



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

TESIS DOCTORAL:

**ESTUDIO DE LA PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS
A LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO
ALCOHÓLICO EN PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS
SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA.**

Presentada por Carla N. Tafur Sánchez
para optar al grado de
Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dra. Rocío Aller de la Fuente

A mi madre

“Nada en la vida debe ser temido, solamente comprendido. Ahora
es el momento de comprender más para temer menos”
Marie Curie

AGRADECIMIENTOS

Es difícil sintetizar en breves líneas mi gratitud hacia las personas que de una u otra manera me han ayudado con este proyecto.

En primer lugar, deseo expresar mi agradecimiento a la directora y tutora de esta tesis, Dra. Rocío Aller, por ofrecerme la oportunidad de realizar la tesis doctoral, por la dedicación y apoyo que ha brindado a este trabajo. Sin su constante ayuda no hubiera sido posible iniciar, continuar ni finalizar esta tesis. Mi admiración y respeto a una gran profesional, ejemplo a seguir y con una capacidad de trabajo envidiable. Gracias por la confianza ofrecida desde que inicié la especialidad.

A mis compañeras de residencia, en especial Natalia y Bea, porque ese impulso en un momento clave fue necesario para continuar y finalizar este proyecto.

Al servicio de aparato digestivo del HCUV, en especial a mi compañera y amiga, Sara Gómez, quien me hizo sentir como en casa estando tan lejos de ella.

Al servicio de digestivo del Hospital de Medina del Campo, donde he encontrado compañeras(os) de trabajo que hacen mejores mis mañanas, y de mis tardes un mejor momento para concentrarme en esta tesis.

A mi madre, a quien agradezco no solo impulsarme a realizar y terminar mi tesis, sino a impulsarme a dar cada paso pequeño o grande desde niña, gracias por educarme con los mejores valores posibles, educarme con el ejemplo y por darme esa seguridad que muchas veces me falta. Gracias por tantos sacrificios.

A David, por su paciencia, comprensión, por ser mi apoyo incondicional en todo momento, por animarme siempre a conseguir lo que me proponía y por confiar más en mí que a veces yo misma. A mi familia política, por darme tanto cariño, ánimos y ser un hogar para mí.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	iv
ÍNDICE DE TABLAS.....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
INDICE DE ABREVIATURAS	xiv
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Enfermedad por Hígado graso no alcohólico (EHGNA)	2
1.1.1. Definición EHGNA	2
1.1.2. Historia natural.....	5
1.1.3. Epidemiología	7
1.1.4. Patogenia.....	11
1.1.5. Factores de riesgo asociados a la EHGNA	14
1.1.6. Mecanismos fisiopatológicos.....	28
1.1.7. Diagnóstico de EHGNA.....	35
1.1.8. Tratamiento de la EHGNA.....	51
1.2. Obesidad	59
1.2.1. Consideraciones generales.	59
1.2.2. Epidemiología de la Obesidad.....	62
1.2.3. Obesidad y microbiota.....	68
1.2.4. Obesidad y Alcohol.....	73
1.2.5. Tratamiento quirúrgico	75
2. JUSTIFICACIÓN.....	81
3. OBJETIVOS	83
4. MATERIAL Y MÉTODOS	84
4.1 Diseño del estudio	85
4.2 Ámbito de realización	85
4.3 Población de estudio	85

