del 20 y del 51 % ([154](#), [155](#)). Pero con criterios ecográficos encontramos una prevalencia entre el 17 y el 46% dependiendo de la población estudiada ([150](#)). En conclusión, se estima que la prevalencia mundial de esteatosis hepática no alcohólica está entre el 6,3% y el 33% con

una media de un 20% en la población general ([150](#), [156](#)). Por otra parte, la prevalencia estimada de EHNA es más baja, está entre un 3 y un 5 % ([150](#)). Aunque en un estudio de 400 pacientes de mediana edad la prevalencia de EHNA histológicamente confirmada fue del 12,2% ([156](#), [157](#)).

Un estudio realizado en 26.527 pacientes asiáticos mostró que la esteatosis hepática no alcohólica es del 31% en hombres y el 16% en mujeres ([158](#)), basándose en criterios ecográficos. El sexo masculino está asociado al aumento de GPT, presencia histológica de EHNA, fibrosis hepática y aumento de mortalidad en pacientes con esteatosis hepática ([150](#), [159](#), [160](#)). Se ha sugerido que estas diferencias entre sexos se deben a un comportamiento de la esteatosis hepática diferente dependiente del sexo ([150](#)).

La relación entre la esteatosis hepática y la edad está en estudio. Parece existir una asociación entre la edad y el aumento de la prevalencia de esteatosis, e incluso una relación con el aumento del grado de fibrosis y cirrosis, quizá debida al tiempo de evolución de la enfermedad más que por la edad avanzada ([150](#)).

Se ha comprobado la diferente prevalencia de esteatosis en función de la raza en diversos estudios ([150](#), [157](#), [161](#)). Se ha observado un patrón familiar con varios miembros afectados por la esteatohepatitis por lo que se ha sugerido un componente genético de la enfermedad. También se han diagnosticado diferentes genes que pueden contribuir a un mayor acúmulo de grasa hepática como son el PNPLA 3, NCAN, GCKR y LYPLAL1 ([162](#)).

En grupos de riesgo la prevalencia de la enfermedad se modifica. La obesidad visceral y el incremento del IMC, como ya se ha mencionado, son factores de riesgo para la esteatosis hepática. Según el estudio de Boza y cols. la prevalencia en pacientes obesos de esteatosis hepática y cirrosis fue del 63% y 2% respectivamente ([163](#)). Sin embargo, Ong y cols. mostraron que más

del 95% de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica tenían hígado graso, 20-30 % EHNA, y hasta el 10 % cirrosis avanzada (150, 160). La media de EHNA en población obesa es del 33% con un intervalo comprendido entre el 10% y el 56% (150). La DM2 tiene una relación muy estrecha con el depósito de grasa hepática. Un estudio realizado sobre pacientes diabéticos tipo 2 muestra una prevalencia de esteatosis del 69% medida ecográficamente (164) y otro estudio muestra la incremento paralelo de la prevalencia de esteatosis hepática y el número de componentes del síndrome metabólico (150, 165). Se han estudiado muchos factores que contribuyen a la aparición de la enfermedad o a la progresión de la misma (Tabla 9) (166).

Tabla 9: Factores de riesgo y condiciones asociadas a EHNA. LaBrecque y cols. (166)

Factores de riesgo	Progresión de la enfermedad	Afecciones coexistentes
<ul style="list-style-type: none"> -Resistencia a la insulina /Síndrome metabólico -Cirugía de by-pass yeyuno – ileal -Edad de mayor riesgo 40-65 pero se da también en <10 años -Etnia, mayor riesgo en hispanos y asiáticos, menor en afroamericanos. -Antecedentes familiares positivos, predisposición genética. -Medicamentos y toxinas como por ejemplo metotrexate, amiodarona, antiretrovirales... 	<ul style="list-style-type: none"> -Obesidad , aumento de IMC, y de la circunferencia de cintura -Diabetes no controlada, hiperglucemia, hipertrigliceridemia -Vida sedentaria -Resistencia a la insulina -Síndrome metabólico -Edad -Factores genéticos 	<ul style="list-style-type: none"> -Hiperlipidemia -Resistencia a la insulina /Síndrome metabólico - Diabetes tipo 2 -Hepatitis C -Pérdida rápida de peso -Nutrición parenteral total -Enfermedad de Wilson, Weber-Christian, alfa beta lipoproteinemia, diverticulosis, síndrome del ovario poliquístico, apnea obstructiva del sueño.

Dada la gran relación de la EHNA con la obesidad se ha establecido un sistema de puntuación que clasifica el riesgo de padecer EHNA en estos individuos (Tabla 10).

Tabla 10 : Sistema de puntuación para la clasificación de individuos con EHNA. LaBrecque y cols.(166)

Factor	Puntos	Total punto	Riesgo EHNA
Hipertensión	1	0-2	Bajo
Diabetes tipo 2	1	3-4	Intermedio
GOT \geq 27	1	5	Alto
GPT \geq 27	1	6-7	Muy alto
Apnea del sueño	1		
Raza no negra	2		

2.3 Patogenia

La fisiopatología de la ES y del EHNA y su asociación con el síndrome metabólico se relaciona con una alteración en los mecanismos que regulan la homeostasis lipídica hepática. Tal homeostasis se alcanza a través de un balance entre la entrada y salida de ácidos grasos desde el hígado. El aporte de ácidos grasos que recibe el hígado se debe a la síntesis de novo, a la transferencia de los mismos desde tejido adiposo y al aporte de la dieta. El catabolismo se debe a la β -oxidación a cuerpos cetónicos y su posterior liberación, o a su conversión a proteínas VLDL (167).

La resistencia a la insulina asociada al síndrome metabólico produce un desbalance por incremento del ingreso de ácidos grasos y de sus precursores de síntesis como la glucosa, así como por una disminución de su catabolismo. Cuando el hígado recibe una sobrecarga de glucosa e insulina no internalizadas por los restantes tejidos, la insulina y la glucosa, inducen la síntesis de ácidos grasos hepáticos, los cuales son almacenados en vacuolas lipídicas previa esterificación a triglicéridos, produciendo esteatosis. La síntesis de Apo B, principal cofactor proteico de VLDL, está disminuida en la ES y en el EHNA, lo cual reduce la exportación de lípidos hepáticos vía VLDL, aumentando la esteatosis. Los adipocitos recargados de lípidos producen un exceso de adipocitoquinas, así como también lo hace la acumulación excesiva de grasa en tejido adiposo, por las reacciones inflamatorias locales que provoca, con quimiotactismo de macrófagos liberadores de citoquinas (IL6, TNF- α). Las citoquinas así liberadas elevan en el hígado los niveles de citoquinas supresoras de señal, así que inhibe la señalización del receptor de insulina. La β -oxidación de ácidos grasos, una potencial vía de atenuación de la esteatosis, se encuentra inhibida en pacientes obesos. Un factor clave que

explica esto es la disminución de producción de adiponectina por los adipocitos (167).

Los factores que favorecen la progresión de ES a EHNA son menos conocidos. La elevada producción de radicales libres hepáticos en pacientes con ES o EHNA induce la activación de las células estrelladas de Ito, con la consiguiente producción de colágeno y fibrosis, tanto en forma directa como a través de citoquinas principalmente TGF- β . Finalmente, la activación de TGF- β provocada por estrés oxidativo es responsable de incentivar la infiltración de neutrófilos, induciendo inflamación, y de aumentar los niveles de transglutaminasa, la cual forma cuerpos de Mallory, una características morfológica común en EHNA (167).

2.4 Diagnóstico

El diagnóstico de estos pacientes se basa en la exclusión de otras patologías que pudieran provocar aumento de transaminasas (Figura 11).

2.4.1 Presentación clínica

La mayoría de pacientes con EHNA son asintomáticos en el momento del diagnóstico. Cuando se presentan los síntomas, éstos suelen ser inespecíficos. La astenia es probablemente el más común referido y no se correlaciona bien con la gravedad de la lesión histológica. Otro síntoma frecuente son molestias en el cuadrante superior derecho, sin que se describan como dolor. Una pequeña proporción de pacientes experimentan síntomas que indican una enfermedad hepática más grave, y pueden presentar prurito, anorexia y náuseas. El desarrollo de ascitis, anasarca, varices hemorrágicas u

otros síntomas de encefalopatía hepática indican una cirrosis descompensada (168).

La mayoría de los pacientes no presentan alteraciones en la exploración física. El dato más común es la hepatomegalia en un 50% de los casos y dolor en el cuadrante superior derecho. Los datos más llamativos son los relacionados con la obesidad y con la resistencia a la insulina, como la acantosis nigricans y el hirsutismo en mujeres. En fase avanzada de enfermedad hepática se observan signos de hepatopatía crónica, como arañas vasculares, ascitis, ginecomastia y telangiectasias (168).

2.4.2 Anormalidades analíticas

La mayor parte de los pacientes con EHNA presentan una elevación de transaminasas. El grado de elevación enzimática no es marcado pero suele ser entre 1 y 4 veces los valores normales. Algunos pacientes pueden presentar elevaciones transitorias de transaminasas. Aunque en la mayoría de veces los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) son más altos que los niveles de la aspartato aminotransferasa (AST), ocasionalmente los niveles de AST pueden ser más altos que los de ALT, en especial en el estadio de cirrosis, pero la relación AST/ALT rara vez es mayor de dos. No se ha hallado relación entre la AST y el grado de cirrosis o fibrosis. La GGT puede estar elevado pero hay poco datos de acerca de la frecuencia o del grado de elevación. Ocasionalmente la fosfatasa alcalina está elevada pero su valor suele ser inferior a dos veces el límite alto de la normalidad. En pacientes con cirrosis se pueden encontrar otras alteraciones analíticas típica de esta enfermedad como hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de coagulación, e hiperbilirrubinemia (168).

2.4.3 Pruebas de imagen

Se han utilizado diversas técnicas de imagen para valorar la afectación hepática de esta patología. Las tres modalidades principales son: el ultrasonido, la TAC y la resonancia magnética, pero ninguna distingue entre esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica. Otra limitación es que la sensibilidad disminuye cuando la cantidad de infiltrado graso afecta menos de un tercio de los hepatocitos. En la actualidad existe un debate en cuanto a la primera técnica de imagen que deberíamos utilizar. No se ha demostrado superioridad de ninguna de las tres técnicas cuando la esteatosis supera el 33%, no obstante la relación coste-eficacia de la ecografía la convierten en la primera prueba de imagen a utilizar en la secuencia diagnóstica de esta entidad. La espectroscopia magnética de protones es otra técnica de imagen que puede detectar variaciones mínimas del volumen de hasta un 5% del contenido graso (169). Por otro lado, el fibroscan ha demostrado el aumento de la eficacia en el diagnóstico aunque precisa sondas especiales en pacientes obesos para mejorar el resultado (170).

2.4.4 Histología

El hígado graso no alcohólico está definido histológicamente por la presencia de esteatosis hepática sin daño celular. La esteatohepatitis se caracteriza además de por la esteatosis hepática, por la aparición de daño y balonización celular.

El diagnóstico de la EHNA está definido por la presencia de un patrón histológico específico (171). Aunque el valor de la biopsia en esta patología es

controvertida por el riesgo y coste asociado junto con la falta de tratamiento eficaz. Por otro lado se está estudiando la posibilidad de detección de la enfermedad mediante otros métodos como el incremento de la GGT o la fosfatasa alcalina.

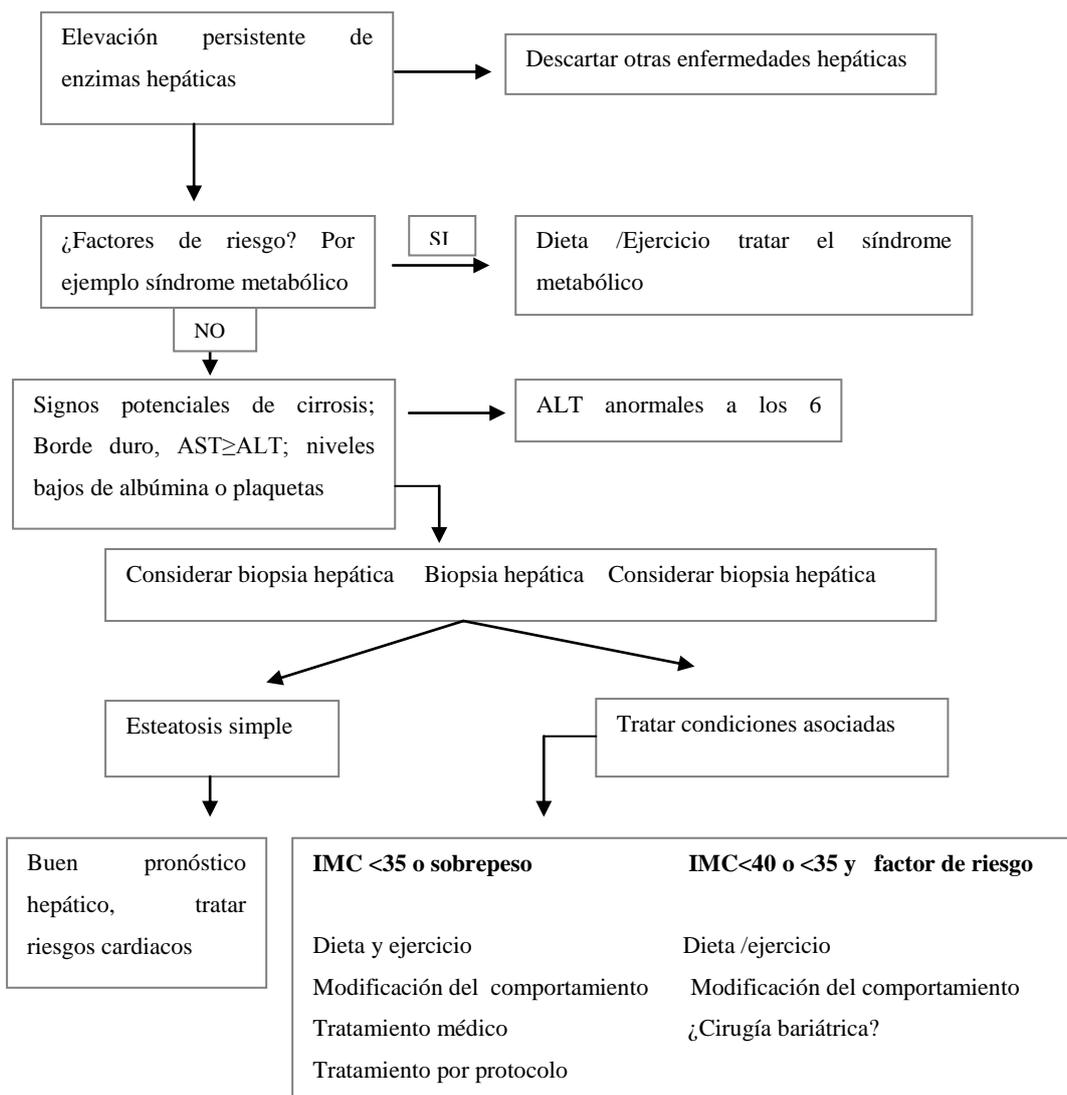
Inicialmente la fibrosis se suele encontrar en la región perivenular y perisinusoidal y sugiere estadios avanzados de EHNA. Para la clasificación histológica de la EHNA se utiliza en índice de Kleiner (Tabla 11).

Los hallazgos histológicos de la EHNA incluyen esteatosis, que es necesaria para el diagnóstico, infiltración inflamatoria celular mixta, que se localiza predominantemente en la zona 3 del lóbulo hepático, con degeneración balonizante asociada, y necrosis de los hepatocitos. También se pueden observar los cuerpos hialinos de Mallory, aunque no tan bien formados o numerosos como en la esteatohepatitis alcohólica. A menudo se observan los cuerpos de glucógeno. La presencia de estos hallazgos solos o en combinación comprenden el espectro de la EHNA. Los tractos portales están relativamente separados de la inflamación. La inflamación portal y la esteatosis multivesicular de los hepatocitos son altamente prevalentes en pacientes con obesidad mórbida.

Tabla 11: Clasificación histopatológica de la enfermedad por hígado graso no alcohólica según el índice de Kleiner. Extraído y modificado de Kleiner y cols. (172)

Esteatosis	0 1 2 3	< 5 % 5-33 % 33-66 % > 66 %
Inflamación lobulillar	0 1 2 3	No focos < 2 focos/200x 2-4 focos/200x >4 focos/200x
Balonización del hepatocito	0 1 2	No Pocas células balón Muchas células/ balonización prominente
Fibrosis	0 1 1A 1B 1C 2 3 4	No Perisinusoidal o periportal Leve, zona 3, perisinusoidal Moderada, zona 3, perisinusoidal Portal/periportal Perisinusoidal y portal/periportal Puentes fibrosos Cirrosis

Figura 13: Estrategia diagnóstica y terapéutica de la EHNA. LaBrecque y cols.(166).



2.5 Tratamiento

Las metas en el tratamiento de la EHNA son la reducción de las características histológicas y la mejora de la resistencia a la insulina y de los niveles de las enzimas hepáticas. El cambio en el estilo de vida va a ser fundamental en cualquier intento por revertir la evolución de la EHNA ([166](#)).

Se recomienda un buen control de la diabetes, de la hiperlipidemia, y del resto de riesgos cardiovasculares. Los estudios con atorvastatina y pravastatina han mostrado una mejoría en la histología de los pacientes con EHNA por lo que los pacientes con EHNA que presenten dislipidemia deben recibir estatinas ([166](#)).

- **Dieta:**

Se ha observado que la pérdida de más de un 7% de peso mejora la actividad histológica de la actividad. Una dieta moderadamente baja en calorías con modificación de la composición de macronutrientes tiene mejores resultados en comparación con una dieta muy baja en calorías ([173](#)). Las dietas hipocalóricas van a mejorar los niveles de transaminasas y de insulinoresistencia ([149](#), [174](#)). La composición dietética óptima aún no está bien descrita aunque se ha descrito el papel de la fructosa, las grasas trans y el colesterol en la patogénesis de la EHNA ([173](#)). Parece que el consumo moderado de alcohol junto con la obesidad son factores que favorecen la progresión de la enfermedad ([173](#), [175](#)).

- **Ejercicio:**

Se debe indicar un programa de ejercicio moderado tres o cuatro veces a la semana para alcanzar una frecuencia cardiaca de 60-75% del máximo para la edad. La eficacia de las medidas dietéticas y del ejercicio debe ser evaluada tras un período de 6 meses; si estas medidas no han sido eficaces, se puede considerar otras opciones terapéuticas, como la terapia farmacológica. Se recomienda con un nivel de evidencia 1 A, la pérdida de peso mediante dieta y ejercicio durante 3-12 meses para mejorar la función hepática y la histología ([148](#)).

- **Fármacos:**

Los medicamentos destinados a tratar la resistencia a la insulina, como la metformina y las tiazolidinedionas, están aprobados para el tratamiento de la diabetes, pero no para la ES o la EHNA, por lo que se los debe considerar experimentales. Se ha observado una mejoría de la actividad histológica de la enfermedad gracias a las tiazolinedionas, en especial pioglitazona. Los antioxidantes y los agentes antifibróticos, como la vitamina E y la pentoxifilina, no han sido aprobados para el tratamiento de la EHNA ni de la ES. Con el tratamiento con vitamina E se ha observado una mejoría de la actividad histológica después de 2 años de tratamiento pero se ha detectado un incremento de la resistencia a la insulina y de los triglicéridos plasmáticos ([173](#)). Los probióticos y prebióticos modulando la producción de citoquinas proinflamatorias, la resistencia a la insulina y la generación de radicales alcohol endógenos también se han demostrado útiles en ensayos clínicos ([176](#)).

De las recomendaciones de la Sociedad Americana de Gastroenterología (156) y de la revisión de Musso y cols. se extraen las siguientes conclusiones (173).

1 Pérdidas de peso superiores al 3-5% producen mejoría de la esteatosis. Si las pérdidas son superiores al 10% se produce una mejoría en la necro inflamación.

2 La metformina no tiene un efecto significativo sobre la histología hepática en los pacientes con EHNA.

3 La pioglitazona puede ser utilizada para tratar la EHNA en pacientes con biopsia positiva.

4 La vitamina E a dosis de 800 UI al día mejora la histología hepática en pacientes no diabéticos.

5 No se recomienda el uso de ácido ursodesoxicólico para tratar a pacientes con EHNA.

6 Los ácidos grasos omega 3 pueden indicarse para tratar la hipertrigliceridemia de pacientes con EHNA, pero no como un tratamiento primario.

- **Cirugía:**

La cirugía bariátrica es la mejor opción de tratamiento para aquellos pacientes en los que las modificaciones del estilo de vida, ni la ayuda farmacológica han dado los resultados esperados. El tipo de cirugía más comúnmente realizada es el by-pass en Y de Roux (177). Hay estudios que informan una mejora drástica de la enfermedad hepática, así como de otras complicaciones del síndrome metabólico y resistencia a la insulina, después de una cirugía bariátrica. Tiene un nivel de evidencia B (148, 177).

Los resultados presentados por la revisión de la Cochrane, así como los estudios incluidos en el metanálisis de Mummadi y cols.(178) muestran un

posible efecto positivo de la cirugía bariátrica sobre varios resultados, entre los cuales la reducción del peso corporal es la más importante ya que es un factor de alto riesgo de EHNA. La mayoría de los estudios informan una mejoría en las pruebas de función hepática y en algunos componentes del síndrome metabólico. Algunos estudios hallaron una mejoría en los marcadores biológicos, como las citoquinas. La mejoría en las puntuaciones histológicas es el resultado más importante ya que es coherente en todos los estudios de este metanálisis [\(179\)](#).

En el artículo de revisión de Sasaki y cols. se muestra la repercusión en la EHNA entre las diferentes técnicas quirúrgicas de tratamiento de la obesidad [\(180\)](#). Solo encuentra cuatro estudios que utilizan técnicas puramente restrictivas como la manga gástrica y la banda gástrica ajustable. Dixon y cols. encuentran en pacientes sometidos a tratamiento con banda gástrica ajustable una pérdida del exceso de peso del 52% a los 25.6 meses y gran mejoría sobre la esteatosis lobulillar y los cambios necroinflamatorios [\(181\)](#). En un estudio similar sobre 60 pacientes este mismo grupo de autores encontró que en biopsias a los 29.6 meses solo un 10% manifestaban signos de EHNA, también se encontró mejoría de la esteatosis, la fibrosis y parámetros bioquímicos [\(182\)](#). El grupo de Mathurin y cols. no encuentra diferencias estadísticamente significativas en los resultados de pacientes sometido a banda gástrica ajustable, by-pass en Y de Roux y el bypass bilio intestinal, aquellos que progresaron a fibrosis se convirtieron en más insulino resistentes [\(183\)](#). Karcz y cols. presentan un trabajo sobre pacientes diagnosticados de EHNA en el momento de realización de la banda gástrica. A uno y tres años encuentra una significativa mejoría de ALT, AST, triglicéridos, y niveles de HDL colesterol [\(184\)](#).

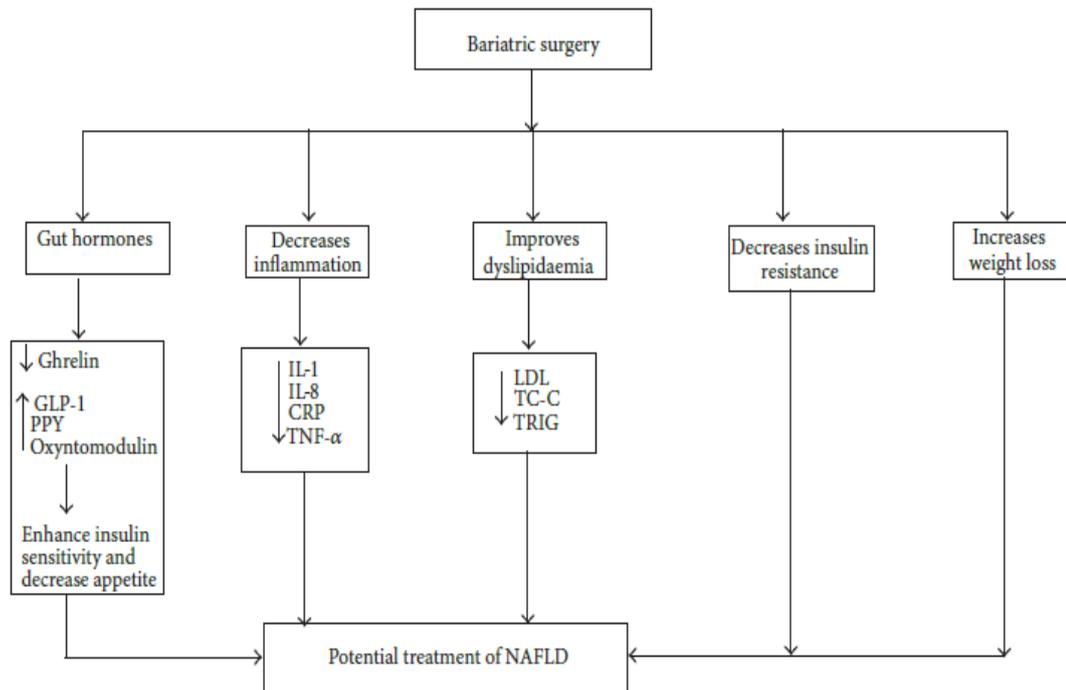
La revisión realizada sobre pacientes sometidos by-pass en Y de Roux encuentra 14 estudios que incluyen revisiones que, en general, muestran mejoría de la esteatosis, la inflamación hepática y la fibrosis, aunque algunos

estudios muestran el empeoramiento de la fibrosis o incluso la aparición de novo en algunos pacientes ([177](#), [185-198](#)).

Solo se encuentran un estudio donde se evalúan los efectos del Switch duodenal sobre la EHNA, y otro que evalúa los efectos de la derivación biliopancreática sobre esta misma patología ([199](#)). Kral y cols. estudian las biopsias de 104 paciente tras la derivación biliopancreática, y encuentra un descenso de la esteatosis que se correlaciona con la pérdida de peso, pero también encuentra un incremento de la fibrosis en el 40 de las biopsias, 27% de mejoría y un 33% sin cambios ([200](#)).

La aparición de insuficiencia hepática va a hacer candidato al paciente a un trasplante de hígado. Entre 30 y 40% de los pacientes con cirrosis relacionada con EHNA requerirán un trasplante hepático aunque muchos de los programas de trasplante rechazan a los pacientes con un IMC elevado. La EHNA puede reaparecer en el hígado trasplantado, o incluso puede aparecer una EHNA en un paciente trasplantado que nunca antes la hubiera padecido ([166](#)).

Figura 14: Ilustración de los potenciales factores asociados a la cirugía bariátrica con potencial papel en el tratamiento del EHNA. Extraído de *Hafeez Sycols*.(177)





II. OBJETIVOS



1. **OBJETIVOS**

- I. Comparar la histología NAS score de una muestra de pacientes obesos mórbidos con indicación de cirugía bariátrica versus una muestra de pacientes en estudio por elevación de transaminasas y sospecha de esteatohepatitis no alcohólica.

- II. Comparar los valores antropométricos de una muestra de pacientes con obesidad mórbida con indicación de cirugía bariátrica versus grupo de pacientes en estudio por elevación de transaminasas y sospecha de esteatohepatitis no alcohólica.

- III. Comparar los factores de riesgo cardiovascular de una muestra de pacientes obesos mórbidos con indicación de cirugía bariátrica versus una muestra de pacientes en estudio por elevación de transaminasas y sospecha de esteatohepatitis no alcohólica.

- IV. Comparar los valores de adipocitoquinas de una muestra de pacientes con indicación de cirugía bariátrica versus una muestra de pacientes en estudio por elevación de transaminasas y sospecha de esteatohepatitis no alcohólica.

2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

La obesidad a día de hoy se ha convertido en un problema de índole mundial. Se considera la obesidad como factor de riesgo de muchas enfermedades, entre ellas el EHNA.

La Enfermedad por hígado graso no alcohólico es la causa más frecuente de hepatopatía crónica en nuestro medio con una prevalencia del 20 al 30% y va en aumento en relación con el incremento de la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia.

Aunque en general la esteatosis hepática sigue un curso benigno, un subgrupo de estos pacientes puede presentar una esteatohepatitis no alcohólica que se caracteriza por la presencia de inflamación lobular con o sin fibrosis que puede evolucionar a cirrosis hepática incluso a hepatocarcinoma.