4.4	Criterios de inclusión y exclusión	85
4.5	Variables estudiadas	87
4.5.1.	Variables epidemiológicas	87
4.5.2.	Evaluación antropométrica.....	88
4.5.3.	Evaluación por bioimpedancia	88
4.5.4.	Factores de riesgo cardiovascular.....	89
4.5.5.	Adipocitoquinas.....	91
4.5.6.	Valoración del Síndrome metabólico.....	97
4.5.7.	Evaluación histológica hepática	97
4.5.8.	Índices no invasivos.....	98
4.6	Análisis estadístico.....	100
4.7	Tratamiento informático y control de calidad de los datos	102
4.8	Revisión bibliográfica	103
5.	RESULTADOS	104
5.1.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	105
5.1.1.	Características generales de la población a estudio	105
5.1.2.	Características de la muestra en función de edad y sexo	114
5.2.	ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	131
5.2.1.	Parámetros antropométricos: diferencias en función del NAS score y estadio de fibrosis.....	132
5.2.2.	Análisis bioquímico/función hepática: diferencias en función del NAS score (EHNA) y estadio de fibrosis	135
5.2.3.	Factores de riesgo cardiovascular: diferencias en función del NAS-score y estadio de fibrosis.....	139
5.2.4.	Índices no invasivos.....	148
5.2.5.	Modelo de regresión logística.....	153
5.2.6.	Índices no invasivos de EHGNA: correlación con la biopsia hepática. Curvas ROC	155
6.	DISCUSIÓN.....	158

6.1. Factores de riesgo cardiovascular, pruebas de función hepática y adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida previamente a la cirugía bariátrica	160
6.1.1. Factores de riesgo cardiovascular.....	160
6.1.2. Pruebas de función hepática.....	166
6.1.3. Papel de las adipocitoquinas	167
6.2. Lesiones histopatológicas hepáticas en pacientes con obesidad mórbida en el análisis anatómo-patológico de cuña hepática obtenida durante la cirugía bariátrica	170
6.3. Utilidad de los índices no invasivos de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes con obesidad mórbida previamente a la cirugía bariátrica y validación de los mismos con la biopsia hepática como gold estándar	173
6.3.1. Índices no invasivos de esteatosis	174
6.3.2. Índices no invasivos de fibrosis	174
7. CONCLUSIONES.....	177
8. BIBLIOGRAFÍA.....	180

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios que definen factores de riesgo metabólico. (5)	3
Tabla 2. Prevalencia de HGNA en poblaciones europeas (15)	9
Tabla 3. Comorbilidades asociadas con EHGNA (22)	10
Tabla 4. Clasificación de las diferentes causas asociadas con la esteatosis hepática (2)	12
Tabla 5. Criterios para el diagnóstico de Síndrome metabólico. (38)	16
Tabla 6. Criterios para diagnóstico clínico de SM – Consenso 2009	17
Tabla 7. Perímetros de cintura para el diagnóstico de SM según organizaciones. (38).	17
Tabla 8. Criterios de SM de acuerdo a sexos (38)	19
Tabla 9. Criterios de diagnóstico de la enfermedad del hígado graso no alcohólico según las distintas guías. (103)	36
Tabla 10. NAS Score	44
Tabla 11. Índices no invasivos para diagnóstico de EHGNA.....	46
Tabla 12. Posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de EHGNA.....	57
Tabla 13. Prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal en la población española de 18 y más años en 2008 – 2010. Estudio ENRICA (148)	64
Tabla 14. Factores epidemiológicos asociados al exceso de peso. (153).....	66
Tabla 15. Población microbiana intestinal y obesidad: relación, causalidad y efectos en estudios humanos. (158)	70
Tabla 16. Variables Estudiadas	87
Tabla 17. Resumen de los valores de referencia de las diferentes variables analizadas en laboratorio.	90
Tabla 18. Concentraciones del calibrador en función del vial	94
Tabla 19. Criterios Síndrome metabólico Consenso 2009 (IDF, AHA, IAS, IASO, NHLBI, WHF).....	97
Tabla 20. Estadía de fibrosis	98