Es esencial una identificación precoz de los pacientes EHNA, muchas veces no diagnosticados en estadios precoces por lo indolente del problema.

En este estudio planteamos el análisis y comparación de dos muestras de pacientes diferentes, con alto riesgo de presentar esta patología.

Por un lado analizamos por parámetros histológicos, antropométricos, valores de adipocitoquinas y factores de riesgo cardiovascular de una muestra de pacientes con obesidad con criterios quirúrgicos y por otra parte analizamos estos mismos parámetros en una muestra de pacientes remitidos para ser estudiados por sospecha de EHGNA en una consulta de Digestivo. Posteriormente se comparan los grupos entre sí, incidiendo en el análisis de los pacientes con EHNA dentro de ambos grupos.

El objetivo de este estudio busca comparar el grado de afectación hepática por EHNA en pacientes obesos con criterios quirúrgicos frente a una muestra de pacientes diagnosticados de EHNA a raíz de una elevación de transaminasas hepáticas. Cómo condiciona la obesidad con criterios quirúrgicos el grado de afección hepática nos va a servir para identificar el papel de la obesidad en el EHNA. Saber qué grado de afección hepática presentan los pacientes al diagnóstico de su EHNA y la comparación con los parámetros hepáticos de pacientes obesos puede llevar al estudio futuro de otros factores o causas de aparición de esta enfermedad



III. MATERIAL Y MÉTODOS



1. Diseño del estudio

Considerando los objetivos previamente señalados se ha elegido un estudio comparativo prospectivo.

2. Ámbito de realización

El estudio ha sido realizado gracias a la colaboración interdepartamental entre los servicios de Endocrinología y Nutrición y Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y la Unidad de Cirugía Bariátrica y Metabólica del Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

Los datos se han tomado en dos poblaciones. Una población de pacientes obesos mórbidos, a los que se les ha practicado una cirugía de la obesidad y en otra población de pacientes que presentan criterios de EGHNA diagnosticados en consulta del servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario.

3. Población de estudio

El estudio ha sido realizado sobre dos grupos. Se han comparado diferentes aspectos entre sí.

En ambos grupos la edad mínima de inclusión fue de 18 años sin existir edad máxima para su inclusión.

En el primer grupo (Grupo A) se incluyeron pacientes reclutados en la consulta del Servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario de

Valladolid en el mismo periodo de tiempo que el grupo con el que se compara. Estos pacientes fueron seleccionados de entre los pacientes que consultaron por elevación de transaminasas en dos analíticas realizadas con un intervalo de tiempo de seis meses entre ambas. De este grupo se excluyeron pacientes con criterios de enolismo, infección por virus, o enfermedades de depósito hepático (Wilson o Hemocromatosis).

En el segundo grupo (Grupo B) se incluyeron pacientes obesos con criterios quirúrgicos, reclutados en el periodo comprendido entre Febrero de 2005 hasta Julio de 2014 en las consultas del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y que posteriormente han sido intervenidos quirúrgicamente en la Unidad de Cirugía Bariátrica y metabólica del hospital Universitario Río Hortega.

La selección de la muestra se ha realizado mediante reclutamiento de casos consecutivos, estudiando todos los que cumplían criterios de inclusión en ambos grupos en el periodo de estudio.

4. Criterios de inclusión y exclusión

Grupo A: Pacientes con elevación de transaminasas con algún criterio de EGHNA.

- Pacientes que tras dos análisis sanguíneos mantiene el patrón de transaminasas elevado.
- Realización de estudio antropométricos y bioimpedanciometría
- Biopsia hepática mediante punción percutánea
- Algún criterio histológico positivo de EGHNA

-Exclusión:

- Criterios de enolismo, hallazgo de virus hepatotropos o enfermedades por depósito hepático.
- Rehusó de participación en el estudio

Grupo B: Pacientes intervenidos quirúrgicamente por obesidad mórbida.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes.

- Todo paciente con obesidad que acude a la consulta de Endocrinología y Nutrición remitido por su médico de Atención Primaria por obesidad con criterios quirúrgicos y que acepta dicha intervención. El procedimiento se realiza en la Unidad de Cirugía Bariátrica y metabólica del Hospital Universitario Río Hortega.
- Realización de bioimpedanciometría y valoración antropométrica básica (peso y talla).
- Consulta prequirúrgica en la unidad de cirugía bariátrica y metabólica
- Obtención de una muestra de sangre y realización de análisis sanguíneo
- Obtención de una biopsia hepática durante la cirugía.

-Exclusión: Rehusó participación en el estudio.

Intervención fuera de la unidad de cirugía bariátrica y metabólica

5. Variables estudiadas

La siguiente tabla resume las variables estudiadas.

Tabla 12: Variables estudiadas

Epidemiología	Antropometría	Bioimpedanciometría	Adipocitoquinas	Factores de Riesgo cardiovascular	Histología y analítica hepática
Edad Sexo	Talla Peso IMC Perímetro ciintura	Reactancia Resistencia Ángulo de fase	Adiponectina Leptina Resistina	-TA -LDL -VLDL -HDL -Triglicéridos -Glucemia -Insulina -HOMA	NAS score Esteatosis Balonización Infalmación lobulillar Fibrosis Bilirrubina GOT/GPT/ GGT /FA

5.1 Epidemiología

Se registraron la edad y el sexo de cada paciente. En el análisis comparativo por edad se dividió la población general en menor, o mayor o igual a 44 años por ser esta la edad correspondiente a la mediana poblacional

5.2 Antropometría

Se tomó el peso , la talla y el perímetro de cintura de los pacientes en las consultas a las que fueron derivados. Los pacientes de grupo A fueron pesados y tallados en la consulta del Servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario, mientras que los pacientes pertenecientes al grupo B fueron pesados en la consulta y en el momento previo a la intervención quirúrgica. Se toma este último peso para el estudio.

El IMC se calcula a partir de la fórmula de Quetelet:

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$$

5.3 Bioimpedanciometría

En todos los sujetos del estudio se realizó un análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) para estimar la resistencia, la reactancia, el ángulo de fase, además de otros parámetros como agua intracelular y extracelular, masa muscular , masa libre de grasa, y agua corporal total.

El BIA se realizó en todos los sujetos después de un ayuno de al menos cinco horas, según las instrucciones del fabricante. Dado que puede verse influenciado por el grado de hidratación, se advirtió a los sujetos que no podrían realizar ejercicio físico o beber alcohol en las 48 horas previas a la realización de la prueba.

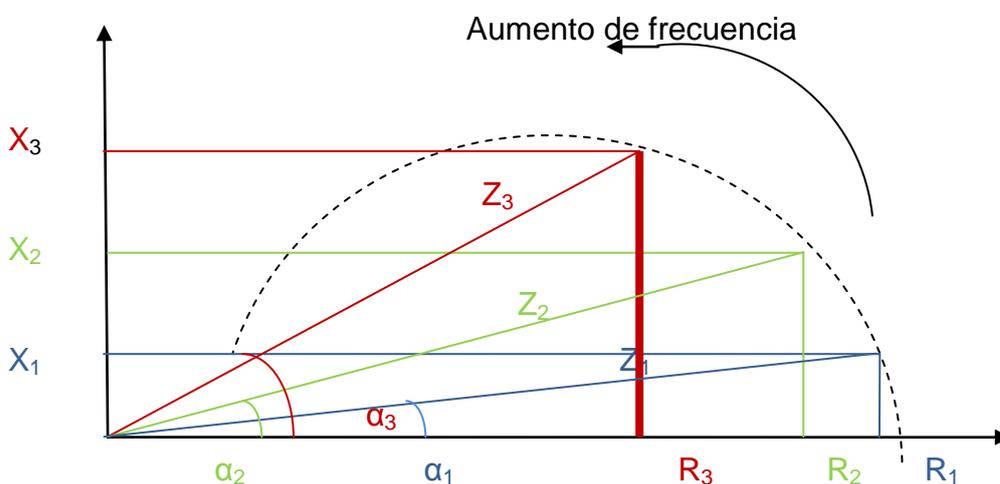
Se determinó mediante un equipo tetrapolar monofrecuencia en decúbito. Se utilizó una corriente alterna de 0,8mA a 50kHz producida por un generador de señales calibrado (Biodinámica modelo 310e, Seattle, WA,

EEUU) y se aplicó a la piel mediante electrodos adhesivos colocados sobre el dorso de mano y pie derecho. Se valoraron directamente los parámetros eléctricos de resistencia (R) y reactancia (Xo) y se estimaron el ángulo de fase alfa y la impedancia (Z). Se estimó la composición corporal y se valoró la impedancia vectorial con Biva® y software Bodygraff®.

El ángulo de fase es el formado entre los dos vectores de R y Z. Se calcula directamente a través de la siguiente fórmula:

$$\text{Ángulo de fase} = \left(\arctg \frac{Xc}{R} \right) \times 180/\pi$$

Figura 15: Representación gráfica de los componentes de la impedancia X: Reactancia, Z: Impedancia, R:resistencia, α : Ángulo de fase. Los subíndices son ejemplos de sus diferentes valores según la frecuencia



5.4 Factores de riesgo cardiovascular

Se realizó un estudio de los siguientes parámetros bioquímicos en todos los pacientes:

- Glucosa
- Parámetros de perfil lipídico: LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol total y triglicéridos.
- Perfil hepático: bilirrubina total, GOT, GPT y GGT
- Proteínas reactivas: fosfatasa alcalina.
- Hormonas: insulina.

Se extrajo una muestra de sangre de cada uno de los sujetos de estudio en ayunas y condiciones basales, y se realizaron las determinaciones en el laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico Universitario en los analizadores Hitachi 917 (Roche Diagnostics®, Switzerland) (parámetros bioquímicos) e Immage (Beckman Coulter Inc.®, USA) (proteínas séricas).

Los valores de referencia informados por el laboratorio de Análisis Clínicos fueron mostrados en la siguiente tabla:

Tabla 13 Resumen de los valores de referencia de las diferentes variables analizadas en laboratorio. g: gramos; mg: miligramos; µg: microgramos; UI: unidades internacionales.

Parámetro	Valores de referencia	Parámetro	Valores de referencia
Glucosa	75 – 110 mg/dL	Albúmina	3.5-5 g/dL
LDL-colesterol	130 – 160 mg/dL	HDL-colesterol	35 – 70 mg/dL
Colesterol total	110 – 240 mg/dL	Triglicéridos	50 – 170 mg/dL
Bilirrubina	0,3 – 1,4 mg/dL	GOT	1 – 37 UI/L
GPT	1 - 40 UI/L	GGT	1 – 50 UI/L
Insulina	2 – 30 µU/mL	Fosfatasa alcalina	98 – 279 UI/L

Las muestras de suero de los pacientes del grupo B fueron obtenidas tras centrifugación a 1000- 1200 g durante 15 minutos y los parámetros determinados antes de 24 horas en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Río Hortega manteniéndose a 4°C hasta la realización del análisis. Esta muestra sanguínea se tomó en los días perioperatorios. Asimismo, las muestras sanguíneas extraídas de los pacientes de grupo A, se

extrajeron durante el estudio de la hipertransaminasemia y analizaron en el Hospital Clínico Universitario con la metodología citada previamente.

Los niveles de glucosa plasmática se determinaron mediante un método automatizado de glucosa oxidasa (analizador de glucosa 2, Beckman Instruments, Fullerton, California). La insulina se midió por calorimetría enzimática (insulina, WAKO Pure- Chemical Industries, Osaka, Japón) y la sensibilidad a la insulina (HOMA-IR) se calculó utilizando los siguientes valores $(\text{glucosa (mmol / l)} * \text{insulina (mUI / L)}) / 22.5$. Los niveles de HbA1c se midieron usando cromatografía líquida de alta presión.

El colesterol sérico total y las concentraciones de triglicéridos se determinaron por ensayo calorimétrico enzimático (Technicon Instruments, Ltd., Nueva York, NY, EE.UU.), mientras que el colesterol HDL se determinó enzimáticamente en el sobrenadante después de la precipitación de otras lipoproteínas con dextrano sulfato de magnesio. El colesterol LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald (cuando los valores de triglicéridos fueron <400mg/dl):

$$\text{LDL} = \text{Colesterol} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$$

Cuando los triglicéridos fueron >400mg/dl se realizó la determinación de las fracciones lipídicas tras ultracentrifugación.

La presión arterial se midió dos veces, con un descanso intermedio de 10 minutos, mediante un esfigmomanómetro de mercurio, y se hizo el promedio entre ambas mediciones.

El hábito de consumo de alcohol se extrajo de la entrevista realizada, bien en la consulta del Servicio de Digestivo durante el estudio de la elevación de transaminasas, bien en la consulta de cirugía bariátrica.

5.5 Síndrome metabólico

Para clasificar a los pacientes con síndrome metabólico se emplearon las clasificaciones de la IDF y AHA/NHLBI (2009).

Tabla 14: Criterios Síndrome metabólico Según consenso IDF y AHA/NHLBI

Consenso IDF y AHA/NHLBI (2009)
<ul style="list-style-type: none">○ En la sociedad Europea se ha admitido 102cm en hombres y 88 cm de perímetro de cintura en mujeres.○ Triglicéridos \geq 150 mg/dl.○ HDL-colesterol $<$40 mg/dl en hombres y $<$50 mg/dl en mujeres.○ Tensión arterial \geq 130/85 mmHg○ Glucosa plasmática en ayunas \geq 100 mg/dl

El HOMA-IR y el HOMA-B se calculan mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulina en ayunas } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glucosa en ayunas} \\ (\text{mmol/L}) / 22,5$$

$$\text{HOMA-B} = 20 \times \text{insulina en ayunas } (\mu\text{UI/mL}) / (\text{glucosa en ayunas} \\ [\text{mmol/L}] - 3,5)$$

5.6 Adipocitoquinas

El análisis de estos parámetros se centralizó en Centro de Investigación de endocrinología y Nutrición Clínica Facultad de Medicina Valladolid.

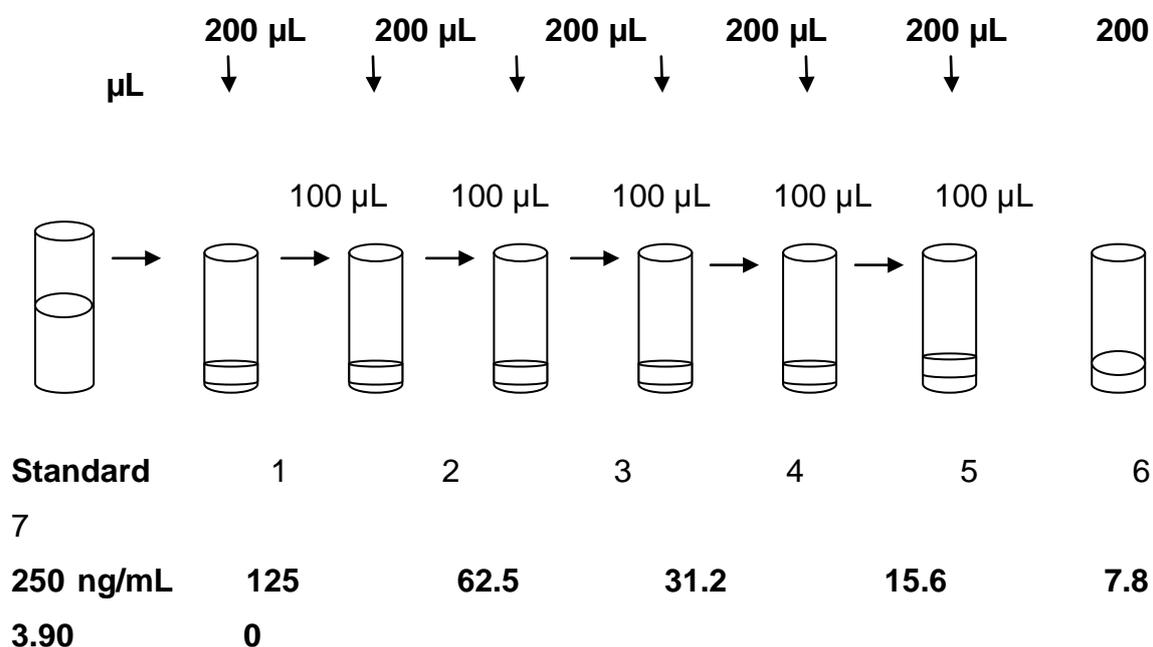
5.6.1 Adiponectina (R&D SYSTEMS®)

- Preparación de reactivos: Acondicionar a temperatura ambiente antes de su uso.
- Calibración:

Reconstituir Adiponectin Standard con 2.0 mL de agua destilada para obtener una concentración de 250 ng/mL. Mezclar y mantener a temperatura ambiente 15 minutos antes de su uso.

Pipetear 200 µL de Calibrador Diluent RD5-5 en cada uno de los tubos. Añadir 200 µL del standard reconstituido en el primer tubo de la serie de calibradores, mezclar y trasvasar 200 µL al siguiente, realizar pases sucesivos hasta llegar al séptimo tubo. Como standard concentración 0 puede utilizarse el mismo Calibrador Diluent.

Figura 16: Procedimiento para obtención del valor de adiponectina



- Procedimiento:

1. 100 µL Assay Diluent RD1W
2. 50 µL Standard, control o muestra.
Las muestras requieren dilución al 1/100: 1 µL muestra + 99 µL Calibrador Diluent RD6-39
3. Tapar e incubar 2 horas a temperatura ambiente
4. Lavar 4 veces. Retirar sobre papel secante el exceso de líquido de los pocillos. Wash Buffer: 20 mL + 480 mL agua destilada (500 mL). La solución refrigerada es estable un mes.
5. 200 µL de Adiponectin Conjugate
6. Tapar e incubar 2 horas a temperatura ambiente.

Preparar 15 min. antes de completar el tiempo Substrate Solution: 10 mL Color Reagents A + B (10 mL+ 10 mL= 20 mL). El volumen requerido para los 96 pocillos es de 19,2 mL.

7. Lavar 4 veces. Retirar sobre papel secante el exceso de líquido de los pocillos.
8. 200 µL Substrate Solution, proteger de la luz.
9. Incubar 30 minutos a temperatura ambiente
10. 50 µL Stop Solution
11. Lectura a 450 nm (15 min, o color amarillo uniforme). No sobrepasar los 30 minutos.

- Cálculo de los resultados:

Se crea una curva standard lineal.

Si las muestras han sido diluidas, se multiplica por el factor de dilución.

5.6.2 Leptina (DSL®)

- Preparación de reactivos: Acondicionar a temperatura ambiente antes de su uso.
- Calibración:

Reconstituir el vial de calibración A con 2mL de agua destilada para obtener una concentración de 0 ng/mL. Reconstituir el resto de viales (B-F) con 0.5 mL de agua destilada para obtener las siguientes concentraciones:

Tabla 15: Concentraciones del calibrador en función del vial

Calibrador	Concentración (ng/mL)
A	0
B	0.5
C	2.5
D	10.0
E	25.0
F	50.0

Mezclar y mantener a temperatura ambiente 15 minutos antes de su uso.

- Procedimiento:

1. 25 μ L Standard, control o muestra.
2. 100 μ L Assay Buffer E
3. Incubar 2 horas a temperatura ambiente agitando la placa a 500-700 rpm.
4. Lavar 5 veces. Retirar sobre papel secante el exceso de líquido de los pocillos. Wash Buffer: 60 mL + 1500 mL agua destilada (30 mL + 750 mL). La solución es estable un mes a temperatura ambiente.
5. Preparar Antibody-Enzyme Conjugate Solution. Diluir al 1:50 con Assay Buffer E, del siguiente modo: 2,5 μ L de Atibody-Enzyme + 125 μ L de Asay Buffer por cada pocillo (240 μ L+12 mL para una placa de 96 pocillos).
Añadir 100 μ L

6. Incubar 1 hora a temperatura ambiente agitando la placa a 500-700 rpm.
 7. Lavar 5 veces. Retirar sobre papel secante el exceso de líquido de los pocillos.
 8. 100 µL de TMB Chromogen Solution
 9. Incubar 10 minutos a temperatura ambiente agitando la placa a 500-700 rpm. Proteger de la luz.
 10. 100 µL de Stopping Solution.
 11. Lectura a 450 nm (color amarillo uniforme). No sobrepasar los 30 minutos.
- Cálculo de los resultados:

Se crea una curva standard con el logaritmo de la concentración en el eje X frente a la absorbancia en el eje Y.

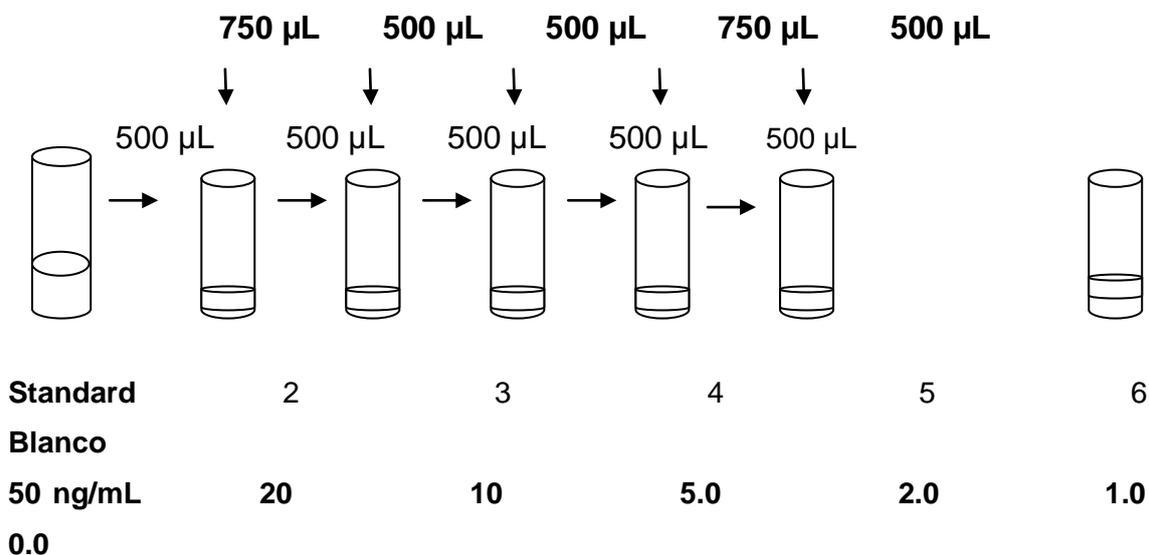
Si las muestras han sido diluidas, multiplicar por el factor de dilución.

5.6.3 Resistina (Biovendor®)

- Preparación de reactivos: Acondicionar a temperatura ambiente antes de su uso.
- Calibración:
- Reconstituir Resistin Master Calibrator con 1 mL de Dilution Buffer (50 ng/mL).
- Mezclar y mantener a temperatura ambiente 15 minutos antes de su uso.
- Pipetear 200 µL de Calibrador Diluent RD5-5 en cada uno de los tubos. Añadir 200 µL del standard reconstituido en el primer tubo de la serie de calibradores, mezclar y trasvasar 200 µL al siguiente, realizar

pases sucesivos hasta llegar al séptimo tubo. Como estandar concentración 0 puede utilizarse el mismo Calibrador Diluent.

Figura 17: Procedimiento para obtención de valor de la resistina



Diluir cada uno de los calibradores al 1:3 con Dilution Buffer antes de su uso (100 µL +200 µL).

- Muestras: Diluir las muestras a 1:3 con Dilution Buffer (50 µL+ 100 µL).

- Controles

Pueden ser congelados. La concentración de los dos niveles de control (High y Low) depende del lote de fabricación y debe consultarse en la hoja adjunta al insert del producto.

Diluir ambos controles con Dilution Buffer a 1:3 (100µL + 200 µL en el caso de duplicados).

- Procedimiento:

1. 100 µL Standard, control o muestra.

Las muestras y los controles requieren dilución al 1:3: 50 μ L muestra + 100 μ L Dilution Buffer

2. Incubar 1 hora a temperatura ambiente agitando la placa a 300 rpm.
3. Lavar 3 veces. Retirar sobre papel secante el exceso de líquido de los pocillos.

Wash Buffer: 100 mL + 900 mL agua destilada (50 mL + 450 mL). La solución refrigerada es estable un mes.

4. 100 μ L de Biotin Labelled Anti-Resistin Antibody Solution.
5. Incubar 1 hora a temperatura ambiente agitando la placa a 300 rpm.
6. Lavar 3 veces. Retirar sobre papel secante el exceso de líquido de los pocillos.
7. 100 μ L de Steptetavidin-HRP Conjugate
8. Incubar 1 hora a temperatura ambiente agitando la placa a 300 rpm.
Lavar 3 veces. Retirar sobre papel secante el exceso de líquido de los pocillos.
9. 100 μ L de Substrate Solution. Tapar con una lámina de aluminio.
Proteger de la luz.
10. Incubar 10 minutos a temperatura ambiente (hasta 20 min.)
11. 100 μ L de Stop Solution
12. Lectura a 450 nm (color amarillo uniforme). No sobrepasar los 15 minutos.

- Calculo de los resultados:

Se crea una curva standard oponiendo el logaritmo de la concentración (X) frente a la absorbancia (Y) mediante una función de cuatro parámetros.

Si las muestras han sido diluidas, se multiplica por el factor de dilución.

5.7 Histología hepática

El estudio de la histología hepática se realizó sobre las biopsias extraídas en consulta del Servicio de Digestivo en el Hospital Clínico Universitario para el grupo A y durante la cirugía en el grupo B (Hospital Universitario Río Hortega).

Para el grupo A la extracción de la biopsia hepática fue mediante técnica percutánea mientras que en el grupo B fue extraída una biopsia hepática durante la cirugía .

La exclusión del consumo de alcohol como causa de esteatohepatitis se realizó preguntado a los pacientes por su consumo enólico, considerándose negativo si la equivalencia en mg/dl de las unidades de alcohol diarias ingerido eran menores en 20 gramos para mujeres y 30gramos para hombres. Además se ha corroborado esta información con el estudio analítico, analizando el ratio GOT/GPT y el volumen corpuscular medio de los hematíes. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con marcadores compatibles con otras enfermedades que pudieran provocar enfermedad hepática como pudieran ser marcadores positivos de hepatitis vírica o autoinmune. Además se excluyeron otras hepatopatías por depósito como la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis.

Análisis de las muestras y clasificación histológica

Todas las biopsias fueron evaluadas por el mismo patólogo. Fueron procesadas de manera rutinaria, se seccionaron y se tiñeron con hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson.

Se empleó el NAS-score, un sistema de puntuación semicuantitativa de hígado graso no alcohólico. Se define como la suma ponderada de las puntuaciones de: esteatosis (<5% = 0, de 5 a 33% = 1, > 33 al 66% = 2, > 66% = 3). Inflamación lobular (sin focos = 0, <2 focos de 200 por campo = 1; de 2 a 4 de 200 focos por

campo = 2; > 4 focos de 200 por campo = 3). Balonización o degeneración hidrópica (ninguna célula = 0; pocas células balonizadas = 1, muchas células / balonización prominente = 2) La fibrosis no se incluye en el NAS. La puntuación máxima es de 8.

El score definitivo de EHNA se definió como una puntuación $NAS \geq 5$.

Tabla 16: NAS- score de Kleiner.

Esteatosis	0	< 5 %
	1	5-33 %
	2	33-66 %
	3	> 66 %
Inflamación lobulillar	0	No focos
	1	< 2 focos/200x
	2	2-4 focos/200x
	3	>4 focos/200x
Balonización del hepatocito	0	No
	1	Pocas células balón
	2	Muchas células/ balonización prominente

Tabla 17: Estadiaje de la fibrosis

Fibrosis	0	No
	1	Zona 3 fibrosis perivenular, pericelular o perisinusoidal , pudiendo ser extensa o focal
	2	Zona 3 fibrosis perivenular, pericelular o perisinusoidal , pudiendo ser extensa o focal, con fibrosis portal tanto ocal como extensa
	3	Puentes de fibrosis, extensa o focal
	4	Cirrosis con o sin fibrosis perisinusoidal

5.8 Análisis estadístico

Los datos fueron tratados empleando el paquete estadístico SPSS (SPSS para Windows versión 20.0). Además se ha utilizado para la creación de ciertas tablas y gráficas el Excel (Microsoft 2010).

Las variables continuas se describieron como media \pm DS en caso de distribución normal o como mediana y rango si la distribución fue no normal. Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Los datos se recogieron en tablas y se representaron en los gráficos más adecuados para cada tipo de variable (diagrama de barras para las variables cualitativas, histograma de frecuencias para las cuantitativas).