Tabla 21. Variables epidemiológicas generales de la muestra.....	107
Tabla 22. Variables bioquímicas	108
Tabla 23. Variables antropométricas e Impedanciometría	109
Tabla 24. Puntuación para valorar la presencia de Síndrome metabólico (criterios ATPIII)	109
Tabla 25. Medidas de Tensión arterial sistólica, diastólica e HTA.....	110
Tabla 26. Porcentaje de pacientes con DM-2.....	110
Tabla 27. Porcentaje de pacientes con colesterol elevado ≥ 200 mg/dl.....	111
Tabla 28. Porcentaje de pacientes con LDL elevado ≥ 130 mg/dl.....	111
Tabla 29. Porcentaje de pacientes con HDL alterado < 40 mg/dl.....	111
Tabla 30. Porcentaje de pacientes con triglicéridos ≥ 150 mg/dl.....	111
Tabla 31. Pacientes obesos metabólicamente sanos	111
Tabla 32. Valores de adipocitoquinas en plasma	112
Tabla 33. Clasificación NAS-score.....	112
Tabla 34. Clasificación de la fibrosis hepática.....	113
Tabla 35. Medias de los valores de índices no invasivos	114
Tabla 36. Estudio de sexo según grupo de edad	115
Tabla 37. Estudio de variables antropométricas según sexo.....	115
Tabla 38. Estudio de variables antropométricas según grupo de mediana de edad	116
Tabla 39. Circunferencia de cintura por edad y sexo	116
Tabla 40. Niveles de AST según el sexo.....	117
Tabla 41. Niveles de AST según edad.....	117
Tabla 42. Niveles de ALT según sexo.....	117
Tabla 43. Niveles de ALT según edad	117
Tabla 44. Niveles de GGT según sexo.....	118
Tabla 45. Niveles de GGT según edad	118
Tabla 46. Niveles de albúmina, plaquetas y ferritina en sangre según edad.....	118
Tabla 47. Niveles de albúmina, plaquetas y ferritina en sangre según sexo.....	118
Tabla 48. Tensión arterial sistólica según grupo de mediana de edad y sexo	120
Tabla 49. Tensión arterial diastólica según grupo de mediana de edad y sexo	120
Tabla 50. Frecuencia de HTA según mediana de edad	120

Tabla 51. Frecuencia de HTA según sexo.....	121
Tabla 52. Media de triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL según edad	121
Tabla 53. Media de triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL según sexo	122
Tabla 54. Niveles de glucosa, insulina y HOMA según edad y sexo	123
Tabla 55. Diabetes según grupo de media de edad	123
Tabla 56. Diabetes según sexo	124
Tabla 57. SM según grupo de edad	125
Tabla 58. SM criterios según grupo de sexo.....	125
Tabla 59. Ejercicio físico según edad	126
Tabla 60. Ejercicio físico según sexo.....	126
Tabla 61. Consumo de tabaco según edad.....	127
Tabla 62. Consumo de tabaco según sexo.....	127
Tabla 63. Adipocitoquinas: diferencias entre sexos.....	127
Tabla 64. Adipocitoquinas: diferencias por edad	128
Tabla 65. Presencia de esteatosis simple según edad.....	129
Tabla 66. Presencia de esteatosis simple según sexo	129
Tabla 67. Tabla de NAS score según grupo de edad.....	130
Tabla 68. Tabla de NAS score según grupo de sexo	130
Tabla 69. Presencia de fibrosis según el sexo	130
Tabla 70. Presencia de fibrosis según edad.....	131
Tabla 71. Presencia de fibrosis significativa según el sexo	131
Tabla 72. Presencia de fibrosis significativa según edad.....	131
Tabla 73. Diferencias en peso, talla e IMC según la presencia de esteatohepatitis no alcohólica (NAS score ≥ 5)	132
Tabla 74. Diferencias en perímetro de cintura según presencia de esteatohepatitis	132
Tabla 75. Fibrosis según peso	133
Tabla 76. Perímetro de cintura: diferencias según presencia de fibrosis.....	133
Tabla 77. Perímetro de cintura: diferencias según presencia de fibrosis significativa	134
Tabla 78. Comparación del NAS-score según las diferentes variables bioquímicas	136

Tabla 79. Comparación de la determinación de albúmina y plaquetas en sangre según la presencia o ausencia de fibrosis en biopsia hepática.	137
Tabla 80. Comparación de la determinación de albúmina y plaquetas en sangre según la presencia o ausencia de fibrosis significativa en biopsia hepática.	138
Tabla 81. Tensión arterial: diferencias según presencia de EHNA	139
Tabla 82. Tensión arterial: diferencias según presencia de Fibrosis	139
Tabla 83. Tensión arterial: diferencias según presencia de Fibrosis	140
Tabla 84. Hipertensión arterial: diferencias según presencia de Fibrosis significativa	140
Tabla 85. Colesterol y triglicéridos: diferencias según presencia de EHNA	141
Tabla 86. Colesterol y triglicéridos: diferencias según presencia de Fibrosis	142
Tabla 87. Colesterol y triglicéridos: diferencias según presencia de Fibrosis significativa.....	143
Tabla 88. Metabolismo de la glucosa: diferencias según la presencia de EHNA ..	143
Tabla 89. Metabolismo de la glucosa: diferencias según la presencia de Fibrosis	144
Tabla 90. Metabolismo de la glucosa: diferencias según la presencia de Fibrosis significativa.....	145
Tabla 91. Comparación del NAS según la presencia o ausencia de S. Metabólico	147
Tabla 92. Comparación de la fibrosis según presencia o ausencia de S. Metabólico	147
Tabla 93. Comparación de la fibrosis significativa según presencia o ausencia de S. Metabólico	147
Tabla 94. Índices no invasivos de esteatosis en relación con esteatohepatitis en biopsia	149
Tabla 95. Índices no invasivos de fibrosis en relación con fibrosis en biopsia.....	149
Tabla 96. Índices no invasivos de esteatosis en relación con fibrosis significativa en biopsia	151
Tabla 97. Modelo regresión logística para EHNA.....	154
Tabla 98. Modelo regresión para fibrosis hepática.....	154
Tabla 99. Modelo regresión logística para fibrosis significativa.....	155
Tabla 100. Áreas bajo la curva índices esteatosis	156
Tabla 101. Áreas bajo la curva índices de fibrosis.....	157

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Diagrama de flujo para el criterio diagnóstico “positivo” propuesto para EHmet (5)	4
Figura 2.	Historia natural de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (8).....	7
Figura 3.	Etiopatogenia del HGNA – teoría del doble impacto. (2)	28
Figura 4.	Factores que influyen en el hígado graso no alcohólico (HGNA).	33
Figura 5.	Este es el caso de una mujer de 53 años con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).	39
Figura 6.	Diagrama de Detection of Metabolic Induced Liver Injury (DEMILI®) 42	
Figura 7.	Hallazgos histopatológicos: acumulación de esteatosis en el hepatocito, inflamación lobulillar y degeneración balonizante (115)	45
Figura 8.	Esquema de circuito asistencial de detección y derivación de pacientes con EHGNA desde atención primaria.	51
Figura 9.	Relación entre la pérdida de peso y cambios histológicos en la EHGNA. 52	
Figura 10.	Resumen de las opciones de tratamiento nutricional (basadas en ensayos clínicos o estudios observacionales) a lo largo del curso del HGNA.	54
Figura 11.	Prevalencia de HGNA de acuerdo a IMC, edad y sexo	61
Figura 12.	Odss ratios (OR) de obesidad según nivel de estudios ajustados por sexo y edad en los adultos de España en 2008 – 2010 (143).....	65
Figura 13.	Banda gástrica ajustable.....	76
Figura 14.	Gastrectomía en manga	77
Figura 15.	Bypass gástrico.....	78
Figura 16.	Derivación biliopancreática de Scopinaro	79