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado y el test de Levene para la homogeneidad de varianzas, con corrección de Yates y test exacto de Fisher cuando las condiciones lo requirieron. En el caso de las variables cuantitativas se utilizó el test de Kolmogorov–Smirnov para determinar la normalidad de las distribuciones. Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizaron los tests estadísticos paramétricos o no paramétricos exigidos por las condiciones de aplicación (t de Student o U de Mann-Whitney en caso de dos categorías; ANOVA con prueba post-hoc de Bonferroni o H de Kruskal-Wallis para comparaciones de más de dos categorías).

El nivel de significación fue fijado convencionalmente en una $p \leq 0,05$.

6. Tratamiento informático y control de calidad de los datos

El tratamiento informático de los datos, adecuadamente codificados, fue realizado en un ordenador personal portátil ACER, sistema operativo Windows*7 y herramientas de Microsoft Office 2010.

La búsqueda bibliográfica se efectuó a través de Internet en Mozilla Firefox. Los datos recogidos fueron introducidos en una base de datos (SPSS para Windows versión 20.0, 2010 SPSS IBM).

Se aseguró la calidad de los datos comprobándose al menos en dos ocasiones, y por dos investigadores, antes de su procesamiento definitivo para detectar datos perdidos, omisiones o errores.

7. Bibliografía

La revisión bibliográfica ha sido realizada a través de la página de Internet PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), un servicio de acceso libre a la Base de datos Medline proporcionado por la National Library of Medicine (NLM). Para la búsqueda inicial se han empleado términos libres y vocabulario controlado (cardiovascular disease; obesity; hypertension; diabetes mellitus; metabolic syndrome; nutrition; nutrition assessment; BIA; anthropometry; body mass index; BMI; y un largo etcétera).

La búsqueda libre ha sido completada con la utilización de vocabulario controlado (MeSH) restringiéndola a un término o ampliándola a varios si ha sido preciso. De los artículos recuperados han sido seleccionados los que aportaban la información más válida e importante según criterio personal.

La bases de datos de distintas revistas (Diabetology, Gastroenterology, Nutrición hospitalaria...) han sido también consultadas a través de Internet mediante suscripción. Se han empleado también libros de texto, monografías y manuales actualizados de interés relevante. Una parte de la bibliografía ha sido obtenida a través de los estudios o revisiones procedentes de las fuentes anteriores.

Se ha utilizado asimismo la Biblioteca Cochrane Plus (www.bibliotecacochrane.net), con acceso libre y gratuito en todo el territorio español gracias a una suscripción realizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

IV. RESULTADOS

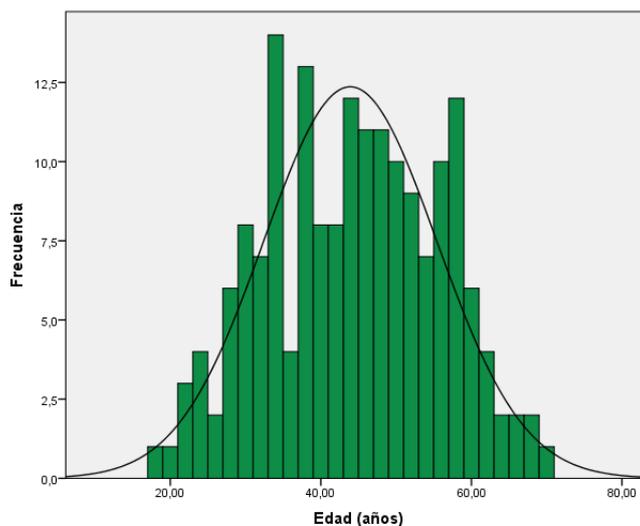


1. Estudio de variables epidemiológicas:

-Generalidades

La muestra está constituida por 178 individuos, 78 (43,8%) pertenecen al grupo de pacientes con EHGNA (grupo A) y 100 (56,2%) al grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente por obesidad (Grupo B). La media de edad global fue de $43,9 \pm 11,48$ años, siendo la media del grupo A $44,7 \pm 11,6$ años y la del grupo B de $43,3 \pm 11,4$ años, sin diferencias estadísticamente significativas.

Figura 18: Histograma, frecuencia de edad en la población estudiada



En el total de la muestra hay 91 hombres (51,1%) y 87 mujeres (48,9%). La edad media del grupo varones es de $40,8 \pm 9,6$ años y en las mujeres $47,1 \pm 12,4$ años siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 18: Estudio de sexo y edad según grupo

		Sexo (n=178)			Edad (n=178)		
		H (n=91)	M (n=87)	P	<44 (n=82)	>44 (n=96)	p
General		(91) 51,1%	(87) 48,87%		(82) 46,07%	(96) 53,93%	
Grupo	A (n=78)	(57) 62,6%	(21) 24,1%	<0,001	(34) 41,5%	(44) 45,8%	0,56
	B (n=100)	(34) 37,1%	(66) 75,9%		(48) 58,2%	(52) 54,2%	

2. Estudio de variables hepáticas

2.1 Estudio de las variables histológicas hepáticas por sexo

Por sexos observamos que hay 91 mujeres y 87 hombres. El 24,1 % de las mujeres pertenecen al grupo de EHGNA, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Por sexos también encontramos que la mediana del NAS score en mujeres es de 3 con rango intercuartílico 0-7 puntos y en hombres de 3 con rango intercuartílico 1-8 puntos. Se analizan el resto de parámetros según estas variables (EHNA, esteatosis, balonización, inflamación lobulillar, fibrosis, grados de esteatohepatitis y fibrosis dicotomizada) sin que ninguno de estos resultados sean significativos.

Del estudio del perfil hepático en la analítica sanguínea se extraen los resultados que se muestran en la tabla (Tabla 19). Solo se obtienen diferencias estadísticamente significativas al comparar la bilirrubina ($0,74 \pm 0,33$ mg/dl vs

0,56±0,22 mg/dl) y la GPT (67,27±46,47UI/L vs 46,80±34,46 UI/L) entre ambos sexos. No se muestran diferencias significativas al comparar GOT, GGT ni FA.

Tabla 19: Estudio de variables analíticas hepáticas por sexo

		Hombre (n=91)	Mujer (87)
Bilirrubina (mg/dL)	Media±ds	0,74 ±0,33	0,56±0,22
	p	0,001	
GOT (UI/L)	Media±ds	37,05±22,90	36,36±25,05
	p	0,85	
GPT (UI/L)	Media±ds	67,27±46,47	46,80±34,46
	p	0,001	
GGT (UI/L)	Media±ds	80,88±56,68	89,29±91,08
	p	0,47	
FA (UI/L)	Media±ds	78,84±31,60	85,55±35,97
	p	0,19	

Tabla 20: Estudio de las variables hepáticas por sexo

		Hombre (n=91) n (%)	Mujer (n=87) n (%)
NAS score	0	0(0)	4(4,6)
	1	3(3,3)	1(1,1)
	2	22(24,2)	19(21,8)
	3	22(24,2)	16(18,4)
	4	15(16,5)	14(16,1)
	5	17(18,7)	13(14,9)
	6	9(9,9)	16(18,4)
	7	1(1,1)	4(4,6)
	8	2(2,2)	0(0)
	p	0,61	
Esteatosis	0	2(2,2)	5(5,7)
	1	41(45,1)	38(43,7)
	2	23(25,3)	16(18,4)
	3	25(27,5)	28(32,2)
	p	0,43	
Balonización	0	8(8,8)	10(11,5)
	1	76(83,5)	69(79,3)
	2	7(7,7)	8(9,2)
	p	0,76	
Inflamación	0	30(33)	26(29,9)
	1	41(45,1)	33(37,9)
	2	18(19,8)	24(27,6)
	3	2(2,2)	4(4,6)
	p	0,46	

Tabla 21: EHNA y fibrosis según sexo

		Hombre (n=91)	Mujer (n=87)
		n (%)	n (%)
EHNA	NO	62(68,1)	54(62,1)
	SI	29(31,9)	33(37,9)
	p	0,43	
Fibrosis	0	51(56)	35(40,2)
	1	30(33)	36(41,4)
	2	5(5,5)	6(6,9)
	3	3(3,3)	7(8)
	4	2(2,2)	3(3,4)
Fibrosis	No (0)	51(56,9)	35(40,2)
	SI (≥1)	40(44)	52(59,8)
	p	0,35	

2.2 Estudio de variables hepáticas por edad

La edad media del grupo es $43,9 \pm 11,48$ años. Se analizan los datos tras dividir la población en dos grupos cuya mediana es 44 años. En el grupo de edad menor de 44 años un 41,5% de los individuos pertenecen al grupo A y 48 individuos (58,5%) forman parte del grupo B. Sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa. Se analizan el resto de parámetros según esta variable (EHNA, esteatosis, balonización, inflamación lobulillar, fibrosis, grados de esteatohepatitis y fibrosis dicotomizada) sin que ninguno de estos resultados sean significativos (Tablas 22 y 23).

Del estudio del perfil hepático de la analítica sanguínea se observa que, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de edad para ninguna de las variables estudiadas, siendo la GGT la variable que más se acerca al valor considerado como estadísticamente significativo:

Tabla 22: Estudio de variables analíticas hepáticas por mediana edad

		<44 años (n=82)	≥44 años (n=96)
Bilirrubina (mg/dL)	Media±ds	0,63 ±0,33	0,676±0,26
	p	0,42	
GOT (UI/L)	Media±ds	37,01±28,48	36,46±19,00
	p	0,88	
GPT (UI/L)	Media±ds	60,30±48,15	54,80±36,32
	p	0,40	
GGT (UI/L)	Media±ds	74,59±52,94	94,20±89,76
	p	0,08	
FA (UI/L)	Media±ds	77,78±26,54	85,91±39,01
	p	0,11	

Tabla 23: Estudio de variables hepáticas por mediana de edad:

		<44 años (n=82) n (%)	≥ 44años (n=96) n (%)
NAS score	0	3(3,7)	1(1)
	1	1(1,2)	3(3,1)
	2	19(23,2)	22(22,9)
	3	19(23,2)	19(19,8)
	4	9 (11)	20(20,8)
	5	16(19,5)	14(14,6)
	6	14 (17,1)	11(11,5)
	7	1(1,2)	4(4,2)
	8	0(0)	2(2,1)
	p	0,22	
Esteatosis	0	3 (3,7)	4(4,2)
	1	39(47,6)	40(41,7)
	2	15(18,3)	24(25)
	3	25(30,5)	28(29,2)
	p	0,73	
Balonización	0	7(8,5)	11(11,5)
	1	70(85,4)	75(78,1)
	2	5(6,1)	10(10,4)
	P	0,44	
Inflamación	0	27(32,9)	29(30,2)
	1	33(40,2)	41(42,7)
	2	20(24,4)	22(22,9)
	3	2(2,4)	4(4,2)
	p	0,89	

Tabla 24: Estudio de variables hepáticas por mediana de edad

		<44 años (n=82)	≥ 44 años (n=96)
		n (%)	n (%)
NASH	NO	51 (62,2)	65 (67,7)
	SI	31 (37,8)	31(34,8)
	p	0,53	
Fibrosis	0	44 (53,7)	42(43,8)
	1	29 (3,4)	(37) 38,5
	2	6 (7,3)	5 (5,2)
	3	3(3,7)	7(7,3)
	4	0(0)	5 (5,2)
	p	0,72	
Fibrosis	No (0)	44(53,7)	42 (43,8)
	SI (≥1)	38 (43,8)	54 (56,3)
	p	0,19	

2.3 Estudio de las variables hepáticas por grupos (A y B)

El grupo A (pacientes con EGHNA) está formado por 78 individuos mientras que el B, formado por pacientes obesos intervenidos quirúrgicamente por obesidad, por 100 individuos. La mediana del NAS score en el grupo A es de 4 mientras que en el grupo B es de 3,5.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el estudio del NAS score, esteatosis, balonización, inflamación lobulillar, ni fibrosis (Tablas 26 y 27).

En el estudio del perfil hepático se obtienen diferencias estadísticamente significativas en la comparación del GOT y GGT entre ambos grupos. No

existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el análisis del resto de variables (Bilirrubina, GGT y FA) (Tabla 25).

Tabla 25: Estudio de variables analíticas hepáticas según grupo

		Grupo A (n=78)	Grupo B (n=100)
Bilirrubina (mg/dL)	Media±ds	0,73±0,36	0,60±0,23
	p	0,11	
GOT (UI/L)	Media±ds	46,57±25,77	29,03±19,17
	p	0,001	
GPT (UI/L)	Media±ds	82,16±47,81	38,25±23,87
	p	0,001	
GGT (UI/L)	Media±ds	91,48±71,21	79,78±77,90
	p	0,31	
FA (UI/L)	Media±ds	85,25±33,63	79,56±33,63
	p	0,28	

Tabla 26: Estudio de variables histológicas hepáticas por grupo:

		Total (n=178)	Grupo A (n=78)	Grupo B (n=100)
		n (%)	n (%)	n (%)
NAS score	0	4(2,2)	0 (0)	4 (4,0)
	1	4(2,2)	1 (1,3)	3 (3,0)
	2	41(23,0)	17 (21,8)	24 (24,0)
	3	38(21,3)	19 (24,4)	19 (19,0)
	4	29(16,3)	16 (20,5)	13 (13,0)
	5	30(16,9)	13 (16,7)	17 (17,0)
	6	25(14,0)	7 (9,0)	18 (18,0)
	7	5(2,8)	3 (3,8)	2 (2,0)
	8	2(1,1)	2 (2,6)	0 (0)
	p		0,85	
Esteatosis	0	7(3,9)	1 (1,3)	6 (6,0)
	1	79(44,4)	33 (42,3)	46 (46,0)
	2	39(21,9)	17 (21,8)	22 (22,0)
	3	53(29,8)	27 (34,6)	26 (26,0)
	p		0,26	
Balonización	0	18(10,1)	4(5,1)	14 (14,0)
	1	145(81,5)	67 (85,9)	78 (78,0)
	2	15(8,4)	7 (9,0)	8 (8,0)
	P		0,15	
Inflamación	0	56(31,5)	28(35,9)	28 (28,0)
	1	74(41,6)	32 (41,0)	42 (42,0)
	2	42(23,6)	15 (19,2)	27 (27,0)
	3	6(3,4)	3 (3,8)	3 (3,0)
	p		0,55	

Tabla 27: Estudio de EHNA y fibrosis por grupo

		Total (n=178)	Grupo A (n=78)	Grupo B (n=100)
		n (%)	n (%)	n (%)
EHNA	NO	116(65,2)	53(67,9)	63(63,0)
	SI	62(34,8)	25 (32,1)	37 (37,0)
	P		0,2	
Fibrosis	0	86(48,3)	38 (48,7)	48 (48,0)
	1	66(37,1)	28 (35,9)	38 (38,0)
	2	11(6,2)	5 (6,4)	6 (6,0)
	3	10(5,6)	4 (5,1)	6 (6,0)
	4	5(2,8)	3 (3,8)	2 (2,0)
	p		0.96	
	Fibrosis	No (0)	86(48,3)	38 (48,7)
	SI (≥1)	92(51,7)	40 (51,3)	52 (52,0)
	p		0.92	

2.4 Estudio de las variables hepáticas en función de la presencia de EGHNA

La mediana del NAS score (esteatosis, balonización e inflamación lobulillar) en la población total es de 4. La mediana de la puntuación de la esteatosis (sobre 3 puntos) es de 2. La mediana de la inflamación y de la balonización es de 1.

En la muestra global existen 49 pacientes con un sumatorio de NAS score de 2, por lo que no se considera que padezcan esteatohepatitis. La edad media en este grupo de pacientes es de $42,3 \pm 10,0$ años. El grupo con NAS

score ≥ 5 cuenta con 129 pacientes cuya edad media es de $42,29 \pm 12,36$ años y la media de edad del grupo de pacientes con NAS score < 5 es $44,23 \pm 11,02$ años, sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas ($p=0,6$)

Se toman como criterio de esteatohepatitis no alcohólica el NAS score ≥ 5 . Siendo conscientes que el sumatorio NAS score igual a 3 y 4 forman parte de un subgrupo denominado grupo borderline, sin claros criterios de esteatohepatitis. Se observan diferencias estadísticamente significativas para la esteatosis, balonización, inflamación lobulillar y para la fibrosis entre los grupos con NAS score < 5 y ≥ 5 (Tablas 29 y 30).

En el análisis del perfil hepático de la analítica sanguínea se obtienen los siguientes resultados:

No existen diferencias estadísticamente significativas en el estudio de ninguna de las variables si se comparan ambos grupos (NAS score < 5 vs ≥ 5)

Tabla 28: Estudio de variables analíticas hepáticas según NAS score

		NAS score < 5 (n=116)	NAS score ≥ 5 (n=62)
Bilirrubina (mg/dL)	Media \pm ds	0,68 \pm 0,28	0,60 \pm 0,34
	p	0,11	
GOT (UI/L)	Media \pm ds	35,11 \pm 22,07	39,95 \pm 29,08
	p	0,21	
GPT (UI/L)	Media \pm ds	53,35 \pm 42,49	65,34 \pm 40,99
	p	0,08	
GGT (UI/L)	Media \pm ds	87,81 \pm 82,12	79,12 \pm 58,64
	p	0,47	
FA (UI/L)	Media \pm ds	83,73 \pm 34,34	78,70 \pm 32,83
	p	0,36	

Tabla 29: Estudio de las variables hepáticas por NAS score

		NAS score <5 (n=116) n (%)	NAS score ≥5 (n=62) n (%)
Esteatosis	0	7(6)	0 (0)
	1	78(67,2)	1(1,6)
	2	25(21,6)	14(22,6)
	3	6(5,2)	47 (75,8)
	p	<0,001	
Balonización	0	28(15,5)	0(0)
	1	96(82,8)	49(79,0)
	2	2(1,7)	13(21,0)
	p	<0,001	
Inflamación	0	56(48,3)	0(0)
	1	50(43,1)	24(38,7)
	2	10(8,6)	32(56,1)
	3	0(0)	6(9,7)
	p	<0,001	
Fibrosis	0	77(66,4)	9(14,5)
	1	33(28,4)	33(53,2)
	2	3(2,6)	8(12,9)
	3	2(1,7)	8(12,9)
	4	1(0,9)	4(6,5)
	p	<0,001	
Fibrosis	No (0)	77(66,4)	9(14,5)
	SI (≥1)	39(33,6)	53(85,5)
	p	<0,001	

2.5 Estudio de las variables hepáticas por subgrupos

Se estudia en este apartado las dos poblaciones de pacientes con NAS score ≥5. Los pacientes con NAS score ≥5 del grupo A son un total de 24, los

pacientes del grupo B con este mismo NAS score son 37. La mediana de NAS score en los pacientes del grupo A con NAS score ≥ 5 es de 5, rango intercuartílico 5-8, y en la grupo B con el mismo NAS score es de 6, rango intercuartílico 5-7.

Tabla 30: Comparación de los subgrupos con EHNA de los grupos A y B

Grupo A y NAS score ≥ 5 (n=24)		Grupo B y NAS score ≥ 5 (n=37)		p
n (%)		n (%)		
Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	
15(62,5)	9(37,5)	13(35,1)	24(64,9)	0,065
<44a	$\geq 44a$	<44a	$\geq 44a$	
12(50,0)	12(50,0)	19(51,4)	18(48,6)	1
43,12 \pm 12,67 años		42,73 \pm 11,79 años		

a: años

En el análisis del perfil hepático de la analítica sanguínea se obtienen los siguientes resultados:

Existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos que se comparan tanto la bilirrubina, GOT y GPT. No así para la GGT ni la FA (Tabla 31).

Tabla 31: Estudio de variables analíticas hepáticas según grupo y NAS score

		Grupo A y NAS score \geq 5 (n=24)	Grupo B y NAS score \geq 5 (n=37)
Bilirrubina (mg/dL)	Media \pm ds	0,7 \pm 0,47	0,53 \pm 0,21
	p	0,07	
GOT (UI/L)	Media \pm ds	50,77 \pm 27,77	33,62 \pm 24,87
	p	0,02	
GPT (UI/L)	Media \pm ds	92,72 \pm 45,57	48,50 \pm 27,44
	p	0,02	
GGT (UI/L)	Media \pm ds	69,77 \pm 49,01	85,97 \pm 64,64
	p	0,32	
FA (UI/L)	Media \pm ds	82,81 \pm 37,10	75,74 \pm 30,49
	p	0,44	

Tabla 32: Estudio de variables hepáticas según grupo y NAS score

		Total n (%)	Grupo A y NAS score≥5 (n=24) n (%)	Grupo B y NAS score≥5 (n=37) n (%)
NAS score	5	30(49,2)	13(54,2)	17(45,9)
	6	25(41,0)	7(29,2)	18(48,6)
	7	5(8,2)	3(12,5)	2(5,4)
	8	1(1,6)	1(4,2)	0(0)
	p		0,26	
Esteatosis	0	0(0)	0(0)	0(0)
	1	1(1,6)	0(0)	1(2,7)
	2	14(23,0)	4(16,7)	10(27,0)
	3	46(75,4)	20(83,3)	26(70,3)
	p		0,43	
Balonización	0	0(0)	0(0)	0(0)
	1	49(79,03)	19(79,2)	30(81,1)
	2	12(20,97)	5(20,8)	7(18,9)
	p		0,55	
Inflamación	0	0(0)	0(0)	0(0)
	1	24(39,3)	11(45,8)	13(35,1)
	2	32(52,5)	11(45,8)	21(56,8)
	3	5(8,2)	2(8,3)	3(8,1)
	p		0,68	
Fibrosis	0	9(14,8)	4(16,7)	5(13,5)
	1	33(54,1)	12(50,0)	21(56,8)
	2	8(13,1)	3(12,5)	5(13,5)
	3	8(13,1)	3(12,5)	5(13,5)
	4	3(4,9)	2(8,3)	1(2,7)
	p		0,88	
Fibrosis	Si		20(83,3)	32(86,5)
	No		4(16,7)	5(13,5)
	p		0,72	

3. Estudio de las variables antropométricas

Se estudian las variables antropométricas en los individuos de estudio. Se mide la talla, peso y perímetro de cintura. Se analizan estas variables por sexo, edad, grupo y EHNA dicotomizado.

3.1 Estudio de variables antropométricas por sexo

Tabla 33: Estudio de variables antropométricas según el sexo y síndrome metabólico.

	Hombre (n=91)	Mujer (n=87)	p
Peso (kg)	110,01±33,83	113,58±27,83	0,44
Talla (m)	1,73±0,07	1,59±0,07	<0,001
IMC (kg/m ²)	36,45±10,15	44,75±9,87	<0,001
Perímetro cintura (cm)	103,14±14,50	105,78±18,21	0,51

Tabla 34: Tabla de peso según la OMS según grupo de sexo

	Hombre (n=91)	Mujer (n=87)	p
Normopeso (18,5-24,9)	6(6,6)	1(1,2)	<0,001
Sobrepeso (25-29,9)	29(31,9)	7(8,1)	
Obesidad I (30-34,9)	15(16,5)	5(5,8)	
Obesidad II (35-39,9)	8(8,8)	9(10,5)	
Obesidad III (>40)	33(36,3)	64(74,4)	

3.2 Estudio de variables antropométricas por grupo de mediana de edad

Tabla 35: Estudio de variables antropométricas según grupo de mediana de edad.

	<44años (n=82)	≥44años (n=96)	p
Peso (kg)	116,80±31,70	107,38±29,91	0,04
Talla (m)	1,70±0,86	1,63±0,10	<0,001
IMC (kg/m ²)	40,32±10,49	40,62±11,15	0,85
Perímetro cintura (cm)	103,93±15,35	104,00±16,18	0,98

Tabla 36: Tabla de peso según la OMS según grupo de mediana de edad

	<44años (n=82)	> 44años (n=96)	p
Normopeso (18,5-24,9)	3(3,7)	4(4,2)	0,66
Sobrepeso (25-29,9)	18(22,0)	18(18,9)	
Obesidad I(30-34,9)	9(11,0)	11(11,6)	
Obesidad II(35-39,9)	5(6,1)	12(12,6)	
Obesidad III(>40)	47(57,3)	50(52,6)	

3.3 Estudio de variables antropométricas por grupo

Tabla 37: Tabla de variables antropométricas según grupo

	Grupo A (n=78)	Grupo B (n=100)	p
Peso (kg)	85,48±15,06	132,44±23,84	<0,001
Talla (m)	1,67±0,10	1,65±0,09	0,17
IMC (kg/m ²)	30,57±5,18	48,29±7,02	<0,001
Perímetro cintura (cm)	99,64±11,87	126,20±14,36	<0,001

El peso medio de los pacientes del grupo A con NAS score ≥ 5 es de $87,95 \pm 15,55$ kg mientras que los pacientes del grupo B con el mismo NAS score tienen un peso medio de $134,80 \pm 25,60$ kg, ($p < 0,001$). El IMC para el subgrupo con NAS score ≥ 5 del grupo A es de $31,71 \pm 5,51$ kg/m² en los pacientes del subgrupo con NAS score ≥ 5 del grupo B el IMC medio es de $48,62 \pm 6,32$ kg/m² ($p < 0,001$).

Tabla 38: Tabla de peso según la OMS y grupo

	Grupo A (n=78)	Grupo B (n=100)	p
Normopeso (18,5-24,9)	7(9,0)	0(0)	<0,001
Sobrepeso (25-29,9)	36(46,2)	0(0)	
Obesidad I (30-34,9)	20(25,6)	0(0)	
Obesidad II (35-39,9)	9(11,5)	8(8,1)	
Obesidad III (>40)	6(7,7)	91(91,9)	

3.4 Estudio de variables antropométricas según NAS score

Tabla 39: Tabla de variables antropométricas y síndrome metabólico según NAS score

	NAS score <5 (n=116)	NAS score ≥5 (n=62)	p
Peso (kg)	109,86±30,38	115,33±32,16	0,26
Talla (m)	1,66±0,10	1,66±0,10	0,98
IMC (kg/m ²)	39,88±11,07	41,62±10,32	0,31
Perímetro cintura (cm)	103,83±16,05	104,27±15,20	0,9

Tabla 40: Tabla de peso según la OMS y grupo NAS score

	NAS score <5 (n=116)	NAS score ≥5 (n=62)	p
Normopeso (18,5-24,9)	7(6,0)	0(0)	0,028
Sobrepeso (25-29,9)	25(21,6)	11(18,0)	
Obesidad I (30-34,9)	10(8,6)	10(16,4)	
Obesidad II (35-39,9)	15(12,9)	2(3,3)	
Obesidad III (>40)	59(50,9)	39(62,3)	

3.5 Estudio de variables según subgrupo

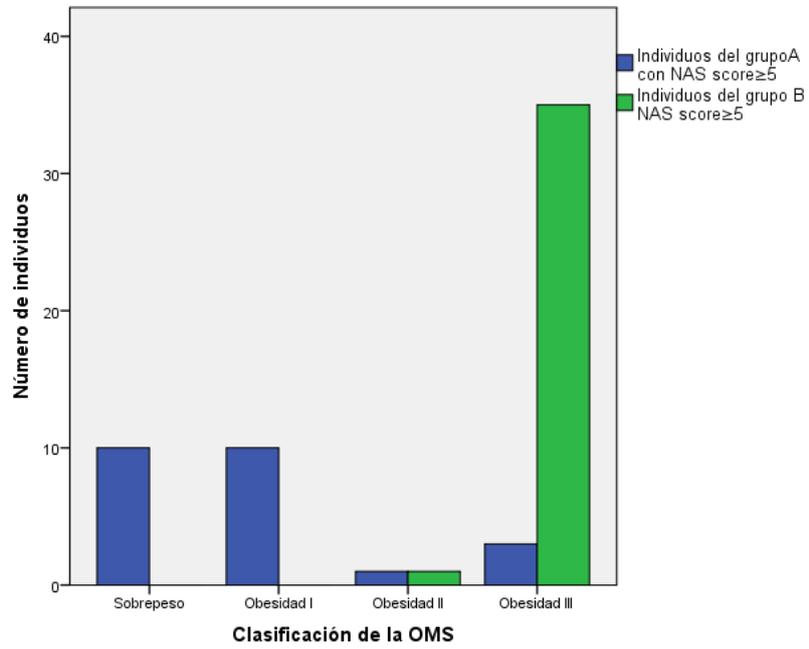
Tabla 41: Variables antropométricas y síndrome metabólico según subgrupos y NAS score.

	Grupo A con NAS score \geq 5 (n=24)	Grupo B con NAS score \geq 5 (n=37)	p
Peso (kg)	87,96 \pm 15,55	134,80 \pm 25,60	<0,001
Talla (m)	1,66 \pm 0,12	1,66 \pm 0,09	0,79
IMC (Kg/m ²)	31,71 \pm 5,51	48,62 \pm 6,33	<0,001
Perímetro cintura (cm)	100,0 \pm 12,99	122,76 \pm 9,63	0,001

Tabla 42: Tabla de peso según la OMS y subgrupo con NAS score

	Grupo A con NAS score \geq 5 (n=24)	Grupo B con NAS score \geq 5 (n=37)	p
Normopeso(18,5-24,9)	0(0)	0(0)	<0,001
Sobrepeso (25-29,9)	10(41,7)	0(0)	
Obesidad I (30-34,9)	10(41,7)	0()	
Obesidad II (35-39,9)	1(4,2)	1(2,8)	
Obesidad III (\geq 40)	3(12,5)	36(97,2)	

Figura 19: Clasificación de los grupos A y B con NAS score ≥ 5 según la OMS



4. Estudio de los factores de riesgo cardiovascular

También se realiza una valoración de los factores que contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular. Estudiándose así la TAS, TAD, triglicéridos y el colesterol HDL, y perímetro de cintura (conjunto que forma los criterios del síndrome metabólico). En este bloque además de los parámetros mencionados también se estudian la glucemia y el colesterol total. En todos los datos evaluados en este bloque el número de valores perdidos fue menor al 20%.

En la valoración del conjunto total de datos encontramos que todas las variables analizadas son no paramétricas. Tanto para la TAS como para la TAD existe un 6,7% de datos perdidos. La TAS media es de $133,3 \pm 22,5$ mmHg mientras que la TAD es de $81,7 \pm 85$ mmHg. (Figuras 20 y 21).

El 63,9% de la población estudiada presenta una TAS ≥ 130 mmHg por lo tanto con criterio diagnóstico de síndrome metabólico. Por otra parte el 53,6% presenta una TAD ≥ 85 mmHg, también criterio de síndrome metabólico. El 65,1% de los individuos estudiados tiene tensión arterial sistólica y/o diastólica mayor o igual a 130/85 mmHg. El 54,8% de los pacientes se consideran hipertensos por tener tensiones arteriales mayores o iguales a 140/90 mmHg (Tablas 43 y 44).

Figuras 20 y 21: Tensión arterial sistólica y diastólica de la muestra (n=187)

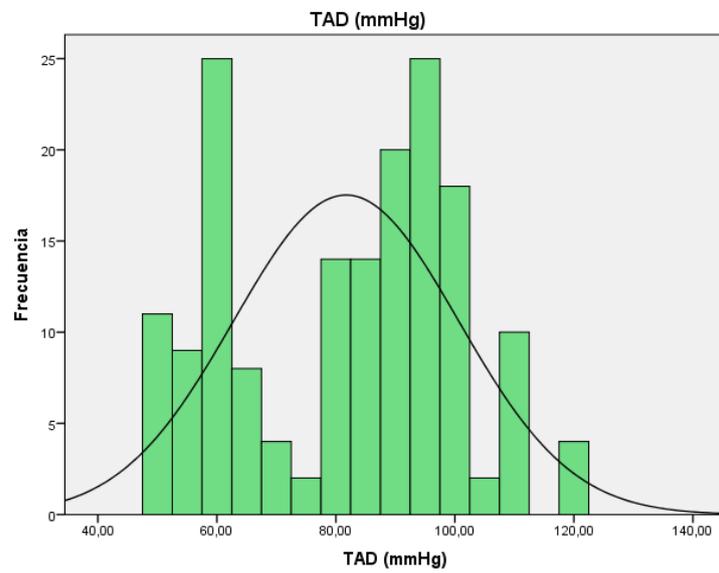
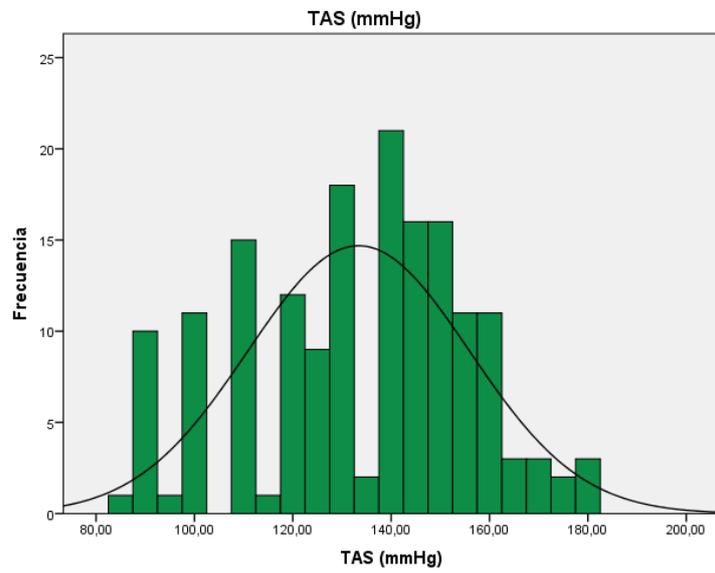


Tabla 43: Frecuencia poblacional de HTA

	HTA (n=166)	
	No (≤140/≤90)	Si (≥140/≥90)
n (%)	75(45,2)	91(54,8)

Tabla 44: Frecuencia poblacional de HTA según los criterios de síndrome metabólico

	HTA (Criterio Síndrome metabólico) (n=158)	
	No (≤130/≤90)	Si (≥ 130/≥90)
n (%)	50(34,9)	108(65,1)

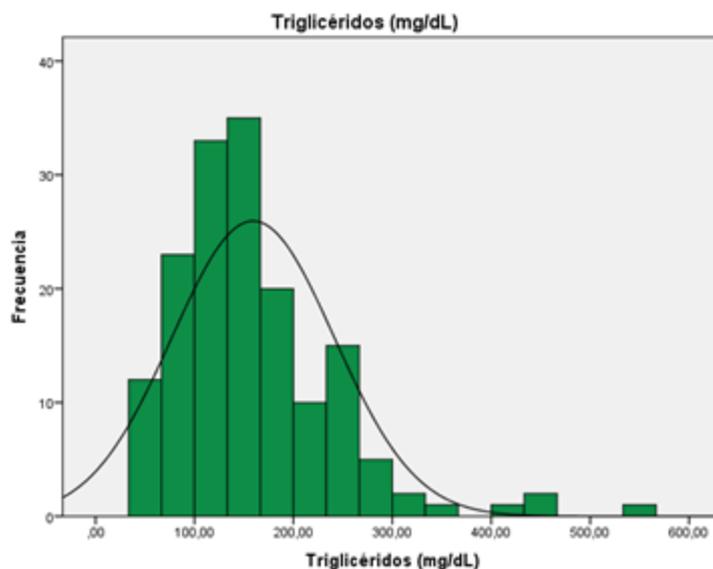
Tabla 45: Grados de HTA en la población

	Grado de HTA (n= 166)					
	Óptima (<120/<80)	Normal (120-129/80-84)	Normal alto (130-139/85-89)	HTA1 (140-159/ 90-99)	HTA2 (160-179/ 100-109)	HTA3 (>180/>110)
n (%)	37(22,3)	21(11,8)	17(9,6)	53(29,8)	23(12,9)	15(8,4)

Del análisis de los triglicéridos se extrajo un valor medio de $159,2 \pm 82$ mg/dl con una mediana de 159,2 mg/dl. Estratificando a los individuos en función de los niveles de hipertrigliceridemia establecidos en la definición de síndrome metabólico encontramos que, el 45% de los pacientes presentan

valores de triglicéridos superiores a 150 mg/dl, y por lo tanto con criterio de síndrome metabólico positivo.

Figura 22: Triglicéridos en la muestra (n=187)



La media de colesterol total es de $183,42 \pm 48,69$ mg/dL. La media de colesterol HDL muestral fue de $43 \pm 13,8$ mg/dl, mientras que la media del LDL colesterol es $111,18 \pm 39,69$ mg/dl (Figuras 23, 24 y 25). Dicotomizando la muestra en pacientes con niveles de HDL menores a 40 mg/dL para los hombres y 50 mg/dL para las mujeres, obtenemos que el 58 % de los estudiados tienen valores superiores a este nivel y por tanto cuentan con criterio positivo en la valoración del síndrome metabólico. Se valora dentro de este apartado la HOMA y la insulina.

Figuras 23, 24 y 25: Colesterol total, HDL y LDL en la muestra (n=187)

Figura 23

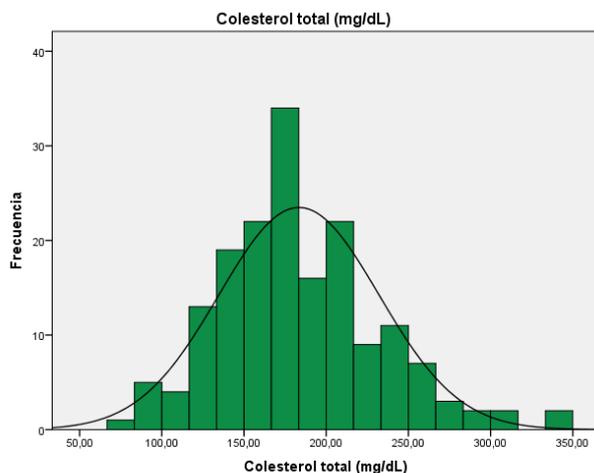


Figura 24

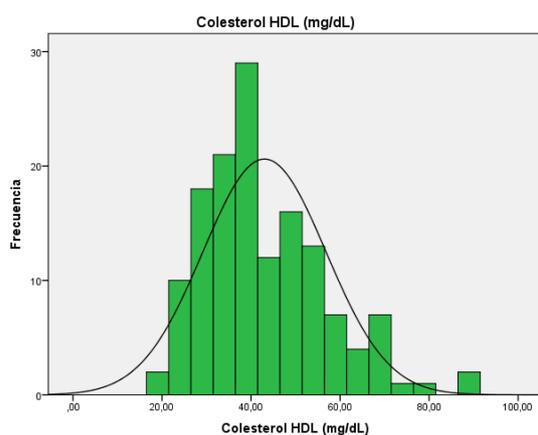
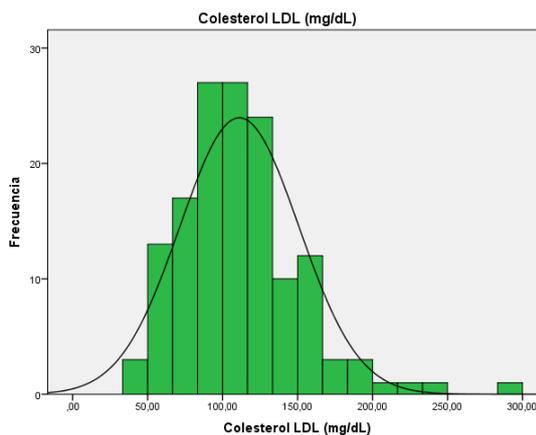
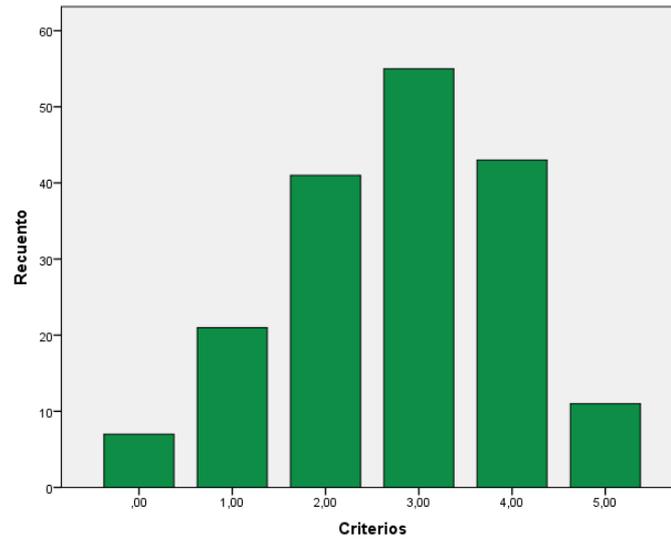


Figura 25



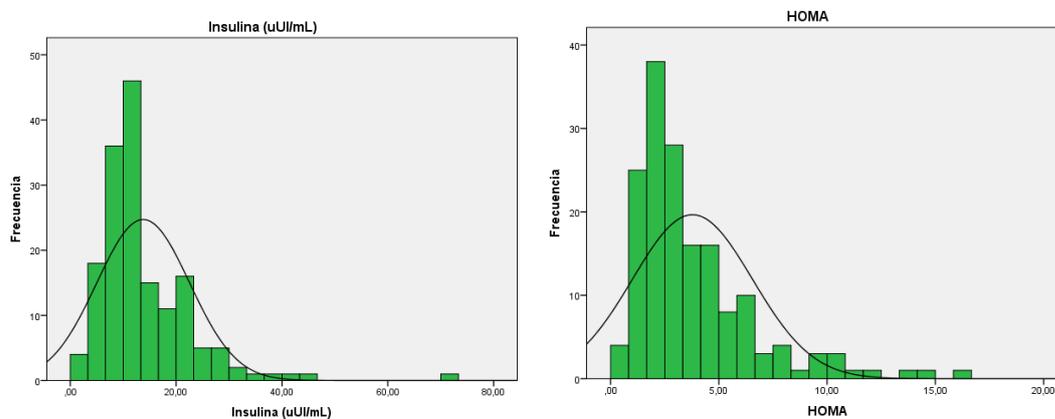
Como se observa en el histograma el 11,8 % de la población posee 1 sólo criterio para síndrome metabólico, el 23% dos criterios y el 24,2% cuatro criterios, solo el 6,2% poseen los cinco criterios diagnósticos de síndrome metabólico positivos. Aquellos pacientes con 3 o más factores positivo para el síndrome metabólico suman un total de 109 pacientes que se corresponde con el 66,5% de la muestra.

Figura 26: Criterios de síndrome metabólico positivos en la muestra (n=187)



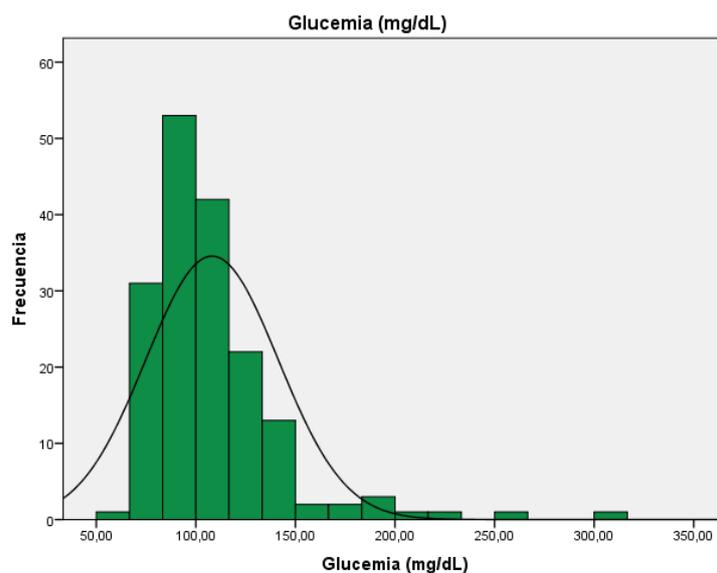
Como se ha mencionado anteriormente la media de la HOMA-IR es de $3,78 \pm 2,77$ con una mediana de 2,90. La media de la insulina es de $13,78 \pm 8,78$ UI/ml, su mediana es de 11,50 UI/ml (1,20-70). Ambas variables, no normales y con un porcentaje de valores perdidos menor del 9%.

Figuras 27 y 28: Niveles de insulina y HOMA en la muestra (n=187)



La glucemia media del conjunto es de $108,4 \pm 33,4$, y la mediana para este valor es de 108,4. Para este valor existe un 3,9 % de datos perdidos.

Figura 29: Frecuencia de valores de glucemias muestrales (n=187)



4.1 Estudio de los factores de riesgo cardiovascular por sexo

La TAS media en hombre es de $132,1 \pm 20,2$ mmHg mientras que en mujeres es de $134,8 \pm 24,9$ mmHg. La TAD en hombres es de $80,6 \pm 19,3$ mmHg, en mujeres la TAD encontrada es de $82,3 \pm 18,5$ mmHg. El colesterol total medio en hombres es de $195,22 \pm 51,80$ mg/dl, en las mujeres es de $170,48 \pm 41,61$ mg/dL ($p=0,001$). El colesterol HDL medio en hombres es de $44,43 \pm 14,59$ mg/dl mientras que en mujeres es de $41,39 \pm 12,85$ mg/dl. En la valoración de los triglicéridos se encuentra una media de $167,13 \pm 91,53$ mg/dl en los hombres y de $150,04 \pm 68,78$ mg/dl en las mujeres.

Se observan glucemias medias de $107,50 \pm 35,97$ mg/dl en los hombres y $109,29 \pm 30,55$ mg/dl en las mujeres. La medición media del HOMA-IR en hombre es de $3,69 \pm 2,72$ en mujeres esta media es de $3,88 \pm 2,84$ ($p=0,67$). La media de la cuantificación de la insulina en hombres es de $14,40 \pm 10,01$ μ UI/ml y en mujeres de $13,06 \pm 7,09$ μ UI/ml ($p=0,33$)

Tabla 46: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por sexo (I)

		Hombre (n=91) n (%)	Mujer (n=87) n (%)
TAS \geq 130 (mmHg)	No	35(40,2)	25(31,6)
	Si	52(59,8)	54(68,4)
	p	0,25	
TAD \geq 85 (mmHg)	No	41(47,1)	36(45,6)
	Si	46(52,9)	43(54,4)
	p	0,84	
HTA(>140/>90) (mmHg)	No	42(48,3)	33(41,8)
	Si	45(51,7)	46(58,2)
	p	0,4	
HTA(>130/85) (mmHg) Según criterios síndrome metabólico	No	33(37,9)	25(31,6)
	Si	54(62,1)	54(68,4)
	p	0,39	
Grados HTA	Óptima	20 (23)	17(21,5)
	Normal	13(14,9)	8(10,1)
	Normal Alto	9(10,3)	8 (10,1)
	HTA1	27(31,0)	26(32,9)
	HTA2	11(12,6)	12(15,2)
	HTA3	7(8,0)	8(10,1)
	p	0,94	

*Existen valores perdidos en todos los campos

Tabla 47: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por sexo (II)

		Hombre (n=91) n (%)	Mujer (n=87) n (%)
Colesterol HDL (mg/dL) <40 H <50M	No	42(55,3)	18(26,9)
	Si	34(44,7)	49(73,1)
	P	0,01	
Triglicéridos (mg/dL)	No	47(54,7)	41(55,4)
	Si	39(45,33)	33(44,6)
	P	0,92	
P. Cintura (cm) >100H >90M	No	23(26,7)	8(9,3)
	Si	63(73,3)	78(90,7)
	P	0,003	
SM ≥3criterios	No	45(51,1)	35(42,2)
	Si	43(48,9)	48(57,8)
	P	0,24	
Glucemia (mg/dL)	No	45(51,1)	35(42,2)
	Si	43(48,9)	48(57,8)
	P	0,24	
Insulinemia (μU/ml)		14,40±10,00	13,06±7,09
	P	0,33	
HOMA-IR		3,69±2,76	3,87±2,84
	P	0,68	
HOMA B		157,65±135,72	119,77±83,50
	P	0,31	

*Existen valores perdidos en todos los campos

4.2 Estudio de los factores de riesgo cardiovascular por edad

La TAS media en pacientes menores de 44 años es de $127,16 \pm 22,45$ mmHg mientras que para pacientes mayores de 44 años es de $138,89 \pm 21,27$ mmHg ($p=0,001$). La TAD en menores de 44 años es de $77,06 \pm 18,80$ mmHg y para mayores de $85,83 \pm 18,10$ mmHg ($p=0,003$). La media de triglicéridos en el grupo de individuos de menos de 44 años es de $159,70 \pm 89,07$ mg/dl y en el de más de 44 años la media es de $158,78 \pm 75,39$ mg/dl ($p=0,94$). La media de colesterol HDL en el grupo de menos de 44 años es de $42,35$ mg/dl y el grupo de más de 44 años es de $43,62 \pm 13,33$ mg/dl ($p=0,58$). La glucemia media en el grupo de menor edad es de $109,06 \pm 29,49$ mg/dl y en el grupo de mayores de 44 años la media es de $107,76 \pm 36,58$ mg/dl ($p < 0,001$).

Observamos que el HOMA-IR en el grupo de pacientes con menos de 44 años es de $3,22 \pm 2,25$ y en el grupo de mayor edad la media asciende a $4,30 \pm 3,11$, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$). La media de insulinemia en el grupo de menor edad es de $13,23 \pm 9,08$ μ UI/ml mientras que en el grupo de pacientes con edad mayor o igual a 44 años es de $14,29 \pm 8,50$ μ UI/ml. Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,44$).

Tabla 48: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por mediana de edad (I)

		<44 años (n=86) n (%)	≥44 años (n=96) n (%)
TAS≥130 (mmHg)	No	38(48,7)	22(25,0)
	Si	40(51,3)	66(75,0)
	P	0,02	
TAD≥85 (mmHg)	No	46(59,0)	31(35,2)
	Si	32(41,0)	57(64,8)
	P	0,002	
HTA(>140/>90) (mmHg)	No	46(59,0)	29(33,0)
	Si	32(41,0)	59(67,0)
	P	0,001	
HTA(>130/85) (mmHg) Según criterios síndrome metabólico	No	38(48,7)	20(22,7)
	Si	40(51,3)	68(77,3)
	P	0,001	
Grados HTA	Óptima	26(33,3)	11(12,5)
	Normal	12(15,4)	9(10,2)
	Normal Alto	8(10,3)	9(10,2)
	HTA1	20(25,6)	33(37,5)
	HTA2	8(10,3)	15(17,0)
	HTA3	4(5,1)	11(12,5)
	P	0,012	

*Existen valores perdidos en todos los campos

Tabla 49: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por mediana de edad
(II)

		<44 años (n=82)	>44 años (n=96)
		n (%)	n (%)
Colesterol HDL (mg/dL) <40 H <50M	No	27(39,1)	33(44,6)
	Si	42(60,9)	41(55,4)
	p	0,51	
Triglicéridos (mg/dL)	No	44(57,1)	44(53,0)
	Si	33(42,9)	39(47,0)
	p	0,6	
P.Cintura (cm) >102H >88M	No	20(25,3)	11(11,8)
	Si	58(74,7)	82(88,2)
	p	0,02	
SM ≥3criterios	No	31(40,3)	24(27,6)
	Si	46(59,7)	63(72,4)
	p	0,86	
Glucemia (mg/dL)	No	36(45,0)	44(48,4)
	Si	44(55,0)	47(52,6)
	p	0,66	
Insulinemia (μU/ml)		13,22±9,08	14,28±8,49
	p	0,44	
HOMA-IR		3,22±2,25	4,29±3,11
	p	0,01	
HOMA-B		158,48±139,99	123,02±84,87
	p	0,05	

*Existen valores perdidos en todos los campos

4.3 Estudio de los factores de riesgo cardiovascular por grupo

La TAS media del grupo A es de $133,18 \pm 19,00$ mmHg mientras que para el grupo B es de $133,54 \pm 25,07$ mmHg ($p=0,91$). La TAD en el primer grupo es de $97,11 \pm 18,49$ mmHg, en el grupo B es de $83,75 \pm 19,06$ mmHg ($p=0,12$). El colesterol total medio en pacientes del grupo A es de $208,67 \pm 163,43$ mg/dl mientras que en el grupo B es de $163,44 \pm 36,38$ mg/dl, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$). La media de colesterol LDL en pacientes del grupo A es de $128,09 \pm 43,15$ mg/dl, en el grupo B esta media es de $97,48 \pm 30,64$ mg/dl, diferencia que también es significativa ($p=0,001$). En el grupo A la media de colesterol HDL es de $51,20 \pm 13,72$ mg/dl, en el grupo B la media es de $36,37 \pm 9,84$ mg/dl ($p=0,001$). La media de triglicéridos asciende a $161,76 \pm 94,23$ mg/dl en el grupo A y a $157,05 \pm 70,29$ mg/dl en el grupo B ($p=0,718$)

Encontramos que la media del HOMA-IR en el grupo A es de $4,32 \pm 3,01$ mientras que en el grupo B es de $3,30 \pm 2,47$ siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,018$). La insulinemia media de pacientes del grupo A es de $15,50 \pm 9,95$ μ UI/ml, en el grupo B esta media es de $12,27 \pm 7,31$ μ UI/ml, esta diferencia también es estadísticamente significativa ($p=0,019$).

Tabla 50: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por grupo (I)

		Grupo A (n=78)	Grupo B (n=100)
		n (%)	n (%)
TAS\geq130 (mmHg)	No	27(37,0)	33(35,5)
	Si	46(63,0)	60(64,5)
	p	0,84	
TAD\geq85 (mmHg)	No	37(50,7)	40(43,0)
	Si	36(49,3)	53(57,0)
	p	0,325	
HTA(>140/>90) (mmHg)	No	36(49,3)	39(41,9)
	Si	37(50,7)	54(58,1)
	p	0,34	
HTA(>130/85) (mmHg) Según criterios síndrome metabólico	No	26(35,6)	32(34,4)
	Si	47(64,4)	61(65,6)
	p	0,87	
Grados HTA	Óptima	16 (21,9)	21(22,6)
	Normal	10(13,7)	11(11,8)
	Normal Alto	10(13,7)	7(7,5)
	HTA1	23(31,5)	30(32,3)
	HTA2	9(12,3)	14(15,1)
	HTA3	5(6,8)	10(10,8)
	p	0,77	

*Existen valores perdidos en todos los campos

Tabla 51: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por grupo (II)

		Grupo A (n=78)	Grupo B (n=100)
		n (%)	n (%)
Colesterol HDL(mg/dL) <40 H <50M	No	47(73,4)	13(16,5)
	Si	17(26,6)	66(83,5)
	p	0,001	
Triglicéridos (μU/ml) >150	No	43(58,1)	45(52,3)
	Si	31(41,9)	41(47,7)
	p	0,46	
P. Cintura (cm) >102H >88M	No	31(43,1)	0(0)
	Si	41(56,9)	100(100)
	p	0,001	
SM ≥3criterios	No	36(50,7)	19(20,4)
	Si	35(49,3)	74(79,6)
	p	0,001	
Glucemia (mg/dl)	No	37(50,0)	43(44,3)
	Si	37(50,0)	54(55,7)
	p	0,46	
Insulinemia (μU/ml)		15,50±9,95	12,27±7,31
	p	0,019	
HOMA-IR		4,33±3,02	3,30±2,47
	p	0,018	
HOMA-B		152,69±142,44	128,89±84,95
	p	0,19	

*Existen valores perdidos en todos los campos

Para la interpretación de los datos relacionados con el HOMA se ha generado un gráfico en el que en el eje X se representa la glucosa, y en el eje Y se representa la insulina. Si se unen todos los puntos correspondientes a un

mismo HOMA-IR se obtiene una curva de iso-HOMA, lo mismo para la recta de iso-HOMA-B. Repitiendo la operación con varios valores de HOMA-IR y de %B se obtiene una gráfica (Figura 30), en la cual los iso-HOMA e iso-B de corte delimitan 4 zonas, y la ubicación de los datos de un paciente en cada una de ellas tiene significados diferentes. Esta gráfica se ha generado teniendo en cuenta los cuartiles de HOMA-IR y HOMA-B en el sumatorio de individuos pertenecientes al grupo A y B. Los puntos de corte del percentil 25 para el HOMA-IR es 1,94, el percentil 50 se situaría en 2,90 y el 5 en 4,74. Los puntos de corte para el HOMA-B serían 80,57 para el percentil 25, 117 para el percentil 50 y 177,42 para el 75. A partir de estos puntos de corte se generan unas tablas de glucemias e insulinas (Tablas 52 y 53),

Figura 30: Gráficas insulinemia (Y) vs. glucemia (X) con curvas de iso-HOMA-IR e iso-HOMA B. En los recuadros los valores de corte que se toman como normales.

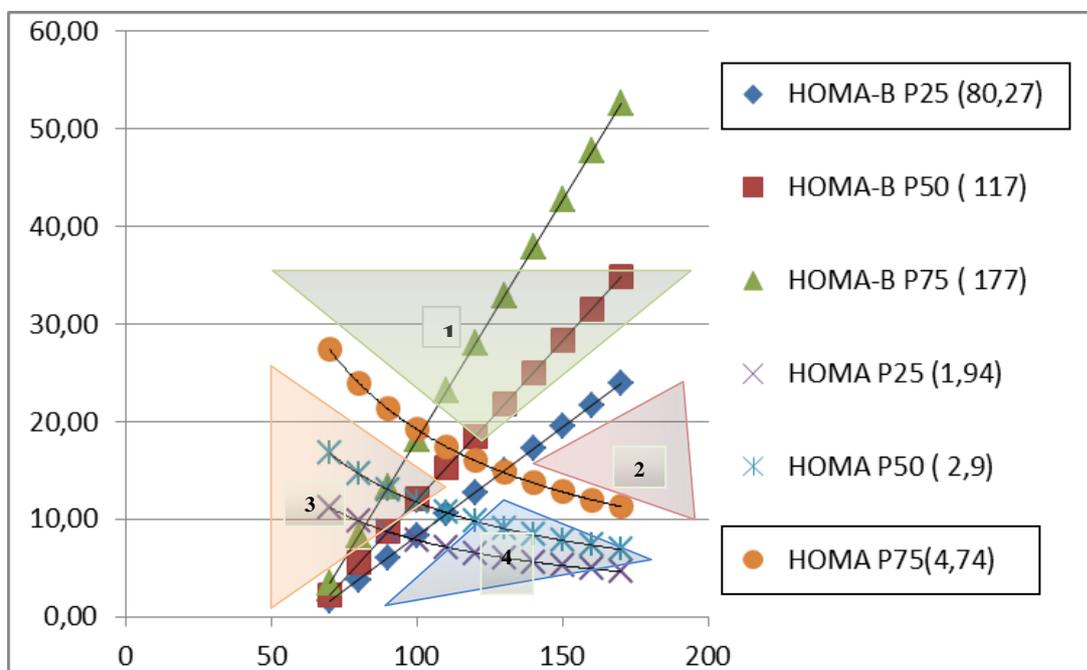


Tabla 52: Tablas calculadas para obtener varios HOMA-IR constantes, empleadas en la elaboración de las curvas teóricas que se usaron para la interpretación de los datos (n=178)

HOMA	GLU	INS	B%	HOMA	GLU	INS	B%
1,94	70	11,22	577,25	2,9	70	16,78	862,90
	80	9,82	207,98		80	14,68	310,90
	90	8,73	116,40		90	13,05	174,00
	100	7,86	76,45		100	11,75	114,28
	110	7,14	54,71		110	10,68	81,78
	120	6,55	41,35		120	9,79	61,82
	130	6,04	32,47		130	9,03	48,54
	140	5,61	26,24		140	8,39	39,22
	150	5,24	21,67		150	7,83	32,40
	160	4,91	18,23		160	7,34	27,24
170	4,62	15,55	170	6,91	23,24		

HOMA	GLU	INS	B%
4,74	70	27,42	1410,39
	80	24,00	508,16
	90	21,33	284,40
	100	19,20	186,78
	110	17,45	133,67
	120	16,00	101,04
	130	14,77	79,34
	140	13,71	64,11
	150	12,80	52,96
	160	12,00	44,53
170	11,29	37,99	

Tabla 53: Tablas calculadas para obtener varios HOMA-B constantes, empleadas en la elaboración de las curvas teóricas que se usaron para la interpretación de los datos (n=178).

B%	GLU	INS	HOMA	B%	GLU	INS	HOMA
80,57%	70	1,57	0,27	117%	70	2,28	0,39
	80	3,80	0,75		80	5,53	1,09
	90	6,04	1,34		90	8,78	1,95
	100	8,28	2,04		100	12,03	2,97
	110	10,52	2,86		110	15,28	4,15
	120	12,76	3,78		120	18,53	5,49
	130	14,99	4,81		130	21,78	6,99
	140	17,23	5,96		140	25,03	8,65
	150	19,47	7,21		150	28,28	10,47
	160	21,71	8,58		160	31,53	12,45
	170	23,95	10,05		170	34,78	14,60

B%	GLU	INS	HOMA
177%	70	3,44	0,59
	80	8,36	1,65
	90	13,28	2,95
	100	18,19	4,49
	110	23,11	6,28
	120	28,03	8,30
	130	32,94	10,57
	140	37,86	13,09
	150	42,78	15,84
	160	47,69	18,84
	170	52,61	22,08

Los sectores que se generan de la intersección de la línea del percentil de HOMA-IR 75 y el percentil 25 se numeran en la figura 30.

En nuestro estudio hemos generado unas tablas de HOMA-IR constantes y HOMA-B constantes que nos permiten un mejor análisis de nuestros datos (Tablas 52 y 53). Se ha tomado como valor normal de HOMA-IR el correspondiente al percentil 75 y de HOMA-B el que corresponde al percentil 25. Valores por debajo de la recta del percentil 25 de HOMA-B indican déficit en la β -secreción, por encima van desde la normalidad hasta la sobreproducción insulínica. Valores por encima de la línea del percentil 75 del HOMA-IR indican insulinoresistencia. De forma grosera se podrían definir los diferentes sectores por las siguientes características.

En el sector 1 tanto el HOMA-IR como el HOMA-B se encuentran elevados por lo que el paciente tiene elevada insulinoresistencia con hipersecreción compensatoria, indica que su capacidad de secreción B esta conservada.

En el sector 2 el HOMA-IR se encuentra elevada mientras que el HOMA-B esta disminuida. Existe insulinoresistencia con hiperglucemia debida a claudicación progresiva de la célula beta.

En el sector 3 el HOMA-IR está normal y el HOMA-B elevada. Indica normoglucemia pero con insulino-secreción mayor de la necesaria; puede ser un inicio de insulinoresistencia.

En la zona 4 la HOMA-IR es normal y la HOMA-B baja. El HOMA-IR es “normal” pero ello obedece a un porcentaje B menor al necesario para mantener la euglucemia, es decir, que hay déficit β -secretor.

Si analizamos nuestros datos encontramos que más del 42% de los individuos del grupo A pertenecen a los sectores 1 o 2 por lo que son pacientes

con insulinoresistencia, en el grupo B la suma de individuos de estos dos sectores es del 40% aproximadamente. Tampoco se encuentran diferencias en el sector 4, mientras que 16,66% del grupo A pertenece a este sector, casi el 22% del grupo B forma parte de él. No existen diferencias significativas entre ambos grupos. Posiblemente esto se deba a que efectivamente en ambos grupos existen factores predisponentes a la hiperglucemia y a la insulinoresistencia.

El porcentaje de pacientes existentes en cada uno de los grupos marcados en la gráfica se reflejan en la siguiente tabla (Tabla 59).

Tabla 54: Pacientes pertenecientes a cada uno de los grupos en función de HOMA-IR y HOMA-B.

	Grupo A (n=78)	Grupo B (n=100)	p
Sector 1 HOMA-IR ↑, HOMA-B ↑ ó N	16 (21,05%)	17 (19,54%)	0,17
Sector 2 HOMA-IR ↑, HOMA-B ↓	16 (21,05%)	18 (20,69%)	
Sector 3 HOMA-IR N, HOMA-B ↑ ó N	31 (42,10%)	33 (37,93%)	
Sector 4 HOMA-IR N, HOMA-B ↓	12 (16,66%)	19 (21,83%)	

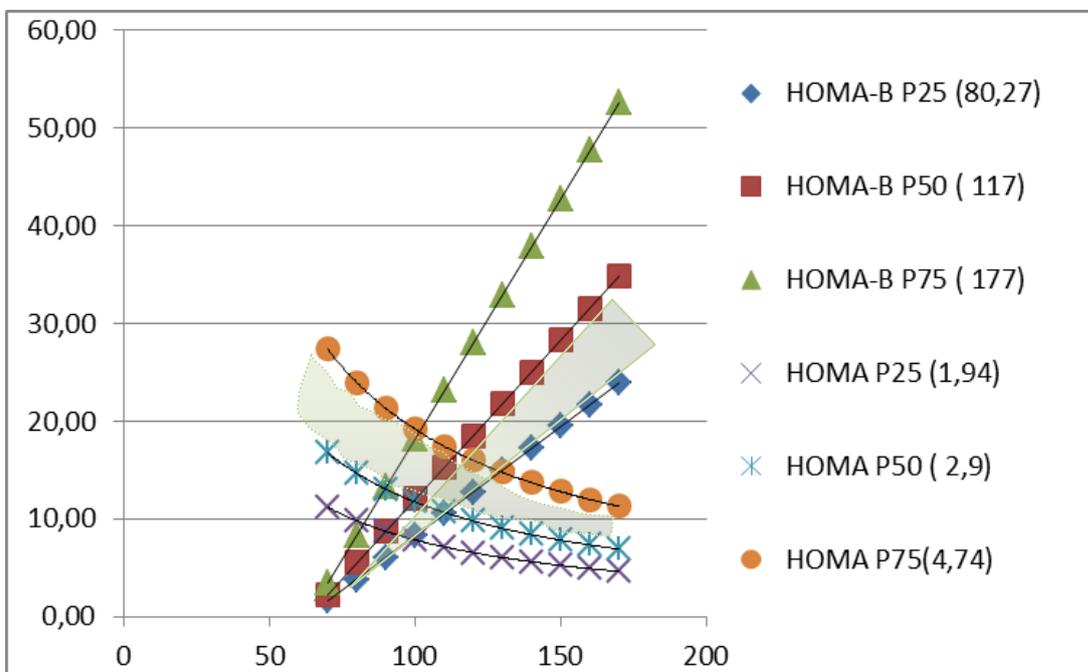
Insulinoresistencia

*Existen valores perdidos

N: Normal

Si tomamos como valores normales para el HOMA IR los comprendidos entre el percentil 50 y el 75, y para el HOMA-B los comprendidos entre el percentil 25 y el 50 obtenemos unos sectores indicados como zonas sombreadas en la figura 31. La zona de intersección entre ambas áreas sombreadas se correspondería a los valores más cercanos a lo normal.

Figura 31: Gráficas insulinemia (Y) vs. glucemia (X) con curvas de iso-HOMA-IR e iso-HOMA B. En las zonas sombreadas los intervalos entre percentiles que se han considerado como valores “normales”.



4.4 Estudio de factores de riesgo cardiovascular en función de la presencia de EGHNA

La TAS media en pacientes con menos de cinco criterios positivos en el NAS score es de $130,91 \pm 21,77$ mmHg mientras que en los pacientes con cinco o más criterios positivos la media es de $137,98 \pm 23,40$ mmHg ($p=0,05$). La TAD media en pacientes NAS score <5 es de $79,64 \pm 19,42$ mmHg y en pacientes con criterios de NAS score ≥ 5 de $85,55 \pm 17,39$ mmHg ($p=0,05$). El colesterol total medio en pacientes NAS score <5 es de $184,20 \pm 52,26$ mg/dl, en pacientes con score ≥ 5 la media de este factor es de $181,85 \pm 40,91$ mg/dl ($p=0,74$). El colesterol LDL medio en pacientes con NAS score <5 es de $109,26 \pm 35,20$ mg/dl y en pacientes con NAS score ≥ 5 de $109,26 \pm 35,20$ mg/dl ($p=0,69$). La media de colesterol HDL es de $43,73 \pm 13,76$ mg/dl para el grupo de individuos NAS score <5 y de $41,47 \pm 14,03$ mg/dl para el grupo NAS score ≥ 5 ($p=0,36$). La media de triglicéridos en los individuos con score <5 es de $152,19 \pm 82,89$, y en el grupo con NAS score ≥ 5 la media es de $173,42 \pm 79,03$ mg/dl ($p=0,12$). La glucemia media en el grupo NAS score <5 es de $107,39 \pm 34,86$ mg/dl, en el grupo NAS score ≥ 5 la media es de $109,54 \pm 30,03$, mg/dl ($p=0,69$).

La HOMA media en el grupo de individuos con NAS score <5 es de $3,43 \pm 2,65$, en los pacientes con NAS score ≥ 5 la media es de $4,44 \pm 2,90$. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,02$). La insulinemia media del grupo con NAS score <5 es de $12,74 \pm 8,87$ μ UI/ml, en el grupo de individuos con NAS score ≥ 5 la media es de $15,77 \pm 8,28$ μ UI/ml ($p=0,03$).

Tabla 55: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por NAS score (I)

		NAS score<5 (n=116) n (%)	NAS score≥5 (n=62) n (%)
TAS≥130 (mmHg)	No	46(42,6)	14(24,1)
	Si	62(57,4)	44(75,9)
	P	0,02	
TAD≥85 (mmHg)	No	56(51,9)	21(36,2)
	Si	52(41,8)	37(63,8)
	P	0,07	
HTA(>140/>90) (mmHg)	No	55(50,9)	20(34,5)
	Si	53(49,1)	38(65,5)
	P	0,05	
HTA (>130/85) (mmHg) Según criterios síndrome metabólico	No	44(40,7)	14(24,1)
	Si	64(59,3)	44(75,9)
	P	0,04	
Grados HTA	Óptima	29(26,9)	8(13,8)
	Normal	15(13,9)	6(10,3)
	Normal Alto	11(10,2)	6(10,3)
	HTA1	32(29,6)	21(36,3)
	HTA2	11(10,2)	12(20,7)
	HTA3	10(9,3)	5(8,6)
	P	0,23	

*Existen valores perdidos en todos los campos

Tabla 56: Estudio de factores de riesgo cardiovascular por NAS score (II)

		NAS score<5 (n=116)	NAS score≥5 (n=62)
		n (%)	n (%)
Colesterol HDL(mg/dL) <40 H <50M	No	42(43,3)	18(39,1)
	Si	55(56,7)	28(60,9)
	P	0,71	
Triglicéridos (mg/dL)	No	66(61,7)	22(41,5)
	Si	41(38,3)	31(58,5)
	P	0,02	
P. Cintura (cm) >102H >88M	No	21(18,6)	10(16,1)
	Si	92(81,4)	49(83,1)
	P	0,83	
SM ≥3criterios	No	39(35,5)	16(29,6)
	Si	71(64,5)	38(70,4)
	P	0,48	
Glucemia (mg/dL)	No	48(43,6)	32(52,5)
	Si	62(56,4)	29(47,5)
	P	0,33	
Insulinemia (μUI/ml)		12,73±8,87	15,76±8,28
	P	0,03	
HOMA-IR		3,43±2,65	4,44±2,90
	P	0,26	
HOMA-B		135,88±126,34	147,83±92,26
	P	0,53	

*Existen valores perdidos en todos los campos

4.5 Estudio de factores de riesgo cardiovascular por subgrupo

En el análisis por subgrupo encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos (Grupo A con NAS score NAS score≥5 vs individuos del grupo B y NAS score≥5) en el análisis de

los parámetros de HTA según criterios de síndrome metabólico, en los grados de HTA, en el número factores de riesgo de síndrome y en el colesterol HDL.

Tabla 57: Estudio de factores de riesgo cardiovascular en individuos del grupo A y NAS score \geq 5 vs individuos del grupo B y NAS score \geq 5 (I)

		Grupo A y NAS score \geq 5 (n=24) n (%)	Grupo B y NAS score \geq 5 (n=37) n (%)
TAS \geq 130 (mmHg)	No	1(4,8)	13(36,1)
	Si	20(95,2)	23(63,9)
	p	0,01	
TAD \geq 85 (mmHg)	No	7(33,3)	14(38,9)
	Si	14(66,7)	22(61,1)
	p	0,78	
HTA(>140/>90) (mmHg)	No	6(28,6)	14(38,9)
	Si	15(71,4)	22(61,1)
	p	0,57	
HTA(>130/85) (mmHg) Según criterios síndrome metabólico	No	1(4,8)	13(36,1)
	Si	20(95,2)	23(63,9)
	P	0,01	
Grados HTA	Óptima	1(4,8)	7(19,4)
	Normal	0(0)	6(16,7)
	Normal Alto	5(23,8)	1(2,8)
	HTA1	11(52,4)	9(25,0)
	HTA2	4(19,0)	8(22,2)
	HTA3	0(0)	5(13,9)
	P	0,005	

*Existen valores perdidos en todos los campos

La media de colesterol HDL del grupo A con NAS score \geq 5 es de 50,10 \pm 13,06 mg/dL mientras que la del grupo B con NAS score \geq 5 es de 34,84 \pm 10,92mg/dL. El HOMA IR medio en el grupo A con NAS score \geq 5 es de

5,23±2,98 significativamente superior al del grupo B con mismo NAS score (p=0,045).

Tabla 58: Estudio de factores de riesgo cardiovascular en individuos del grupo A y NAS score≥5 vs individuos del grupo B y NAS score≥5 (II)

		Grupo A y NAS score ≥5 (n=24) n (%)	Grupo B y NAS score ≥5 (n=37) n (%)
Colesterol HDL (mg/dL) <40 H <50M	No	14(70,0)	4(15,4)
	Si	6(30,0)	22(84,6)
	p	<0,001	
Triglicéridos (mg/dL)	No	12(54,5)	10(33,3)
	Si	10(45,5)	20(66,7)
	p	0,16	
P. Cintura (cm) >102H >88M	No	10(45,5)	0(0)
	Si	12(54,5)	37(100)
	p	<0,001	
SM ≥3criterios	No	11(52,4)	5(15,2)
	Si	10(47,6)	28(84,8)
	p	0,006	
Glucemia (mg/dL)	No	14(60,9)	17(45,9)
	Si	9(39,1)	20(54,1)
	p	0,29	
Insulinemia (μUI/ml)		17,63±7,40	13,81±7,67
	p	0,07	
HOMA-IR		5,23±2,98	3,71±2,47
	p	0,045	
HOMA-B		155,41±105,07	139,67±83,34
	p	0,54	

*Existen valores perdidos en todos los campos

5. Bioimpedanciometría

5.1 Estudio de la bioimpedanciometría por sexos

En el estudio de la bioimpedanciometría por sexos observamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en la reactancia y en el ángulo de fase ($7,75^{\circ}\pm 1,71$ vs $6,60^{\circ}\pm 1,44$; $p < 0,001$). También se encuentran diferencias significativas en agua extra e intracelular, agua corporal total, masa libre de grasa y masa muscular. No se encuentran diferencias significativas en la resistencia media entre ambos grupos.

Tabla 59: Estudio de la bioimpedanciometría por sexos

	Hombres (n=91)	Mujeres (n=87)	P
Resistencia (ohms)	432,86±7,54	434,93±103,76	0,88
Reactancia (ohms)	59,25±16,39	50,76±16,39	0,001
Ángulo de fase (°)	7,75±1,71	6,60±1,44	<0,001
Agua corporal total (L)	54,18±11,72	43,13±8,23	<0,001
Agua extracelular(L)	18,95±3,00	15,04±3,13	0,001
Agua intracelular(L)	33,36±7,34	24,06±10,52	<0,001
Masa libre de grasa (Kg)	74,27±15,44	56,71±11,80	<0,001
Masa muscular(kg)	49,08±11,96	37,40±8,96	<0,001

5.2 Estudio de la bioimpedanciometría por mediana de edad

Al estudiar los datos de la bioimpedanciometría según la mediana de edad observamos que existen diferencias significativas en el agua intracelular, agua corporal total, masa libre de grasa y masa muscular.

Tabla 60: Estudio de la bioimpedanciometría por mediana de edad

	Edad<44años (n=82)	Edad≥44años (n=96)	p
Resistencia (ohms)	435,68±79,84	432,30±95,59	0,8
Reactancia (ohms)	57,82±16,61	53,07±16,90	0,74
Ángulo de fase (°)	7,46±1,78	6,99±1,58	0,77
Agua corporal total (L)	51,69±10,93	46,56±11,64	0,005
Agua extracelular (L)	18,84±2,87	17,09±3,80	0,10
Agua intracelular (L)	31,21±7,81	27,03±7,46	0,001
Masa libre de grasa (Kg)	70,07±15,31	62,38±16,44	0,003
Masa muscular (kg)	46,37±11,65	41,10±12,03	0,005

5.3 Estudio de la bioimpedanciometría por grupos

En el estudio de los datos de la bioimpedanciometría por grupos observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros estudiados.

Tabla 61: Estudio de la bioimpedanciometría por grupos

	Grupo A (n=78)	Grupo B (n=100)	p
Resistencia (ohms)	488,75±72,19	384,05±70,84	<0,001
Reactancia (ohms)	85,50±14,16	46,23±13,67	<0,001
Ángulo de fase (°)	7,66±1,83	6,81±1,44	0,001
Agua corporal total (L)	43,85±8,97	53,41±11,83	<0,001
Agua extracelular (L)	16,91±3,17	22,79±4,91	<0,001
Agua intracelular (L)	27,04±6,66	30,62±8,51	0,004
Masa libre de grasa (Kg)	59,83±13,44	71,28±16,89	<0,001
Masa muscular (kg)	38,78±9,44	47,72±12,72	<0,001

5.4 Estudio de la bioimpedanciometría por NAS score

Al analizar la bioimpedanciometría según NAS score no se observan diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados.

Tabla 62: Estudio de la bioimpedanciometría por NAS score

	NAS score<5 (n=116)	NAS score≥5 (n=62)	p
Resistencia (ohms)	440,39±89,07	421,23±86,77	0,19
Reactancia (ohms)	56,98±18,27	51,95±13,35	0,72
Ángulo de fase (°)	7,25±1,86	7,12±1,31	0,65
Agua corporal total (L)	48,68±11,32	49,29±12,15	0,75
Agua extracelular (L)	19,87±5,35	20,33±4,63	0,59
Agua intracelular (L)	28,93±7,34	28,96±8,89	0,98
Masa libre de grasa (Kg)	65,87±15,77	65,87±17,55	0,99
Masa muscular (kg)	43,53±11,56	43,44±13,22	0,96

5.5 Estudio de la bioimpedanciometría por subgrupos

En el estudio de la bioimpedanciometría por subgrupos encontramos que existen diferencias significativas entre el grupo A con NAS score ≥ 5 y el grupo B con mismo NAS score para la reactancia y resistencia además de para agua corporal total, masa libre de grasa y masa muscular. El ángulo de fase es significativamente mayor en el grupo A con NAS score ≥ 5 que en el B con NAS score ≥ 5 ($7,6 \pm 1,44$ vs $6,78 \pm 1,09$; $p=0,02$).

Tabla 63: Estudio de la bioimpedanciometría por grupo y NAS score ≥ 5

	Grupo A y NAS score ≥ 5 (n=24)	Grupo B y NAS score ≥ 5 (n=37)	p
Resistencia (ohms)	478,25 \pm 84,18	373,09 \pm 53,5	<0,001
Reactancia (ohms)	62,13 \pm 11,44	44,22 \pm 9,10	<0,001
Ángulo de fase (°)	7,6 \pm 1,44	6,78 \pm 1,09	0,02
Agua corporal total (L)	44,37 \pm 10,42	53,52 \pm 11,99	0,005
Agua extracelular (L)	17,43 \pm 3,68	22,79 \pm 3,99	<0,001
Agua intracelular (L)	26,94 \pm 7,53	30,82 \pm 9,58	0,1
Masa libre de grasa (Kg)	59,86 \pm 15,77	71,20 \pm 17,37	0,016
Masa muscular (Kg)	38,0 \pm 10,62	48,09 \pm 13,47	0,004

Figuras 32, 33, 34, 35, 36, 37,38 y 39: Impedanciometría: resultados globales

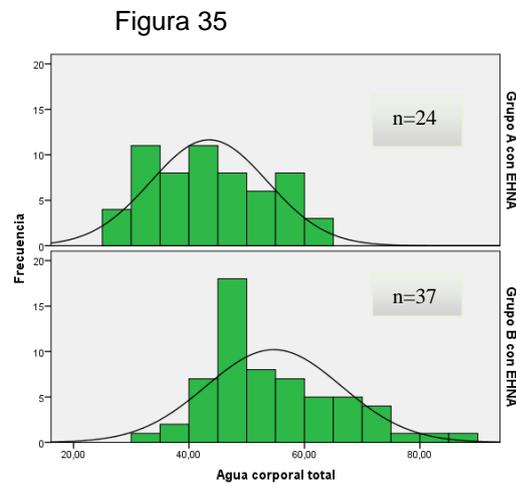
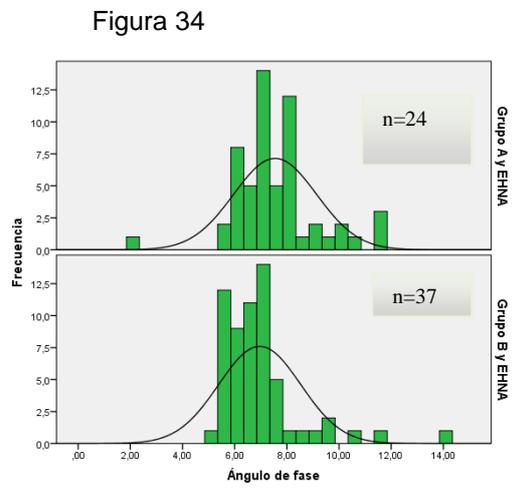
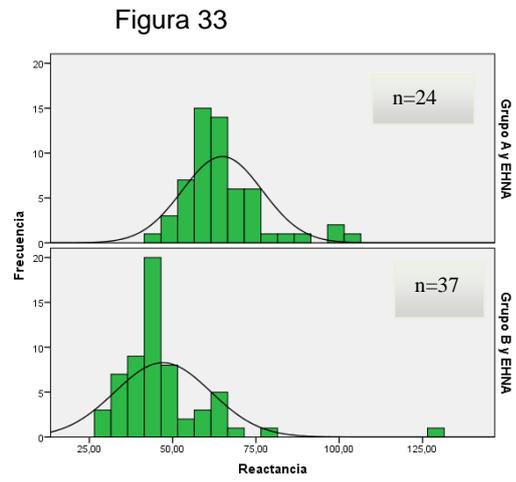
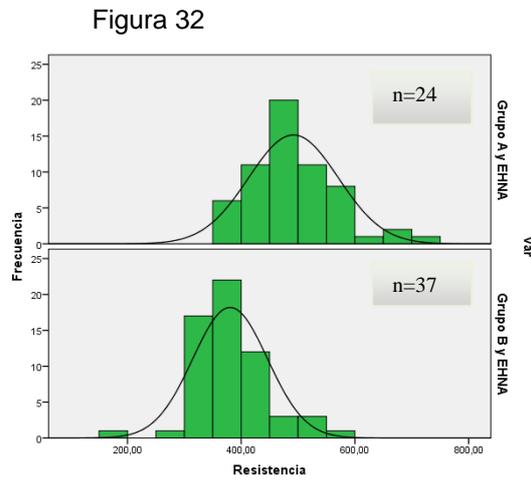


Figura 36

Figura 37

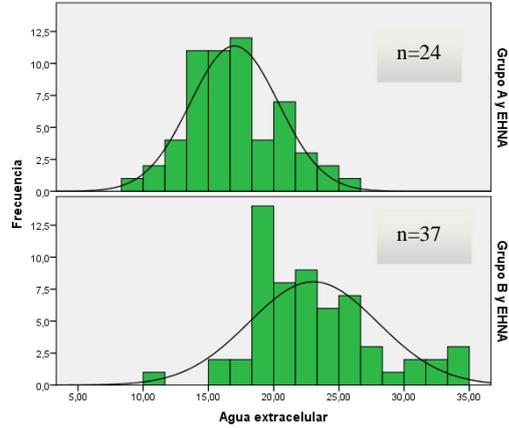
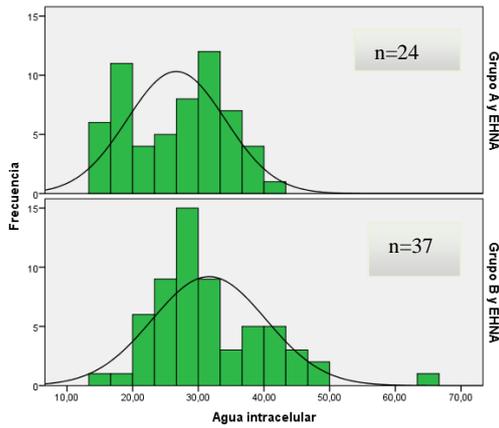


Figura 38

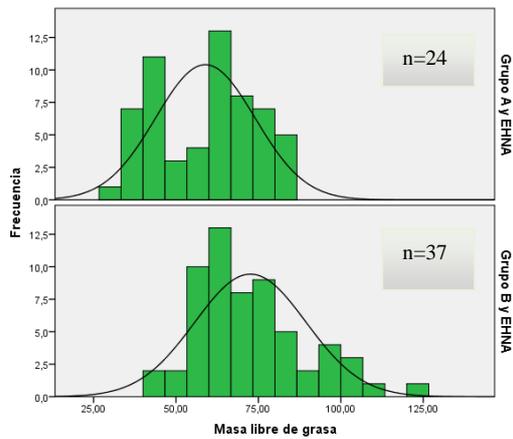
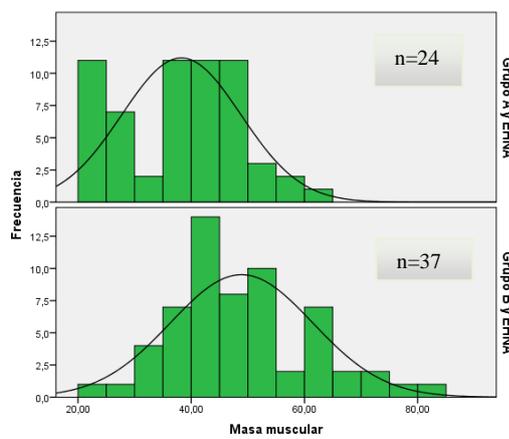


Figura 39



6. Estudio de las adipocitoquinas

El valor medio de adiponectina en el total de los pacientes estudiados es de $13,85 \pm 30,18 \mu\text{g/ml}$ mientras que de leptina es de $7,98 \pm 4,03 \text{ ng/ml}$. La media del valor de resistina es de $6,36 \pm 6,9 \text{ ng/ml}$.

6.1 Estudio de las adipocitoquinas en función del sexo

En el estudio en función del sexo ningún valor estudiado supera el 50% de valores perdidos.

No se encuentran diferencias significativas entre los grupos estudiados en ninguna de las adipocitoquinas estudiadas.

Tabla 64: Valor de adipocitoquinas en función del sexo

		Hombre (n=91)	Mujer (n=87)
Adiponectina ($\mu\text{g/ml}$)		11,55 \pm 32,31	17,10 \pm 27,09
	p	0,44	
Leptina (ng/ml)		7,79 \pm 4,19	8,23 \pm 3,86
	p	0,64	
Resistina (ng/ml)		5,85 \pm 6,26	7,02 \pm 7,89
	p	0,45	

6.2 Estudio de las adipocitoquinas por grupo de edad

No existen diferencias significativas en la comparativa de ninguno de los valores. La adiponectina sérica es mayor en el grupo de menor edad, así como la leptina y la resistina.

Tabla 65: Valor de adipocitoquinas según mediana de edad

		<44 años (n=82)	≥44años (n=96)
Adiponectina (µg/ml)		15,82±33,80	11,51±25,55
	p	0,54	
Leptina (ng/ml)		8,23±4,31	7,69±3,62
	p	0,56	
Resistina (ng/ml)		6,92±7,76	5,78±6,12
	p	0,44	

6.3 Estudio de las adipocitoquinas por grupo

El estudio de estos parámetros en función del grupo observamos niveles de adiponectina y leptina sérica significativamente mayores en el grupo A que en el B. En cambio se observan niveles de resistina sérica significativamente mayores en el grupo B.

Tabla 66: Valor de adipocitoquinas en función del grupo

		Grupo A (n=78)	Grupo B (n=100)
Adiponectina (µg/ml)		20,08±24,13	5,61±3,23
	p	<0,001	
Leptina (ng/ml)		30,88±29,65	59,53±46,36
	p	<0,001	
Resistina (ng/ml)		3,42±1,90	10,56±8,95
	p	<0,001	

6.4 Estudio de las adipocitoquinas en función del NAS score

En el análisis en función del NAS score no se encuentran diferencias significativas para la adiponectina, leptina ni para la resistina. La leptina sérica es mayor en el grupo con NAS score≥5 (54,15±51,63 ng/ml vs 39,19±32,93 ng/ml; p = 0,05)

Tabla 67: Valor de adipocitoquinas en función del NAS score

		NAS score<5 (n=116)	NAS score≥5 (n=62)
Adiponectina (µg/ml)		15,23±19,23	12,76±20,04
	p	0,49	
Leptina (ng/ml)		39,19±32,93	54,15±51,63
	p	0,05	
Resistina (ng/ml)		6,85±7,69	6,05±5,67
	p	0,56	

6.5 Estudio de las adipocitoquinas en función del subgrupo

El estudio de los valores de adipocitoquinas entre ambos subgrupos observan diferencias significativas entre ambos grupos estudiados para la adiponectina y la resistina, no para la leptina. Se observan mayores niveles de resistina y leptina sérica en el grupo B y NAS score \geq 5 que en el grupo A con mismo NAS score.

Tabla 68: Valor de adipocitoquinas en función del grupo y NAS score

		Grupo A y NAS score \geq 5 (n=24)	Grupo B y NAS score \geq 5 (n=37)
Adiponectina (μ g/ml)		21,71 \pm 26,75	4,97 \pm 3,07
	p	0,003	
Leptina (ng/ml)		43,98 \pm 39,87	62,69 \pm 59,23
	p	0,23	
Resistina (ng/ml)		3,42 \pm 2,14	8,82 \pm 6,87
	p	0,001	



V. DISCUSIÓN



La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública de gran magnitud en el mundo occidental. Entre la población estadounidense la obesidad alcanza el 30% del total y en España supera en su prevalencia el 17%, y se constata un incremento progresivo en los últimos años ([13](#), [17](#)). En la actualidad, la evidencia epidemiológica y experimental disponible permite identificar la obesidad como un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas de gran prevalencia en los países desarrollados, entre la que se encuentra el hígado graso no alcohólico ([1](#)).

La enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA) representa un complejo espectro de enfermedades que suelen clasificarse en hígado graso no alcohólico o esteatosis simple (ES) y en la denominada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La ES se caracteriza por la presencia de esteatosis sin evidencia de inflamación significativa ni fibrosis, mientras que la segunda se asocia a inflamación y en ocasiones fibrosis. La EHNA mantenida en el tiempo, puede conducir cirrosis ([171](#)).

El aumento de la incidencia de EHGNA y su historia natural lleva a investigar marcadores y técnicas con validez y aplicabilidad para predecir o detectar una evolución de la enfermedad.

En nuestra serie, de 178 individuos, 78 pertenecen al grupo con EHGNA y 100 individuos al grupo de pacientes obesos intervenidos quirúrgicamente de cirugía bariátrica. Se ha analizado la muestra total por sexo, edad, y grupo además de por NAS score. También se han analizado y comparado los subgrupos de individuos pertenecientes al grupo A con NAS score \geq 5, 24 pacientes, y los del grupos B con NAS score \geq 5, 37 pacientes.

I. Comparar la histología NAS score de una muestra de pacientes obesos mórbidos con indicación de cirugía bariátrica versus grupo de pacientes en estudio por elevación de transaminasas y sospecha de esteatohepatitis no alcohólica.

La EHGNA es una enfermedad que cada vez se diagnostica con mayor frecuencia y que se considera en el momento actual la causa más frecuente de alteración crónica de las transaminasas ([148](#)). Resulta difícil determinar la prevalencia real de esta enfermedad, porque es habitualmente indolente hasta estadios avanzados y existe un número significativo de pacientes con EHNA y transaminasas normales ([168, 201](#)). La definición de EHNA como una entidad clinicopatológica está basada en las descripciones históricas de lesiones en pacientes no alcohólicos, similares a las que se encontraban a los pacientes alcohólicos ([202](#)), continuándose con las evidencias de estudios como los de Bacon y cols. y Lee y Powel y cols. ([203-205](#)).

Una dificultad añadida para estudiar la prevalencia de la EHGNA deriva de la heterogeneidad de la graduación y estadificación de la esteatosis, inflamación y fibrosis que acompañan al hígado graso no alcohólico, debido a la utilización de diferentes clasificaciones histopatológicas que han existido para esta enfermedad. Además de cumplir unos criterios diagnósticos de EHNA, se debe excluir la existencia otras causas de hepatopatía.

Para la clasificación histopatológica hemos utilizado el índice de Kleiner ([171](#)), aunque existen otras muchas clasificaciones como la de Brunt o la que propone la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), basada en la clasificación de Brunt ([206](#)). Su precisión depende entre otros factores de la calidad de la muestra y del análisis del anatomopatólogo que lo estudia.

En el diagnóstico de EHNA hemos considerado imprescindible, y de acuerdo a la literatura, excluir otras posibles causas de esteatohepatitis como pudieran ser el alcoholismo, virus C, enfermedad de Wilson y otras enfermedades hepáticas autoinmunes ([147](#)).

Aunque tradicionalmente la EHNA ha sido considerada una enfermedad de mujeres de edad media, obesas y con frecuencia diabéticas ([202](#), [204](#)), series más recientes han propuesto un nuevo perfil clínico en el que la mayoría son varones, muchos sin obesidad ni diabetes, e incluso sin ninguno de los factores aceptados como de riesgo ([203](#)). Pese a que los estudios más antiguos aseguraban que la EHNA es más frecuente en mujeres, el estudio de Bacon y cols. encuentra en su serie de 33 pacientes con EHNA que el 53% son varones y que solo el 39% presentan obesidad ([203](#)). En 2008 Chen y cols. publicaron un estudio realizado sobre 26.527 pacientes que mostró que la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica es del 31% en hombres y el 16% en mujeres ([158](#)). En España la prevalencia oscila entorno al 25% según la serie publicada por Caballería y cols. ([207](#))

Angulo y cols. encuentran una asociación significativa entre el IMC y la presencia de fibrosis avanzada ([208](#)). Y de igual forma Hashiba y cols, aunque en este caso las diferencias son entre pacientes con fibrosis en el área tres y los pacientes con puentes fibrosos ([209](#)), así como en el trabajo de Lemoine y cols. ([210](#))

Así mismo nos parece importante el paradigma de la relación incierta entre la obesidad visceral y el daño hepático con pacientes con EHNA. En el trabajo de Younossi y cols, el IMC se relaciona significativamente con la presencia de fibrosis hepática, pero no con la severidad de la misma en la muestra de biopsia ([211](#)). Nosotros no hemos observado esta relación, el 51,2% del grupo A presenta algún grado de fibrosis hepática, en el grupo B son el 52% de los pacientes los que presentan fibrosis. Por lo tanto el porcentaje de individuos con fibrosis es similar en ambos grupos.

Por último observamos de nuevo la importancia no sólo de la cantidad de grasa corporal sino de su distribución, que es diferente entre hombres y mujeres y entre personas de diferentes razas como se observa en el estudio de Singh y Cols. En este trabajo el IMC no se asocia significativamente con la fibrosis hepática en pacientes asiáticos con EHGNA, debido a que la clasificación de la obesidad según el IMC se basa en estudios occidentales con población caucásica y por tanto no es exactamente aplicable a la población asiática en la que, como se muestra en este grupo de pacientes, utilizando esta clasificación hay una infraestimación de la obesidad [\(212\)](#).

Al analizar los datos en el grupo de pacientes con NAS score \geq 5 se observa que no existen diferencias significativas ni en la edad ni en la distribución por sexo.

Un estudio que analiza la esteatohepatitis en pacientes con hipertransaminasemia encuentra que el 42,1% son hombres y el 57,9% mujeres [\(165\)](#). En nuestros datos observamos que el 62,5% de los pacientes del grupo A con NAS score \geq 5 son hombres. Quizá el diferente método diagnóstico utilizado en los estudios pueda explicar estas diferencias con respecto a nuestros datos.

La transición de esteatosis hepática a EHNA se ha demostrado en varios estudios [\(213-215\)](#). Por lo tanto, si se piensa en la EHGNA como algo dinámico, existirá un amplio espectro de grados de actividad de la enfermedad [\(213\)](#).

El 91% de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica presentan algún grado de esteatosis en la escala de Kleiner. Boza y cols. afirmaban que el 63% de los pacientes obesos padecen también esteatosis hepática [\(163\)](#). Nuestros datos son más parecidos a los aportados por el grupo de Ong y cols. en su estudio que como se ha comentado en la introducción, describe esteatosis

hepática hasta en el 95% de los individuos intervenidos por obesidad mórbida ([160](#)).

Al analizar pacientes con criterios NAS score \geq 5, observamos que todos los individuos tienen esteatosis en mayor o menor gradación. El grado de esteatosis se mide por el porcentaje de esteatosis existente en la biopsia hepática, algo que puede variar en función de la calidad de la muestra y de la experiencia del investigador que los analiza.

Las lesiones que definen la esteatosis y la esteatohepatitis incluyen el depósito de triglicéridos en el interior de los hepatocitos en forma generalmente macrovacuolada desplazando el núcleo de la célula hasta periferia aunque, en ciertas ocasiones, pueden presentarse formas microvacuoladas con núcleo centralizado que le dan al hepatocito forma de mórula. Otra lesión es la aparición de células plasmáticas en el entorno de los espacios porta y también procesos inflamatorios ocasionados por la acción de linfocitos polinucleares que intentan la “limpieza” de hepatocitos destruidos. Junto a lo anterior se presenta degeneración balonizante, cuerpos acidófilos e hialina de Mallory y restos degenerativos de hepatocitos que han sufrido apoptosis, aparición de megamitocondrias, lipogranulomas y microgranulomas en el desarrollo de fibrosis hepática. La aparición de fibrosis suele definir la forma avanzada de la enfermedad, la esteatohepatitis, tanto en su presentación inicial con formas perisinuosoidales o periportales como en formas más avanzadas llegando a los puentes de fibrosis y al desarrollo de cirrosis hepática ([172](#)).

En nuestro estudio la mediana del grado de balonización del grupo A es ligeramente superior a la media que presenta el grupo B. Si analizamos este dato en los subgrupos con NAS score \geq 5 encontramos que la mediana del NAS score en el grupo A con NAS score \geq 5 es 5, inferior a la del grupo B con mismo

NAS score, que es de 6. En ambos subgrupos son pocos los casos que encontramos con balonización de los hepatocitos. Pero la definición de la gradación de la balonización es demasiado genérica, pocas células con balonización vs muchas células, algo que puede llevar a que los diferentes estudios que surjan aporten datos diferentes. Otras clasificaciones del EHNA como la de Brunt tampoco clarifican este punto, esta autora divide la balonización en 3 grados no cuantitativos (balonización ocasional, moderada o evidente de la zona 3) ([171](#)).

No se observa una diferencia estadísticamente significativa entre subgrupos con NAS score ≥ 5 , ni en la inflamación lobulillar, balonización ni esteatosis (Tabla 32). La identificación y la medición del número de focos de inflamación es un trabajo complicado, aunque la cuantificación sea algo más objetiva para el investigador por medirse en número de focos de inflamación por campo visualizado (200 aumentos).

No se encuentran diferencias entre ambos grupos al analizar la fibrosis hepática. El 51,7% del total de la muestra (n=178) presenta algún signo de fibrosis hepática. El 52% de los pacientes obesos ya tienen algún grado de fibrosis hepática, similar al 51,3% que existe en el grupo A. Tampoco existen diferencias significativas entre el grupo A con NAS score ≥ 5 y el grupo B con este mismo NAS score.

Observamos que en nuestro estudio tres individuos del grupo A fueron diagnosticados de cirrosis hepática, (grado de fibrosis 4). Como se ha mencionado anteriormente la progresión de la enfermedad suele ser indolente y corresponde al estadio final de la enfermedad crónica progresiva. Podemos afirmar que en nuestra muestra el 3,8% de los pacientes que comenzaron a estudiarse por hipertransaminasemia y tenían algún criterio positivo en el NAS score ya eran cirróticos al incluirse en el estudio.

En el grupo B se diagnosticaron 2 pacientes con cirrosis en el momento de la cirugía. La aparición de insuficiencia hepática en estos pacientes al igual que en los del grupo anterior los haría candidatos a trasplante hepático. En la base de datos del Nationwide Inpatient Sample (NIS) se realizó una búsqueda de datos sobre cirugía bariátrica en pacientes cirróticos en 2011, encontrando 3.888 pacientes con cirrosis entre 670.950 pacientes sometidos a cirugía bariátrica en EEUU [\(216\)](#). La mortalidad de los pacientes cirróticos fue 2,17 (1,03-4,55) veces mayor. En el grupo de cirróticos se registraron 62 casos de cirrosis descompensada; la mortalidad en este grupo fue 20 veces mayor. Estos datos sugieren que la cirrosis descompensada desaconseja la cirugía debido a un aumento significativo de la mortalidad y que la cirrosis no descompensada duplica el riesgo de mortalidad pero podría ser considerada como una situación especial que en sí misma no constituye una contraindicación. Shimizu publicó en 2013 una serie de 3.419 pacientes sometidos a cirugía bariátrica entre los que había 23 cirróticos (12 de ellos diagnosticados intraoperatoriamente), todos eran CHILD A. El porcentaje de complicaciones fue del 34,8% y ninguno falleció en el postoperatorio [\(217\)](#). En los pacientes de nuestro estudio se realizó la cirugía en estos dos pacientes diagnosticados de cirrosis, por el desconocimiento previo de dicha patología y por presentar riesgo perioperatorio medido mediante el Obesity Surgery Mortality Risk Score (OS-MRS) publicado por De Maria en 2007 y revalidado por Harun Thomas en 2012 con una revisión de 9.382 pacientes de dos y tres puntos [\(218\)](#). Este sistema de puntuación asigna 1 punto a las siguientes variables: IMC mayor de 50 kg/m²; sexo varón; HTA; riesgo de tromboembolismo pulmonar (TEP previo, filtro de vena cava, historia de fracaso cardíaco, hipertensión pulmonar o SAOS), edad mayor a 45 años.

Dependiendo de la suma de puntos cada paciente se asigna a un grupo de riesgo:

- 0-1 puntos: mortalidad 0,31%
- 2-3 puntos: mortalidad 1,9%
- 4-5 puntos: mortalidad 7,56%

Por tanto, asumiendo un riesgo de mortalidad del 1,9% en nuestros dos pacientes, (ambos con dos puntos en esta clasificación) y pese a la creencia de que la mortalidad pudiera ser ligeramente mayor debido a la sospecha de hepatopatía por el aspecto macroscópico hepático se decidió realizar la cirugía. Con el OS–MRS la mortalidad predicha para ambos pacientes era menor que la mortalidad asociada a la obesidad (6%) y por tanto creímos ventajoso para el paciente realizar el procedimiento quirúrgico.

Dentro de la población del grupo B en nuestro estudio el 37% presenta criterios estrictos (NAS score ≥ 5) de estatohepatitis no alcohólica. Frente al 25% de los pacientes de grupo A, estas diferencias no son estadísticamente significativas. Nuestros datos son similares a los aportados por el grupo de Ong ([160](#)).

En la evaluación histológica de nuestro estudio podemos decir que como principal limitación encontramos que al grupo B se le tomó biopsia hepática intraoperatoria (cuña hepática) cuyo volumen es superior al obtenido por punción percutánea guiada por ultrasonografía (cilindro hepático) (grupo A), y esta diferencia puede influir aumentando su fiabilidad en la evaluación histológica. El estudio de Colloredo y cols. concluye que la interpretación del grado de inflamación y estadio de la fibrosis hepática es más benigna a medida que se valoraba un fragmento más corto o más delgado de la muestra ([219](#)). Por otro lado, puede existir una gran variabilidad en la interpretación de las lesiones entre los distintos patólogos (variabilidad interobservador), e incluso en un mismo patólogo cuando valora una muestra en diferentes momentos (variabilidad intraobservador). Petz y cols. mostraron en un estudio realizado sobre muestras con hepatitis de origen vírico, que la variabilidad interobservador era del 58% y la intraobservador del 56%, y que dicha variabilidad afectaba tanto al grado de actividad como al estadio ([220](#)). En nuestro estudio las muestras no han sido evaluadas por un mismo patólogo.

En el análisis de los subgrupos con NAS score ≥ 5 observamos que solo existen diferencias significativas en la GOT y GPT y no en la GGT, FA ni en a bilirrubina. Tanto la bilirrubina como la GOT, la GPT y la FA presentan valores más altos en los pacientes del grupo A con NAS score ≥ 5 que en los pacientes del grupo B con NAS score ≥ 5 . A igual afectación hepática estas transaminasas son menores en los pacientes obesos. Es conocida la relación de la obesidad con la hipertransaminasemia, debido entre otros factores a su asociación con el síndrome metabólico. Con los datos observados en nuestro estudio podemos pensar en un posible factor protector de la obesidad en los pacientes con EHNA, ya que son éstos los que menos hipertransaminasemia presentan. No se ha encontrado en la literatura ningún otro estudio que compare dos grupos similares a los nuestros.

II. Comparar los valores antropométricos de una muestra de pacientes obesos mórbidos con indicación de cirugía bariátrica versus grupo de pacientes estudio por elevación de transaminasas y sospecha de esteatohepatitis no alcohólica

El grupo A cuenta con 62,6% de hombres mientras que en el grupo B el 75,9% son mujeres. La distribución por sexos que presenta el grupo B se asemeja a la presentada por el grupo de Chang y cols. en su meta-análisis, donde el 78,9% de los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica son mujeres mientras que 21,1% son hombres) [\(221\)](#). Al comparar nuestros datos con otros estudios sobre DBP exclusivamente como técnica quirúrgica, observamos que en la serie de Scopinaro cuenta con una proporción de mujeres del 67,7% [\(143\)](#).

En series presentadas por autores de nuestra comunidad observamos que en trabajo publicado por Ballesteros–Pomar y cols. el porcentaje de mujeres es del 76,1% [\(222\)](#), mientras que Sánchez y cols. presentan un trabajo realizado en el Hospital de Burgos (España) donde también predomina el número de mujeres siendo éste del 74%, aunque en este estudio no todos los pacientes fueron intervenidos con la misma técnica quirúrgica [\(223\)](#). Así mismo la edad media de los pacientes intervenidos en estos últimos artículos fueron de $40,3 \pm 10,0$ años para el grupo de Sánchez y cols. y $43,0 \pm 10,7$ años en el grupo de Ballesteros-Pomar, éste último con edad muy similar a nuestro grupo de pacientes obesos intervenidos quirúrgicamente ($43,3 \pm 11,4$ años) [\(222, 223\)](#).

Se valoran los datos antropométricos de ambos grupos. Debido al criterio de selección de los pacientes existe una diferencia estadísticamente significativa entre el peso de los pacientes de los dos grupos. La talla en los

subgrupos es similar lo que junto con el dato del peso aportado anteriormente se traduce en que el IMC de ambos grupos también sea estadísticamente significativo.

En este estudio nos basamos en el IMC como índice clínico para diagnosticar la obesidad en ambos sexos. Pese a no ser una técnica perfecta por ser sólo dependiente de dos variables y no tener en cuenta otras medidas como la grasa corporal, edad y actividad física, existe una buena correlación poblacional con el contenido de grasa corporal, y se ha demostrado una correlación positiva con el riesgo relativo de mortalidad independientemente del sexo. Actualmente el IMC es, junto con las comorbilidades asociadas el principal factor en la indicación de cirugía bariátrica ([134](#), [224](#), [225](#)).

En el estudio ENRICA, en el que se describe la prevalencia de la obesidad general y abdominal en la población adulta española en 2008-2010, el sobrepeso fue más frecuente en varones, y la obesidad grados 2 y 3 o mórbida en mujeres ([226](#)). Lo mismo sucede con el estudio SEEDO 2000, en el que el sobrepeso también fue más frecuente en varones, y la obesidad grado 3 o mórbida en mujeres ([227](#)). En ambos estudios la prevalencia de la obesidad aumenta con la edad. Estaríamos cometiendo un sesgo de comparación si enfrentáramos nuestros datos con éstos, dado que el estudio ENRICA y el estudio SEEDO 2000 están realizados sobre una muestra representativa de la población española, incluyendo normopeso, sobrepeso y obesidad, y en nuestro estudio sólo están incluidos sujetos con sobrepeso y obesidad.

Existen varias clasificaciones para la obesidad, como la de la SEEDO, que divide a la población en ocho categorías en función del peso corporal (desde el bajo peso hasta la obesidad extrema). Hemos elegido la definición clasificación aportada por la OMS para analizar nuestros datos. Esta clasificación divide a la población en seis estratos en función del peso corporal (bajo peso, normopeso, sobrepeso, obesidad I, obesidad II y obesidad III).

En nuestro estudio la diferencia por sexos en cada grupo es estadísticamente significativa. El 66% del grupo sometido a cirugía de la obesidad son mujeres, mientras que en el grupo A el 73,1% eran hombres. Existe una OR de 1,94 a favor de las mujeres en el grupo B, el ratio en el grupo A es de 0,37. Esto podría explicarse porque en el grupo B existe un aumento del número de mujeres, dato acorde a la mayor prevalencia de obesidad con IMC mayor de 35kg/m² existente en la población femenina Española.

Según el estudio DORICA encontramos que la prevalencia de obesidad en España (IMC 35-39,9) en hombres es de 0,79% ($\pm 0,07$) y con IMC mayor o igual a 40 kg/m² la prevalencia es de 0,3% ($\pm 0,03$). Entre ambos obtendríamos que casi el 1,1% de los hombres Españoles son obesos con IMC superior a 35 kg/m². En mujeres esta prevalencia alcanza el 3,07% ($\pm 0,08$) para IMC entre 35 y 39,9 mientras que para IMC mayores la prevalencia es de 0,92% ($\pm 0,03$). Así en la población española la prevalencia de mujeres con IMC mayor a 35kg/m² es casi del 4%, lo que supone que es 3,66 veces más prevalente en mujeres que en hombres [\(26\)](#).

El grueso de la población del grupo A tiene un IMC menor a 35 Kg/m². El porcentaje de pacientes con sobrepeso grado II es del 11,5% en el grupo A y el 7,7% de esta muestra presenta IMC mayor o igual a 40 kg/m².

De esta forma y analizando el grupo A por individual se observa que más del 90% de esta muestra presenta un IMC menor de 40 kg/m². Tres de los pacientes que encontrábamos en el análisis del grupo A con IMC mayor de 40 Kg/m², vuelven a encontrarse en el análisis del subgrupo de pacientes con NAS score ≥ 5 .

Al analizar los pacientes del grupo con NAS score ≥ 5 se encuentra que en el grupo A la gran mayoría de pacientes pertenecen al rango de IMC comprendido entre 25 y 29,9 kg/m² (41,7% de los pacientes) y a IMC entre 30 y 34,9 kg/m² también el 41,7%. En los pacientes del grupo B con NAS score ≥ 5 el

97,2% tienen un IMC superior a 40 kg/m^2 . Existen diferencias significativas en el peso entre ambos subgrupos.

La medición del perímetro abdominal en los pacientes del grupo A se ha realizado de forma estandarizada con una misma cinta métrica. En el grupo B no se ha medido este parámetro y se les ha asignado a todos los pacientes de este grupo un perímetro mayor a 100 cm, por el volumen que representa su IMC.

En la actualidad la impedanciometría constituye una técnica complementaria en la valoración antropométrica de la estimación de la composición corporal y el grado de adiposidad. No es un método directo para estimar la composición corporal. Su precisión depende de la utilización de ecuaciones de regresión que han de asumir una serie de características básicas (forma corporal, relación entre la longitud de piernas y tronco, masa grasa....), lo que puede tener limitación en situaciones como la obesidad. La desproporción entre la masa corporal y la conductividad disminuye la precisión de la impedancia bioeléctrica en la obesidad.

La bioimpedancia (BIA) se basa en la asunción del cuerpo como un conductor cilíndrico, con dos brazos, dos piernas y un tronco, con un área transversal uniforme. Sin embargo, dado que la resistencia es inversamente proporcional al diámetro, está claro que la resistencia corporal total va a estar fundamentalmente determinada por la resistencia de las extremidades, que tienen menor diámetro. En la práctica clínica habitual, como en nuestro estudio nos encontramos con casos en las que las condiciones ideales del BIA no existen: pacientes con IMC por encima de 34 kg/m^2 , desbalances de líquidos y electrolitos, edemas en extremidades, ascitis, etc. De hecho en las guías de la European Society of clinical nutrition and Metabolism (ESPEN) sobre el uso de la bioimpedanciometría concluyen que sus resultados son válidos hasta 34 Kg/m^2 , es que en sujetos con IMC mayor de 34 kg/m^2 , los resultados deben interpretarse con precaución. Es posible obtener información acerca de la

hidratación y la integridad tisular a través de las propiedades eléctricas de los tejidos, usando medidas crudas de la impedancia, como son la resistencia y la reactancia [\(228\)](#).

El ángulo de fase se puede calcular directamente a través de la resistencia y la reactancia como el arco tangente. Por tanto el ángulo de fase por una parte es dependiente de la capacitancia de los tejidos asociada con la celularidad, tamaño de la célula e integridad de la membrana celular, y por otro lado de la resistencia, que es inversamente proporcional al contenido de agua y electrolitos de los tejidos. Varios autores han publicado valores de referencia del ángulo de fase en función de edad y sexo en distintas poblaciones, pero ninguno específicamente en pacientes con obesidad o en pacientes con EHNA.

En nuestro estudio el ángulo de fase en el grupo A fue de $7,66^{\circ} \pm 1,83$ mientras que en el grupo B fue inferior, $6,81^{\circ} \pm 1,44$ siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El valor del ángulo de fase en el estudio de la población total por sexos muestra que en mujeres es de $7,75^{\circ} \pm 1,71$, siendo inferior en los hombres $6,60^{\circ} \pm 1,44$, diferencia también estadísticamente significativa. En el estudio por edad se comprueba un ángulo de fase para menores de 44 años de $7,46^{\circ} \pm 1,46$ y de $6,99^{\circ} \pm 1,58$ en el grupo de mayor edad ($p=0,77$).

En pacientes del grupo A con NAS score ≥ 5 el ángulo de fase es $7,6^{\circ} \pm 1,44$, mientras que en el grupo B con NAS score ≥ 5 el ángulo de fase es de $6,78^{\circ} \pm 1,09$, esta diferencia es estadísticamente significativa.

Las diferencias que encontramos en la muestra de nuestro estudio por sexo y edad coinciden con recientes trabajos publicados en la literatura. El grupo de Barbosa-Silva y cols. estudió el ángulo de fase según edad, sexo, raza, IMC y porcentaje de grasa en 1967 adultos americanos de entre 18 y 94 años [\(228\)](#). Por otra parte el grupo de Bosy y cols. estableció valores de referencia de ángulo de fase en función del sexo, la edad y el IMC en una

población alemana sana de 214.732 adultos (229). En ambos estudios se observó que el ángulo de fase fue mayor en hombres que en mujeres, y que disminuía con la edad. Kyle y cols. en Suiza encontraron que los valores de ángulo de fase en comparación con la población americana fueron 10,5% más bajos en los hombres y 7,7% en las mujeres (230). En la población alemana el promedio de ángulo de fase fue 7,5% y 12,5% más bajo en mujeres y 8,4% y 16,0% más bajo en hombres cuando se compararon con la población suiza y americana respectivamente, ajustados por sexo, edad e IMC (229). Se sugiere así la posibilidad de que el ángulo de fase, como otras medidas antropométricas, ha de tener medidas de referencia que deben ser específicas para cada población, aunque deberían tenerse en cuenta los posibles sesgos derivados del uso de dos impedanciómetros diferentes y en poblaciones con condiciones no ideales para este método de estudio.

En teoría, el aumento del agua extracelular podría aumentar los cambios en el desplazamiento de la corriente eléctrica, lo que supondría una disminución de la resistencia y la reactancia para una frecuencia dada. Así observamos que en nuestra población el agua extracelular del grupo B es de $22,79 \pm 4,91$ L mientras que en el grupo A es de $16,91 \pm 3,17$ L. El aumento de la grasa subcutánea y abdominal, así como de la grasa intersticial en el músculo, podrían reducir la pared celular y la permeabilidad tisular, produciendo un aumento de la resistencia y la reactancia. Los cambios en la resistencia y la reactancia, y el consecuente ángulo de fase, son el resultado de la combinación de estos factores. La asociación inversa que encontramos entre el ángulo de fase y la masa grasa reflejaría por tanto los cambios en la distribución del agua corporal asociados con el aumento de adiposidad.

Existe poca literatura sobre el ángulo de fase en pacientes con obesidad. Guida y cols estudiaron los cambios en composición corporal en hemodiálisis en pacientes con sobrepeso y obesidad, comparándolo con un grupo control, y describieron las diferencias en el ángulo de fase, masa libre de grasa y masa grasa entre ambos grupos. Observaron que el ángulo de fase fue similar en los

pacientes con normopeso en hemodiálisis y en grupo control ($6,2^{\circ} \pm 0,9$ y $6,3^{\circ} \pm 0,8$), disminuyó en los pacientes con sobrepeso y obesidad en hemodiálisis ($5,3^{\circ} \pm 1$ y $5,2^{\circ} \pm 0,6$ respectivamente; $p < 0,05$ vs. normopeso en hemodiálisis), mientras que se mantuvo estable en los pacientes con sobrepeso y obesidad del grupo control ($6,1^{\circ} \pm 0,8$ y $5,9^{\circ} \pm 0,5$; $p < 0,05$ vs. respectivos en hemodiálisis). La disminución del ángulo de fase en sobrepeso y obesidad en hemodiálisis fue paralela a una reducción del porcentaje de masa libre de grasa, sin cambios en el valor absoluto de masa libre de grasa a expensas de un mayor aumento de la masa grasa [\(231\)](#). Por el contrario, en el grupo control en los sujetos con sobrepeso y obesidad aumentaron los valores absolutos tanto de masa grasa como de masa libre de grasa [\(232, 233\)](#).

Si comparamos nuestros resultados con los aportados en el estudio de Bosy y cols. observamos que para el rango de pacientes, definido por este autor, que corresponde a la media de edad del grupo A (44 años aproximadamente) y dentro del rango de BMI entre 30 y 35 kg/m² el ángulo de fase en mujeres es de $6,17 \pm 0,69^{\circ}$ y en hombres de $6,75 \pm 0,68$. Nuestros datos aunque no han sido analizados los diferentes grupos por sexo, son ligeramente superiores a los aportados por este autor. Quizá la esteatosis hepática pueda contribuir a estos hallazgos [\(229\)](#).

Creemos importante comentar, que son las mujeres las que presentan significativamente menos masa libre de grasa y menos masa muscular (Tabla 59), lo que podría contribuir a explicar las diferencias previamente descritas.

Se ha estudiado la asociación del ángulo de fase y la adipocitoquinas en pacientes con mujeres obesas, el estudio de De Luis y cols. llega a la conclusión de que las mujeres con menor percentil de ángulo de fase tienen mayor IMC con mayores niveles de glucosa, IL-6, leptina y HOMA-IR. Incluso se propone que un tercil bajo de ángulo de fase podría suponer un factor de riesgo cardiovascular [\(234\)](#).

No se ha encontrado literatura sobre la relación del ángulo de fase con pacientes con EHNA. En nuestro estudio se observa que el ángulo de fase en el grupo A con NAS score ≥ 5 es mayor que en el B con este mismo NAS score con una $p=0,02$, diferencia que muy posiblemente sea debida a la diferencia de peso existente entre ambos grupos. El resto de parámetros valorados en la impedanciometría muestran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con NAS score ≥ 5 , excepto en el agua intracelular.

III. Comparar los factores de riesgo cardiovascular de una muestra de pacientes obesos mórbidos con indicación de cirugía bariátrica versus grupo de pacientes estudio por elevación de transaminasas y sospecha de esteatohepatitis no alcohólica.

El síndrome metabólico es un desorden del metabolismo que ha aparecido con el aumento de la prevalencia de obesidad. El aumento de adiposidad presente en la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes, dislipemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular, todo ello englobado dentro del llamado síndrome metabólico. Este se define por una constelación de factores bioquímicos, clínicos y metabólicos interconectados entre sí, que directamente aumentan el riesgo cardiovascular y de mortalidad. La resistencia a la insulina, obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, disfunción endotelial, estado de hipercoagulabilidad y proinflamación son diversos factores que condicionan el síndrome [\(235\)](#).

Los criterios de consenso de 2009 comprenden estos factores [\(43\)](#):

- Circunferencia de cintura elevada.

En la sociedad Europea se ha admitido 102 cm en hombres y 88 cm de perímetro en mujeres.

- Triglicéridos \geq 150 mg/dl.
- HDL-colesterol $<$ 40 mg/dl en hombres y $<$ 50 mg/dl en mujeres.
- Tensión arterial \geq 130/85 mmHg.
- Glucosa plasmática en ayunas \geq 100 mg/dl.

Si evaluamos al grupo A en su conjunto observamos que el 49,3% cumple tres o más criterios de síndrome metabólico. Nuestros datos son más bajos que los presentados por otros autores como Ryan y cols. que

encontraron criterios de síndrome metabólico en el 65% de pacientes con EHNA [\(236\)](#), y los del grupo de Araya y cols. en cuyo estudio más de 90% de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica presentaron criterios diagnósticos de síndrome metabólico [\(237\)](#). Algunos autores han llegado a plantear que la esteatosis hepática no alcohólica sería la manifestación hepática del síndrome metabólico y que podría preceder en años a la aparición de la diabetes [\(238, 239\)](#).

La prevalencia del síndrome metabólico ha ido aumentando en los últimos años. En España en el estudio DARIOS encuentran una prevalencia del 30% . En otro más reciente, en la población del estudio di@bet.es, encuentran una prevalencia del síndrome metabólico del 34% en varones y 33,9% en mujeres utilizando los criterios del ATP-III, y del 40,19% en varones y 37,4% en mujeres utilizando los criterios de la IDF. Y empleando puntos de corte de circunferencia de cintura estandarizados en población española encuentran una prevalencia del 38% en varones y 29% en mujeres [\(240\)](#). En otro artículo reciente en el que se recogen datos de 10 estudios en población europea, encuentran una prevalencia de síndrome metabólico en sujetos con obesidad que varía del 24 al 65% en mujeres, y del 43 al 78% en varones [\(241\)](#).

En nuestro estudio observamos que el 48% de los hombres presentan síndrome metabólico y el 57,8 % de las mujeres. Datos más altos que los aportados por los estudios anteriormente mencionados, seguramente en esto influya la selección de nuestros pacientes. De hecho, nuestros datos se asemejan más a los aportados por van Vliet-Ostaptchouk y cols. en su estudio sobre síndrome metabólico en pacientes con obesidad [\(241\)](#).

Si analizamos el síndrome metabólico existente entre los pacientes de ambos grupos con NAS score \geq 5 observamos que solo el 47,6% de los pacientes del grupo A con NAS score \geq 5 tienen síndrome metabólico mientras que el 84,8% de los pacientes del grupo B con NAS score \geq 5 presentan este síndrome.

Al analizar los factores de riesgo cardiovascular del grupo A con NAS score ≥ 5 se observa que el 71,4% de este grupo tiene hipertensión sistólica y el 66,7% padece hipertensión diastólica según criterios e síndrome metabólico. Solo el 30% del grupo tiene disminución de los niveles de HDL (Tablas 62 y 63). Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos en el HDL y en el sumatorio de criterios de síndrome metabólico así como en el perímetro de cintura. Tanto la glucemia como la insulina son similares en los dos grupos con NAS score ≥ 5 .

Las necesidades de insulina vienen proporcionadas en su totalidad por la secreción pancreática, pero en los diabéticos, en los pacientes con síndrome metabólico o con resistencia insulínica, las necesidades de insulina dependerán de la capacidad del páncreas para segregar insulina (incluso siendo estimulado por algunos antidiabéticos orales) y de la capacidad de la insulina para metabolizar la glucosa también llamada sensibilidad a la insulina.

La resistencia a la insulina se considera, en la actualidad uno de los factores patogénicos principales para que se desarrollen las lesiones de depósito de grasa a nivel hepático [\(242\)](#). Pero además, se ha comprobado que la resistencia a la insulina se correlaciona con un incremento en el riesgo de muerte debido a insuficiencia hepática y con trasplantes de hígado, así como con factores que muestran el déficit de función hepática como el alargamiento de tiempo de protrombina y el descenso de plaquetas [\(243\)](#).

Bazick y cols. proponen en un estudio con 346 pacientes diabéticos con EGHNA diagnosticados mediante biopsia, un modelo clínico de probabilidad de presentar fibrosis avanzada en el que, entre otras variables, se incluye la hipertensión arterial. El resto de variables son la edad, raza hispana, índice altura/cadera, índice GOT/GPT, fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina elevada de forma aislada, bilirrubina total y directa, globulina, albúmina, insulinemia, hematocrito, INR (International normalized ratio), y el recuento plaquetar. La

especificidad, sensibilidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo fueron respectivamente 90,0%, 57%, 75,1% y 80,2%, y con este modelo lograron clasificar adecuadamente al 77% de los pacientes que presentaban fibrosis avanzada en la biopsia hepática [\(244\)](#).

Existen varios modelos para calcular la insulinoresistencia de un individuo como son el índice cuantitativo de la sensibilidad a la insulina,(QUICKI), índice de sensibilidad a la insulina (ISI),prueba de la insulina en ayunas,clamp hiperinsulinámico-euglucémico y otros, pero quizá el método más empleado en investigación clínica sea el Homeostatic model assesment (HOMA)

En estudios epidemiológicos se ha empleado una medición indirecta basada en la concentración plasmática de insulina en situación basal o a las dos horas de la sobrecarga oral con 75 g de glucosa, o el índice HOMA-IR, basado en los valores de insulina y glucosa, propuesto en 1985 por Matthews y cols.[\(243\)](#) como una alternativa barata para la medición de la resistencia a la insulina. Este índice ha sido ampliamente utilizado y validado por Bonora y cols.[\(245\)](#).

Para el análisis de los datos sobre el HOMA nos basamos en los recogidos por otros estudios. Motta y cols. analizaron en Italia una muestra de 1.549 adultos mayores con glucemia <100 mg/dl y establecieron 2,7 como valor de referencia para HOMA-IR, correspondiente al percentil 75 de la distribución.

En nuestro estudio encontramos que la diferencia HOMA-IR en pacientes del grupo A frente al del grupo es estadísticamente significativa. En el grupo A con NAS score \geq 5 el HOMA-IR medio asciende a 5,23 \pm 2,98, mientras que en el grupo B con NAS score \geq 5 el HOMA-IR medio es de 3,71 \pm 2,47, siendo esta diferencia también estadísticamente significativa. Mientras que en el grupo B el HOMA se mantiene estable independientemente

del NAS score, en el grupo A, a medida que aumenta el NAS score se incrementa también el HOMA-IR.

El HOMA-B medio del grupo A es de $125,49 \pm 62,97$ frente al $145,69 \pm 130,47$ del grupo B ($p=0,19$). La media de HOMA-IR en nuestros grupos A y B son superiores a las publicadas en la bibliografía hasta llegar a ser casi el doble. No hemos encontrado bibliografía que compare dos grupos similares a los nuestros. En el análisis del HOMA-B del grupo A con $\text{NAS score} \geq 5$ frente al del grupo B con mismo NAS score no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Las muestras de los grupos A y B cuentan con un valor de resistencia a la insulina que casi dobla los parámetros establecido por los estudios anteriormente descritos.

Al generar la gráfica para la interpretación de los datos del HOMA-IR y del HOMA-B (Figura 30), se observa que aunque no existen diferencias significativas entre ambos grupos en el sector que cuenta con más porcentaje de individuos, que es el sector tres. En este sector se observa normoglucemia pero con una insulino secreción mayor de la necesaria en muchos puntos de este sector, por lo que podría tratarse de un inicio de insulinoresistencia, y sería aconsejable evaluar periódicamente a los pacientes a lo largo de los años. El 42,1% de los individuos del grupo A y el 40,23% de los del grupo B ya presentan insulinoresistencia (Tabla 59). Es decir, casi la mitad de la población estudiada presenta un estado de prediabetes o diabetes.

Dentro del sector 4 encontramos al 16,66% de los pacientes del grupo A y el 21,83 % de los del grupo B. En estos pacientes el HOMA -IR es normal pero ello obedece a un % B menor al necesario para mantener la euglucemia, es decir que hay un déficit B-secretor y por tanto una hiperglucemia. Este sector se podría subdividir en subzonas de acuerdo al grado de hiperglucemia y a la reserva insulínica del paciente.

Por otra parte, se observa cómo el HOMA-IR, representativo de la resistencia a la insulina, se relaciona en varios trabajos con la presencia de esteatohepatitis no alcohólica [\(215, 246\)](#). Observamos en nuestros datos que el HOMA-IR en el grupo A es mayor que en el grupo B, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla 51). Al analizar este mismo factor en el grupo A con NAS score \geq 5 vs grupo B con NAS score \geq 5, observamos que estas diferencias son aún mayores, siendo también estadísticamente significativas.

IV. Comparar los valores de adipocitoquinas de una muestra de pacientes con indicación de cirugía bariátrica versus grupo de pacientes estudio por elevación de transaminasas y sospecha de esteatohepatitis no alcohólica.

El tejido adiposo, como órgano endocrino, participa en el balance energético. El tejido adiposo, en respuesta al tejido periférico y a las señales centrales del cerebro, secreta varias quimioquinas. Estas adipocitoquinas se caracterizan por un espectro de efectos locales, periféricos y centrales, éstas activan a los macrófagos, que liberan a su vez citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La obesidad, que se asocia a menudo con la resistencia insulínica, conlleva un estado inflamatorio de bajo grado en el que el tejido adiposo y sus hormonas tienen un papel central [\(247\)](#).

Aunque con los datos publicados en la literatura no se pueden obtener conclusiones relevantes, a partir de los datos analizados se podría decir que la adiponectina y la ghrelina son adipocitoquinas que atenuan la resistencia insulínica, mientras que otras como la leptina, IL-6 y TNF- α son citoquinas que incrementan la resistencia a la insulina y por tanto también el desarrollo de EHGNA y EHNA [\(247\)](#). El papel de la resistencia está discutido.

Se ha planteado la hipótesis de que las adipocitoquinas pueden tener un papel bidireccional en la resistencia insulínica y en el EHGNA. La mayoría de las alteraciones de las adipocitoquinas son en un inicio compensadoras, pero pueden producir un efecto perjudicial.

Adiponectina

La adiponectina es una adipocitoquina que se encuentra en el plasma sérico humano en una concentración de entre 3 y 30 $\mu\text{g/ml}$ [\(248\)](#). Está inversamente relacionada con el acúmulo de grasa, especialmente el acúmulo visceral [\(103, 248\)](#). Los niveles séricos de adiponectina están inversamente relacionados con múltiples trastornos metabólicos como la obesidad y otras enfermedades relacionadas con ésta [\(249\)](#).

En el grupo A la media de adiponectina sérica es de $20,08 \pm 24,13 \mu\text{g/ml}$, mientras que en el grupo B es de $5,61 \pm 3,23 \mu\text{g/ml}$ ($p=0,001$), dentro de los rangos de normalidad de acuerdo a lo expuesto por diferentes autores [\(103, 248, 249\)](#).

Según el estudio de Lemoine y cols. en el año 2006 la expresión de adiponectina disminuye en un 20% y un 40% durante el desarrollo de hígado graso no alcohólico, desde la simple esteatosis a EHNA y en comparación con los controles sanos, los niveles de adiponectina son más bajos en más de un 50% en los pacientes con EHNA. En este estudio se concluye que existe una relación directa entre hipoadiponectinemia y EHNA, independiente de la resistencia a la insulina [\(210\)](#). Se ha demostrado en sujetos sanos una asociación negativa entre los niveles séricos de los niveles de adiponectina y de enzimas hepáticas [\(250\)](#).

Por otro lado investigaciones epidemiológicas en diversos grupos étnicos han identificado el nivel bajo de adiponectina como un factor de riesgo independiente para hígado graso. El desarrollo de insulinoresistencia y la hiperlipidemia provoca el acúmulo de grasa en el hígado [\(251, 252\)](#), se espera que la hipoadiponectinemia pueda estar relacionada con el desarrollo de esteatosis hepática [\(253\)](#).

En el estudio con un número y características similares a las de nuestro grupo B muestran datos de adiponectinas similares a los nuestros. En el grupo de los hombres (n=12) la adiponectina sérica fue de $13,33 \pm 9,02$ $\mu\text{g/ml}$ y en el de mujeres (n=53) de $47 \pm 10,84$ $\mu\text{g/ml}$ [\(254\)](#).

También observamos que en nuestro grupo de obesos estudiado, la adiponectina es significativamente inferior que en el grupo A por lo según nuestros datos tendría más peso la obesidad en la hipoadiponectinemia que la propia esteatosis hepática.

Si analizamos los pacientes del grupo A con NAS score ≥ 5 obtenemos que la media de adiponectina sérica es de $21,71 \pm 26,75$ $\mu\text{g/ml}$. Observamos que en este grupo, al analizar solo los datos de los pacientes con NAS score ≥ 5 la adiponectina se mantiene en parámetros similares respecto al grupo total (grupo A). El grupo de Lemoine y cols. no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos que estudia: pacientes con NASH, pacientes con esteatosis hepática y el grupo control [\(210\)](#).

En el análisis del grupo B con NAS score ≥ 5 obtenemos unos niveles de $4,97 \pm 3,07$ $\mu\text{g/ml}$, inferiores a los del grupo B sin estratificar. Existe una diferencia significativa entre la adiponectina observada en el grupo A con NAS score ≥ 5 y la del grupo B con NAS score ≥ 5 , también este factor de protección hepática se encuentra más disminuido en individuos obesos que en individuos con EGHNA. Como se advierte en el estudio REFERENCE los pacientes con adiponectina $\leq 4,5$ $\mu\text{g/ml}$ se asocia con un riesgo de sufrir un primer episodio cardiovascular [\(104\)](#). La adiponectina de los pacientes del grupo B están próximos a este valor, incluso los del grupo B con NAS score ≥ 5 son más cercanos incluso al valor aportado por el estudio REFERENCE [\(104\)](#). Se debería mantener un seguimiento estrecho de estos pacientes por el alto riesgo cardiovascular que presentan.

Leptina

Se ha propuesto la elevación de los niveles de leptina conforme aumenta la masa grasa como un mecanismo compensatorio para limitar la expansión de la masa grasa y preservar la sensibilidad a la insulina, ejerciendo de este modo un efecto anti-esteatosis sobre el hígado. Sin embargo, un fracaso de la leptina para compensar un aumento de la resistencia insulínica y de la esteatosis más allá de cierto límite, puede dar lugar en última instancia a efectos nocivos de la leptina, al actuar como proinflamatoria y profibrinogénica, así como al desarrollo de resistencia a la leptina [\(107\)](#).

En nuestro estudio encontramos que la leptina en mujeres es superior a la de los hombres aunque no existe una diferencia significativa, como la encontrada por otros autores [\(254, 255\)](#). Comparando el grupo A con el B observamos una diferencia significativa entre los valores de ambos grupos ($30,88 \pm 29,65$ ng/dl vs $59,53 \pm 46,36$ ng/dl, $p < 0,001$).

En el grupo A con NAS score ≥ 5 los niveles medios de leptina son de $43,98 \pm 39,87$ ng/dl mientras que en el grupo B son de $62,69 \pm 59,23$ ng/dl ($p = 0,23$). A medida que aumenta el corte para el NAS score aumentan los niveles de esta adipocitoquina en ambos grupos. En el grupo A con NAS score ≥ 5 existen niveles más bajos de leptina pese a que el IMC medio es significativamente menor que en el grupo B con el mismo score.

En el estudio de De Luis y cols. se muestra una correlación positiva entre el IMC y la leptina [\(254\)](#). En el metaanálisis realizado por el grupo de Polyzos y cols. se propone la comparación entre diferentes grupos del espectro del hígado graso y grupos control. El análisis de metaregresión demuestra que el IMC está inversamente relacionado con los niveles de leptina y concluyen que niveles más altos de leptina circulante se asocian con una mayor severidad de hígado graso no alcohólico [\(256\)](#). Por el contrario otros estudios como el de Pagano y cols. encuentran que la leptina está elevada solo en grupos con

obesidad y no en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica [\(257\)](#). Con nuestros datos encontramos que la selección de los pacientes del grupo A con NAS score ≥ 5 tiene niveles de leptina superiores que en el grupo A en conjunto y lo mismo sucede con los pacientes del grupo B con NAS score ≥ 5 y el grupo B en conjunto, como también muestra el estudio de Polyzos y cols. [\(256\)](#).

Sin embargo hay estudios que han relacionado la obesidad con un estado de resistencia a la leptina más que a una deficiencia de ésta y por lo tanto un aumento de sus niveles [\(160\)](#). Podría ser la causa del aumento del mayor nivel de leptina sérica en pacientes del grupo B con respecto a pacientes del grupo A.

Resistina

Esta proteína derivada de la grasa podría tener un papel fisiopatológico en el desarrollo de la resistencia a la insulina. La sobreexpresión de resistina en un modelo de ratones condujo a intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y a un deterioro en la supresión en los niveles de ácidos grasos libres [\(258\)](#). Además la administración de oligonucleótidos contra el RNAm de la resistina, revirtió completamente la marcada elevación de los niveles de resistina y la severa resistencia a la insulina que se desarrolló en ratones alimentados con dietas de elevada cantidad de grasas [\(259\)](#).

En pacientes con disfunción hepática se ha demostrado que niveles elevados de resistina contribuyen a la aparición de la resistencia insulínica [\(260\)](#). Existen publicaciones en las que se describen niveles de resistina mayores en grupos con esteatosis hepática no alcohólica y en obesos que en grupos control [\(257\)](#). En otros estudios se ha descrito la hiporesistinemia asociada a la esteatosis hepática no asociada al alcohol [\(261\)](#), mientras que otros describen niveles similares de resistina sérica en los diferentes estadios de afectación hepática de la esteatosis [\(262\)](#).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de mujeres y el de varones, ni al comparar la resistina por mediana de edad.

En el grupo A encontramos niveles de resistina sérica significativamente menores que en el grupo B ($3,42 \pm 1,90$ ng/ml vs $10,56 \pm 8,95$ ng/ml $p < 0,001$). Este mismo efecto se observa comparando el grupo A con NAS score ≥ 5 ($3,42 \pm 2,14$ ng/ml) frente al grupo B con NAS score ≥ 5 ($8,82 \pm 6,82$ ng/ml) , siendo esta diferencia estadísticamente significativa también. Por lo que comparando ambos grupos, que tienen un nivel similar de afección hepática, parece que el factor obesidad eleva la resistinemia de forma significativa, factor que ya se insinúa en el estudio de Pagano y cols, donde se describe un incremento en la resistina sérica en pacientes con EHGNA y en pacientes obesos [\(257\)](#).



VI. CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

I. No existen diferencias significativas en los grados de esteatosis, balonización celular, inflamación lobulillar y fibrosis hepática entre pacientes con indicación de cirugía bariátrica versus grupo de pacientes en estudio por EGHNA. No existen diferencias significativas en los grados de esteatosis, balonización celular, inflamación lobulillar y fibrosis hepática entre pacientes con indicación de cirugía bariátrica con NAS score \geq 5 versus grupo de pacientes en estudio por EGHNA y NAS score \geq 5.

II. Existen diferencias significativas en la resistencia, reactancia, ángulo de fase, agua corporal total, agua extracelular, masa libre de grasa y masa muscular entre pacientes obesos con indicación de cirugía bariátrica y pacientes con EGHNA, y entre pacientes de ambos grupos con NAS score \geq 5.

El ángulo de fase en pacientes con indicación de cirugía bariátrica es significativamente menor que en el de pacientes con EGHNA. No se observan diferencias significativas en la glucemia, insulinemia ni en la funcionalidad de las células beta (HOMA-B) entre ambos grupos. Pero sí en la insulinorresistencia valorada por el HOMA-IR, siendo superior en el grupo de candidatos a cirugía. El ángulo de fase también es significativamente mayor entre los pacientes del grupo A con NAS score \geq 5.

III. Los pacientes con criterios de obesidad mórbida presentan niveles más bajos de HDL-colesterol. La suma de factores de riesgo cardiovascular es significativamente mayor en el grupo de pacientes obesos con criterios de cirugía bariátrica. También es significativamente mayor en el grupo B con NAS score ≥ 5 .

IV. El grupo de pacientes con EGHNA tiene niveles séricos de adiponectina significativamente mayores que el grupo de individuos con obesidad mórbida y criterio quirúrgico por este motivo. Por el contrario los pacientes con obesidad mórbida y criterios quirúrgicos tienen niveles de resistina y leptina sérica significativamente mayores. En el grupo de pacientes con EGHNA y NAS score ≥ 5 observamos niveles significativamente mayores de adiponectina sérica que en el grupo B con mismo NAS score. La resistina sérica es significativamente mayor en el grupo B con NAS score ≥ 5 .

VII. BIBLIOGRAFÍA



1. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Majem LS, Barba LR, Izquierdo JQ, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin.* 2003;120(16):608-12.
2. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization; 2000.
3. Salas-Salvadó J, Rubio M, Barbany M, Moreno B, Grupo colaborativo de la SEEDO 2007. Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin.* 2007;128(5):184-96.
4. WHO. Report of a Who expert Committee. Geneva. WHO;1995. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. (Who Technical Report Series 854).
5. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr.* 2012;10(1):22.
6. Rennie K, Jebb SA. Prevalence of obesity in Great Britain. *Obes Rev.* 2005;6(1):11-12.
7. Roth J, Qiang X, Marbán SL, Redelt H, Lowell BC. The obesity pandemic: where have we been and where are we going? *Obes Res.* 2004;12:88S–101.
8. Connor Gorber S, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obes Rev* 2007;8:307–26.

-
9. Ezzati M, Martin H, Skjold S, Vander Hoon S, Murray C.J. Trends in national and state-level obesity in the USA after correction for self-report bias: Analysis of health surveys. *J. R. Soc. Med.* 2006;99:250–257.
 10. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA.* 2014;311(8):806–814.
 11. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2224–2260.
 12. 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;6736:1–16.
 13. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA.* 2002;288:1723-1727.
 14. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA.* 1999;282:1530-1538.
 15. Katzmarzyk PT. The canadian obesity epidemic, 1985–1998. *CMAJ.* 2002;166(8):1039-40.
 16. Varo JJ, Martínez-González MA, Martínez JA. Prevalencia de obesidad en Europa. *Anales Sist San Navar [Internet].* 2009. [Acceso 20 Mayo 2015]; 25(1):103-8 Disponible en: <http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/5492>

17. Observatorio S. Informe anual del sistema nacional de salud 2012. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2015.
18. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, Yang SJ, Zakeri I, Berenson GS. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:48-57.
19. Smith DE, Lewis CE, Caveny JL, Perkins L.L Burke G.L, Bild D.E. Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *JAMA*1994;271:1747-51.
20. Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 895–901.
21. Barlow SE. Expert committee and treatment of child and adolescent overweight and obesity: expert committee recommendations regarding the prevention, assessment. *Pediatrics*. 2007;120:S164–92.
22. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood D, Moody M, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378(9793):804-814
23. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006;64:S27-S47.
24. Serra Majem L, Barba LS, Bartrina JA, Rodrigo CP, Santana PS. Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998–2000). En: Majem LS, Bartrina JA editores. *Obesidad infantil y juvenil: Estudio enKid (Child and Adolescent Obesity: the Enkid Study)*. Barcelona: Masson; 2001; 81–108.

-
25. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320: 1240–1243.
26. Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem LI, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al y Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. Resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin*. 2003; 120: 608-12.
27. Maher CA, Mire E, Harrington DM, Staiano AE, Katzmarzyk PT. The independent and combined associations of physical activity and sedentary behavior with obesity in adults: NHANES 2003-06. *Obesity*. 2013;21:730-737.
28. Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rimm EB: Physical activity and TV watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med*. 2001;161:1542–1548.
29. OMS. Estrategia Global Sobre Dieta, Actividad física y Salud, Ginebra:OMS; 2004
30. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71-82.
31. Gu D, He J, Duan X, Reynolds K, Wu X, Chen J, et al. Body weight and mortality among men and women in China. *JAMA*. 2006;295(7):776-783.
32. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ et al. Body mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2211–2219.

33. Withlick G, Lewington S, Sherliker P et al. Prospective Studies Collaboration. Body mass index and cause specific mortality in 900.000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-96.
34. Martínez Gonzalez M.A SGM, Carlos Chillerón S. *Compendio de salud pública*. 2 ed: Ulzama; 2011.
35. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo: Una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial. Ginebra: OMS; 2013.
36. Mostaza JM, Gomez MV, Gallardo F, Salazar ML, Martín –Jadraque R, Plaza-Celemín L, et al. Cholesterol reduction improves myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):76-82.
37. Escosa L. “Placa de ateroma: fisiopatología y prevención de la enfermedad coronaria”. Madrid. Grupo 2, Comunicación médica, 2006
38. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Stokes J. 3rd, Kagan A, Gordon T. Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years follow up experience in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health*. 1959;49:1349-56.
39. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health*. 1957;47:4-24.
40. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:369–381.

-
41. Pineda CA. Síndrome metabólico: definición , historia, criterios. Colombia médica.2008;39:96-106.
42. Alberti KGMM, Zimmet Pf. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabetic medicine. 1998;15(7):539-53.
43. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federatio 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
44. García-fuentes E, Garrido-Sánchez I, Tinahones F. Homeostatic model assessment (homa). Aplicaciones prácticas. Ario. 2008;24(4):291
45. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, Leon M, Casanovas JA, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in the Spanish Working Population: MESYAS Registry. Rev EsCardiol(Eng Ed). 2005;58(7):797-806.
46. Esunge PM. From blood presure to hypertension: The history of research. JR Soc Med. 1991;84:621.
47. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. Hipertensión.2005;22.Sipl 2:3-8.
48. ESH/ESC 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hipertens. 2003;21:1011-53.

49. Falkner B, Daniels SR. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension*. 2004;44:387-388.
50. Ruiz Pons M, Mérida M, Santana Vega C, García Nieto V, Valenzuela Padilla C. Hipertensión arterial y obesidad. *BSCP Can Ped*. 2005; (29);2:140
51. EHS/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31:1925-1938
52. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G. et al. European society of Hypertension ;European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) Blos Press. 2007;16:135-232.
53. Chockalingam, A. Campbell NR, Fodor JG. Worldwide epidemic of hypertension. *Can J. Cardiol*. 2006;22:553-555.
54. Alwan A. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010 Resumen de orientación. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011.
55. Medrano MJ, Pastor –Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damián J , Álvarez R, et al. Coronary disease risk attributable to cardiovascular risk factors in the Spanish population. *Rev Esp. Cardiol*. 2007;60:1250-1256.

-
56. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*.1999; 103:1175-82.
57. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard I, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children.*J Pediatr*. 2002;140(6):660-6.
58. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Translational Research*. 2014;164:345-56.
59. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*. 1978;240(15):1607–10.
60. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ, Jr, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study *Ann. Intern Med*. 1967;67(1):48–59.
61. National Institute of Health, Lung and Blood Institute Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults, the evidence report. *Obes Res*. 1998;6:51–209.
62. Satterfield S, Cutler JA, Langford HG, Applegate WB, BorhaniN.O, Brittain E, Cohen J.D, et al. Trials of hypertension prevention. Phase I design. *Ann Epidemiol*. 1991;1:455–471.
63. Dyer A, Elliot P.The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens*. 1989;3(5):299-308.

64. Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull.* 1994;50(2):272–298.
65. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Br Med J.* 2009;338:b1665.
66. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hum Hypertens* 2009;27:923-3.
67. National High Blood Pressure Education Program, author. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 2004. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US)
68. American Diabetes Association . Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37:S14–80.
69. Arteagoitia JM, Larrañaga MI, Rodríguez JL, Fernández I, Piniés JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known Type II diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. *Diabetologia.* 2003;46:899–909.
70. Vázquez García JA. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Plan de calidad para el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Centro de Publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. p. 13-28.

-
71. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin*. 2007;129(9):352–355.
72. Freedman DS, Srinivasan GL, Burke CL, Shear CL, Smoak CG, Harsha DW, et al. Relation of body fat distribution to hyperinsulinemia in children and adolescents. The Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 1987;46:403–410.
73. Awa WL, Fach E, Krakow D, Welp R, Kunder J, Voll A, et al. DPV Initiative; German BMBF Competence Networks Diabetes mellitus and Obesity. Type 2 diabetes from pediatric to geriatric age: analysis of gender and obesity among 120,183 patients from the German/Austrian DPV database. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:245–54.
74. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. : Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001, 345: 790–797.
75. Wannamethee SG, Shaper AG Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1266–72.
76. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:555–63.
77. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roque IFM, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008;3.

78. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343–50.
79. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393–403.
80. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3:153–65.
81. Velasco J.A, Cosín J, Maroto J.M, Muñiz J, Casanovas J.A, Plaza I, Abadal L.T. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1095–1120.
82. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol.* 1996. June; 77(14): 1179–1184.
83. Hokanson J. E., Austin M. A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3(2):213–219.
84. . Rodriguez-Artalejo F, Banegas J.R, Graciani M.A, Hernández-Vecino R., Rey-Calero J. Food and nutrient consumption in Spain in the period 1940–1988. Analysis of its consistency with the Mediterranean diet. *Med Clin. (Barc)* 1996;106:161–168.

85. Rodríguez-Artalejo F, Graciani MA, Banegas JR, Martín-Moreno JM, Sabate J, Rey CJ. [Food and nutrient consumption in Spain in 1940-1988 (and II). Comparative study of the main sources of information on food consumption] *Med Clin (Barc)* 1996;107:446–452.

86. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Seguí-Gómez M, Forga L, Alfredo Martínez J, Ángel Martínez-González M. Tendencias de la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en España (1997–2003). *Med Clin.* 2007;129:405–8.

87. Roberts CK, Katiraie M, Croymans DM, Yang OO, Kelesidis T. Untrained young men have dysfunctional HDL compared with strength-trained men irrespective of body weight status. *J Appl Physiol.*1985; 115: 1043–1049.

88. Castelli WP. Cardiovascular disease and multifactorial risk: challenge of the 1980s. *Am Heart J.* 1983;106:1191–1200.

89. Steinberg D. Lipoprotein and atherosclerosis. A look back and look ahead. *Arteriosclerosis.* 1983;3(4):283–301.

90. Consulta Mixta OMS/FAO de Expertos en Régimen Alimentario, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas: informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes técnicos; 2003 [citado 14 de julio de 2011]. 152 p. Report N°: 916. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int>

91. Look ARG, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals

with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30:1374–1383.

92. US Preventive Services Task Force (USPSTF). Preventive Services. 2008;

<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspsttopics.htm> [21 de Octubre de 2014].

93. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100(13):1481–1492.

94. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA*. 2001;285:2486–97.

95. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011: Warning About the Dangers of Tobacco. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 2011.

96. Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011. January 8;377(9760):139–46.

97. Burns D. Nicotine Addiction. In: AS Fauci EB, DL Kasper , et al editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine Textbook*. 17^a ed. N. York: McGraw-Hill; 2008.

-
98. Basterra-Gortari FJ, Forga L, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martinez J, Martinez-Gonzalez M.A. Effect of smoking on body weight: longitudinal analysis of the SUN cohort. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63:20–27.
99. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med.* 1991;324(11):739–745.
100. Klesges RC, Brown K, Pascale RW, Murphy M, Williams E, Cigrang JA. Factors associated with participation, attrition, and outcome in a smoking cessation program at the workplace. *Health Psychology.* 1988;7(6):575.
101. Filozof C, Pinilla F, Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev.* 2004;5(2):95-103.
102. J Vaqué Rafart AAG, J Roselló Urgel. Piédrola Gil, *Medicina Preventiva y Salud Pública* (10ª edición). R Gálvez Vargas ASL, MC Saénz Gonzalez et al, editor. Barcelona: Masson; 2001.p. 945-58 .
103. Barrios V, Gomez-Huelgas R, Rodriguez R, de Pablos-Velasco P. Adiponectin: an emerging cardiovascular risk factor. The reference study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(11):1159–1167.
104. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Osaka CAD Study Group 2003 Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:85–89.
105. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:113–118.

106. Simón, E. A. S. Del Barrio. Leptin and obesity. Departamento Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. 2000. .
107. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: A narrative review. *Metabolism*. 2015;64(1):60–78.
108. Rosenbaum M. and Leibel R.L., Clinical review 107: Role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*.1999; 84(6): 1784–9.
109. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2407.
110. Nogueiras R, González RC, Mendieta H, Lage R, Diéguez C. Resistina: una nueva hormona expresada en el tejido adiposo. *Rev Esp Obes*. 2005; 3 (4):194-211.
111. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307(5708):426–430.
112. Aller R, de Luis DA, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Velasco MC, et al. Influence of visfatin on histopathological changes of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1772–1777.
113. Luis DA, Ballesteros M, Ruiz E, Muñoz C, Penacho A, Iglesias P, et al. Grupo de Nutricion, Sociedad Castellano Leonesa de Endocrinologia, diabetes y nutricion. Visfatin in obese patients, relation with cardiovascular risk factors, a cross sectional study. *Med Clin*. 2011;137:199–203.

-
114. De Luis D.A, Aller R, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Izaola O, De la Fuente B. Serum visfatin concentrations are related to dietary intake in obese patients. *Ann Nutri Metab.* 2010; 57: 265–270.
115. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):3165–3170.
116. Dogru T, Sonmez A., Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 76, 24–29.
117. Li L, Yang G, Li Q, Yang M, Yang H, Li K. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol.* 2006; 114: 544–548.
118. De Luis DA, Izaola O, Conde R, Primo D, Sagrado MG, Aller R. Visfatin levels in female, morbid, nondiabetic obese patients after biliopancreatic diversion surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:195.
119. Haider D.G., Schindler K., Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1578–1581.
120. Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F, Venndrell J, Valera Mora ME, Nanni G, et al. : Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 483–490.

121. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Kopp HP, Schernthaner G. Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery. *Obesity* . 2006;14:1886.
122. Garcia-Fuentes E, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, García-Serrano S, Rivas-Marín J, GallegoPerales JL, et al. Plasma visfatin concentrations in severely obese subjects are increased after intestinal bypass. *Obesity*. 2007;15:2391.
123. Recasens M, Ricart W, Fernández-Real J. Obesidad e inflamación. *Rev Med Univ Navarra*. 2004;48(2):49-54.
124. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell Cristóbal Richart J, Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1334–1339.
125. Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men . *Eur Heart J*. 2001;22:2243–52.
126. Straub RH, Hense HW, Andus T, Schölmerich J, Riegger GA, Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000;85:1340–1344.
127. Martín Duce A, Díez del Val I. Cirugía de la obesidad mórbida. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ed Aran Madrid. 2007.
128. Duce AM, Domingo JA, del Val ID. Cirugía de la obesidad mórbida: Arán Ediciones; 2007.

129. Barbara G. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Rev Med Univ De Navarra. 2004;48(2):63-5.

130. Martín IG, Antón AS. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2002;26(5):117-27.

131. James W, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A, et al. (2010) Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Eng J Med 363: 905–917.

132. Gastrointestinal surgery for severe obesity: Proceedings of a National Institutes of Health Consensus Development Conference. Am J Clin Nutr. 1992;55 (2) suppl:487S–619S

133. Rubio M.A., Martínez C., Vidal O., Larrad A., Salas-Salvadó J., Pujol J., et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. Rev Esp Obes. 2004. pp. 223–249.

134. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, et al. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. Obes Facts. 2013;6(5):449–68.

135. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. Obes Surg. 2013;23:427–436.

136. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004;292:1724–1737.

137. Pories W. J, Swanson M. S, MacDonald K. G, Long S, Morris P, Brown B, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most

effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.*1995;222(3):339–352.

138. Christou NV, Look D, Maclean LD. Weight gain after short- and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg.* 2006;244(5):734–40.

139. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg.* 2015;25(10):1822–32

140. Scopinaro N., Gianetta E., Civalleri D., Bonalumi U., Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: I. An experimental study in dogs. *Br J Surg.* 1979;66(9):613–617.

141. Baltasar A, Bou R, Bengochea M, Serra C, Perez N. Mil operaciones bariátricas. *Cir Esp.* 2006; 79: 349-55.

142. Scopinaro N. Biliopancreatic diversion: mechanisms of action and long-term results. *Obesity Surgery.* 2006;16(6):683–689.

143. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg.* 1998;22:936–46.

144. Navarrete, Aulestia. Cruce duodenal; una visión integral de una derivación biliopancreática en cirugía metabólica. *Nutr Hosp.* 2012; 27: 3-2

145. Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Macchitella Y, Bonavina L. Early impact of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression on 6,587 patients. *Obes Surg.* 2014;24(4):522–8

-
146. Li JF, Lai DD, Ni B, Sun KX. Comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Surg.* 2013;56:E158–E164.
147. Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg.* 2010;252:319–324.
148. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2015; 45:363–377.
149. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Bellido D. Influence of insulin resistance and adipocytokines on elevated serum aminotransferase in obese patients. *Arch Med Res.* 2008;39:110–14.
150. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274–285.
151. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Sauver J, Muto A, Okada T, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology.* 2005; 41(1):64–71.
152. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005; 143(10):722–728.
153. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. *Clin Med.* 2007;7(2):119–124.

154. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol.* 2007;47(2):239–244.
155. Marcos A, Fische RA, Ham JM, Olzinski AT, Shiffman ML, Luketic VA, et al. Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation. *Transplantation.* 2000;69(11):2410–2415.
156. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005–2023.
157. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* 2011;140(1):124-31.
158. Chen Z.W, Chen L.Y, Dai H.L, Chen J.H, Fang L.Z. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2008;9:616–622.
159. Kallwitz E.R, Kumar M, Aggarwal R, Berger R, Layden-Almer J, Gupta N, et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: The impact of triglycerides. *Dig Dis Sci.* 2008;53:1358–1363.
160. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008;49:608–612

-
161. Wagenknecht L.E, Scherzinger A.L, Stamm E.R, Hanley A.J.G, Norris J.M., Chen Y.-D.I, et al. Correlates and heritability of nonalcoholic fatty liver disease in a minority cohort. *Obesity*. 2009;17:1240–1246.
162. Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, Hernaez R, Kim LJ, Palmer CD, et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet*. 2011;7(3):33155
163. Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes. Surg*. 2005;15:1148–1153.
164. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29:113–9.
165. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV, John M, Bandgar T, Joshi SR, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2009;57:205–210.
166. LaBrecque D, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan A, Goh K, et al. WGO Global Guidelines Library c2006–2015. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. Milwaukee, WI: World Gastroenterology Organisation; Jun, 2012. [Accessed November 19, 2015]. Available from: http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_NASH%20and%20NAFLD_Final_long.pdf.
167. Fromenty B, Robin M. A, Igoudjil A, Mansouri A, Pessayre D. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab* 30, 121–138 (2004).

168. Luis Dd. Enfermedad hepática por depósito graso. En: Miguel Angel Rubio Herrera MDBP, Andrés Sánchez Pernaute, Antonio José Torres García, editor. Manual de obesidad mórbida. 2 ed: Panamericana; 2015.
169. Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, Dobbins RL, Garg A, Burns DK, McGarry JD, Stein DT. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo. *Am J Physiol.* 1999;276:E977–989
170. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. (2015) The Severity of Steatosis Influences Liver Stiffness Measurement in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 62: 1101–1110
171. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology.* 2011;53:810–820.
172. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313–1321.
173. 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.* 2012;55(4):885–904.
174. Aller R, de Luis D. A, Izaola O, de la Fuente B, Bachiller R. Effect of a high monounsaturated vs high polyunsaturated fat hypocaloric diets in nonalcoholic fatty liver disease. *Euro Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(7):1041–1047.

-
175. Ruhl C.E, Everhart J.E. Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;3:1260–1268.
176. Aller R, de Luis D.A, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: A double blind randomized clinical trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011;15:1090–1095.
177. Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance. *J. Obes.* 2013;2013:839275.
- .
178. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1396–402.
179. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2010;(1).
180. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: Current and potential future treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:164.
181. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology.* 2004;39(6):1647–1654.

182. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and nonalcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg.* 2006;16(10):1278–1286.
183. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology.* 2009;137(2):532–540.
184. Karcz WK, Krawczykowski D, Kuesters S, Marjanovic G, Kulemann B, Grobe H, et al. Influence of Sleeve Gastrectomy on NASH and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Obes.* 2011;2011:765473.
185. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):368-73.
186. Silverman EM, Sapala JA, Appelman HD.. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol* (1995) 104(1): 23–31.
187. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg.* 2005;242(4):610–617.
188. Clark JM, Alkhuraishi AR, Solga SF, Alli P, Diehl AM, Magnuson TH. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res.* 2005;13(7):1180-6.
189. . Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg.* 2005;15(6):788–793.

-
190. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1564–1572.
191. Csendes A, Smok G, Burgos AM. Histological findings in the liver before and after gastric bypass. *Obes Surg*. 2006;16(5):607–611.
192. De Almeida SR, Rocha PR, Sanches MD, et al. Roux-en-Y gastric bypass improves the nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of morbid obesity. *Obes Surg*. 2006;16(3):270–278.
193. Furuya CK, Jr, de Oliveira CP, de Mello ES, Faintuch J, Raskovski A, Matsuda M, et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(4):510–514
194. Liu X, Lazenby AJ, Clements RH, Jhala N, Abrams GA. Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2007;17(4):486–492.
195. Weiner RA. Surgical treatment of non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):274–279.
196. Moretto M, Kupski C, da Silva VD, Padoin AV, Mottin CC. Effect of bariatric surgery on liver fibrosis. *Obes Surg*. 2012;22(7):1044–1049.
197. Vargas V, Allende H, Lecube A, Salcedo MT, Baena-Fustegueras JA, Fort JM, et al. Surgically induced weight loss by gastric bypass improves non alcoholic fatty liver disease in morbid obese patients. *World J Hepatol*. 2012;4:382–388.

198. Tai CM, Huang CK, Hwang JC, Chiang H, Chang CY, Lee CT, et al. Improvement of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery in morbidly obese Chinese patients. *Obes Surg.* 2012;22(7):1016–1021.
199. Keshishian A, Zahriya K, Willes EB. Duodenal switch has no detrimental effects on hepatic function and improves hepatic steatohepatitis after 6 months. *Obes Surg.* 2005;15(10):1418–1423
200. Kral JG, Thung SN, Biron S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery.* 2004;135(1):48–58.
201. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma C.K, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3010–3014.
202. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:434–8.
203. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology.* 1994;107: 1103–1109.
204. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol.* 1989;20:594–598.
205. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990;11:74–80.

-
206. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37:1202–1219.
207. Caballería L, Pera G, Auladell M. A, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(1):24–32.
208. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, Adams LA, Lindor KD, Jensen MD. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatology*. 2004;41(6):943-9.
209. Hashiba M, Ono M, Hyogo H, Ikeda Y, Masuda K, Yoshioka R, et al. Glycemic variability is an independent predictive factor for development of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PloS one*. 2013;8(11):e76161.
210. Lemoine M, Ratzu V, Kim M, Maachi M, Wendum D, Paye F, et al. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2009;29(9):1431-8.
211. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;9(6):524-30.
212. Singh DK, Sakhuja P, Malhotra V, Gondal R, Sarin SK. Independent predictors of steatohepatitis and fibrosis in Asian Indian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Digest dis sci*. 2008;53(7):1967-76.

213. Kleiner DE, Bedossa P. Liver histology and clinical trials for non-alcoholic steatohepatitis-perspectives from 2 pathologists. *Gastroenterology* . 2015;149:1305–1308.
214. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol*. 2015;62: 1148–1155.
215. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, Ratziu V. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J. Hepatol*. 2013;59:550–556
216. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(10):897–901.
217. Shimizu H, Phuong V, Maia M, Kroh M, Chand B, Schauer PR, Brethauer SA. Bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(1):1–6.
218. Thomas H, Agrawal S. Systematic review of obesity surgery mortality risk score –preoperative risk stratification in bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22:1135–1140.
- .
219. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*. 2003;39:239–244.
220. Petz D, Klauck S, Roehl F W. et al Feasibility of histological grading and staging of chronic viral hepatitis using specimens obtained by thin-needle biopsy. *Virchows Arch*. 2003442238–244.244

-
221. Chang S-H, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA surgery*. 2014;149(3):275-87.
222. Ballesteros-Pomar MD, de Francisco TG, Urioste-Fondo A, González-Herraez L, Calleja-Fernández A, Vidal-Casariago A, et al. Biliopancreatic diversion for severe obesity: long-term effectiveness and nutritional complications. *Obes Surg*. 2016;26(1):38-44.
223. Sánchez MF, Rodríguez SS, de la Plaza GM, Palomo LA, Seco GJ. [Advances in bariatric surgery: from the open approach to the biliopancreatic bypass with laparoscopic gastric preservation. Twelve years of experience]. *Cir Esp*. 2012;90(9):576-81.
224. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: Cosponsored by american association of clinical endocrinologists, The obesity society, and american society for metabolic & bariatric surgery*. *Obesity*. 2013;21(S1):S1-S27.
225. De Adana JCR, Santos RS. *Cirugía de la obesidad mórbida*: Arán; 2012.
226. Gutiérrez-Fisac J, Guallar-Castillón P, León-Muñoz L, Graciani A, Banegas J, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. *Obesity reviews*. 2012;13(4):388-92.
227. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la

obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes.* 2007;5(3):135-75.

228. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8:311–17.

229. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30:309–316.

230. Kyle UG, Genton L, Karsegard VL, Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C. Percentiles (10, 25, 75 and 90th) for phase angle (PhA), determined by bioelectrical impedance (BIA), in 2740 healthy adults aged 20–75 yr. *Clin Nutr* 2004;23:758.

231. Guida B, De Nicola L, Pecoraro P, Trio R, Di Paola F, Iodice C, et al. Abnormalities of bioimpedance measures in overweight and obese hemodialyzed patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:265–72.

232. Forbes G.B., Welle S.L. Lean body mass in obesity. *Int.J.Obes.* 1983;7(2):99–107.

233. Webster JD, Hesp R, Garrow JS. The composition of excess weight in obese women estimated by body density, total body water and total body potassium. *Human nutrition Clinical nutrition.* 1984;38:299–306.

234. De Luis DA, Aller R, Romero E, Dueñas A, Perez Castrillon JL. Relation of phase angle tertiles with blood adipocytokines levels, insulin resistance and cardiovascular risk factors in obese women patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010;14(6):521–6.

-
235. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and practice*. 2014;2014.
236. Ryan M, Wilson A, Slavin J, Best J, Jenkins A, Desmond P. Associations Between Liver Histology and Severity of the Metabolic Syndrome in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Care*. 2005;28:1222–1224.
237. Araya AV, Valera JM, Contreras J, Csendes A, Díaz J, Burdiles P, et al. Alteraciones de la tolerancia a la glucosa y frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Med Chil*. 2006; 134(9): 1092-98.
238. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr* 1999; 18:353–358.
239. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2957–2961.
240. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Rubio MA, Montañez C, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Spain using regional cutoff points for waist circumference: the di@ bet. es study. *Acta diabetologica*. 2013;50(4):615-23.
241. Van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio M-L, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC endocrine disorders*. 2014;14(1):1.

242. Nkontchou G, Bastard J-P, Ziol M, Aout M, Cosson E, Ganne-Carrie N, et al. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *J hepatol.* 2010;53(5):827-33.
243. Matthews D. R, Hosker J. P, Rudenski A. S, Naylor B. A, Treacher D. F, Turner R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–419.
244. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes care.* 2015;38(7):1347-55.
245. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000; 23:57–63.
246. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Stergiopoulos C. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin. *Med Hypotheses.* 2010;74(6):1089-90.
247. Stojšavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(48):18070-91.
248. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinology Metabol.* 2014;25(7):348–55.

-
249. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015;64(1):131-45.
250. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(23):2801.
251. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(16):1221-31.
252. Ryysy L, Häkkinen A-M, Goto T, Vehkavaara S, Westerbacka J, Halavaara J, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000;49(5):749-58.
253. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Villa AR, Sánchez-Lara K, Zamora-Valdés D, Ramos MH, et al. Adiponectin as a protective factor in hepatic steatosis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(12):1737-41.
254. De Luis D, González Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Castro MJ. Circulating adipocytokines in morbid obese patients, relation with cardiovascular risk factors and anthropometric parameters. *Nutr Hosp*. 2011;26(1):91-6.
255. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(8):875-88.

256. Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet.* 2016 ;59(1):30-43.
257. Pagano C, Soardo G, Pilon C, Milocco C, Basan L, Milan G, et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):1081-6.
258. Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest.* 2004 ;114(2):224-31.
259. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest.* 2004 ;114(2):232-9.
260. Yagmur E, Trautwein C, Gressner AM, Tacke F. Resistin serum levels are associated with insulin resistance, disease severity, clinical complications, and prognosis in patients with chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol.* 2006 ;101(6):1244-52
261. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ntali G, Esposito A, Burska A, et al. Serum resistin and hepatic fat content in nondiabetic individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 ;91(12):5122-5.
262. Cho WC, Yip TT, Chung WS, Leung AW, Cheng CH, Yue KK. Potential biomarkers found by protein profiling may provide insight for the macrovascular pathogenesis of diabetes mellitus. *Dis Markers.* 2006;22(3):153-66.