Fuente: American Society for Bariatric Surgery.....	79
Figura 17. Switch duodenal. Fuente: Bariatric surgery source.....	80
Figura 18. Procedimiento para obtención del valor de adiponectina	92
Figura 19. Histograma, frecuencia de edad en la población estudiada.....	105
Figura 20. Población de pacientes.....	106
Figura 21. Niveles de plaquetas según edad.....	119
Figura 22. Niveles de ferritina en sangre según sexo.....	119
Figura 23. Diferencias de DM-2 por edad y sexo	124
Figura 24. Adiponectina en función de sexo	128
Figura 25. Media de cintura en cm: diferencias según presencia de fibrosis...	134
Figura 26. Media de cintura en cm: diferencias según presencia de fibrosis significativa	135
Figura 27. Valores de ALT en sangre en función del NAS-score	136
Figura 28. Valores de albúmina en sangre en función del NAS-score.....	137
Figura 29. Albúmina y plaquetas: diferencias según la presencia de fibrosis..	138
Figura 30. Medias de colesterol total y triglicéridos: diferencias según EHNA	141
Figura 31. Triglicéridos: diferencias según fibrosis en la biopsia	142
Figura 32. Resistencia a la insulina mediante la determinación del HOMA: diferencias según la presencia de EHNA.....	144
Figura 33. Diferencias de medidas de insulina en relación a presencia de fibrosis	145
Figura 34. Diferencias de medidas de insulina y HOMA en relación a presencia de fibrosis significativa	146
Figura 35. Relación entre el síndrome metabólico (SM) y la presencia de fibrosis significativa	148
Figura 36. Índice LAP en relación con esteatohepatitis en la biopsia	149

Figura 37.	Índice FIB4 en relación con fibrosis.....	150
Figura 38.	Índice NAFLD en relacion con fibrosis.....	150
Figura 39.	Índice APRI en relación con fibrosis.....	151
Figura 40.	Índice FIB4 en relación a fibrosis significativa.....	152
Figura 41.	Índice NAFLD en relacion a fibrosis significativa.....	152
Figura 42.	Índice APRI con relación a fibrosis significativa.....	153
Figura 43.	Curva ROC índices de esteatosis.....	156
Figura 44.	Curvas ROC índices de fibrosis.....	157

INDICE DE ABREVIATURAS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AF	Actividad física
AGL	Ácidos grasos libres
AHA/NHLBI	American Heart Association
ALT	Alanina aminotransferasa
ARFI	Imágenes de fuerza de radiación acústica
AST	Aspartato aminotransferasa
ATP III	Adult Treatment Panel
cAMP	AMP cíclico
CHC	Carcinoma hepatocelular
DARIOS	Dyslipaemia, Atherosclerosis Risk and increased hsCRP and Inflammatory and Oxidative status in the Spanish population
DM-1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM-2	Diabetes Mellitus tipo 2
EASL	European Association for the Study of the Liver
EH	Esteatosis hepática
EHmet	Enfermedad Hepática Metabólica
EHGNA	Enfermedad por Hígado graso no alcohólico
EHNA	Esteatohepatitis
ENPE	Estudio Nutricional de la Población Española
ENRICA	Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España
ER	Retículo Endoplásmico
ET	Elastografía transitoria
EUA	Estados unidos de América
FIB-4	Fibrosis 4 Score

FLI	Índice de hígado graso
GGT	Gamma-glutamyl transferasa
HDL	High Density Lipoprotein
HFS	Hepamet Fibrosis Score
HOMA	Homeostatic Model Assesment
HSI	Índice de esteatosis hepática
IDF	International Diabetes Federation
IKKb	Quinasa IκB-b
IL-1b	Interleucina-1b
IMC	Índice de masa corporal
ION	Índice de EHNA
JNK	Quinasa JUN N-terminal
LAGB	Banda gástrica ajustable por laparoscopia
LAP	Producto de acumulación de lípidos
LBP	Proteína de unión a lipopolisacáridos
LDL	Low Density Lipoprotein
LDN	Lipogénesis hepática de novo
MHO	Obesidad Metabólicamente Sana
MUO	Obesidad Metabólicamente Insana
NCEP	National Cholesterol Education Program
NF-kB	Factor de transcripción factor nuclear-kB
NFS	NAFLD Fibrosis Score
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey
PC	Perímetro cintura
PCR	Proteína C reactiva
PUFA	Ácidos grasos poliinsaturados
RI	Resistencia a la insulina
RM	Resonancia magnética
RM - PDFF	Determinación de fracción grasa por densidad protónica con RM
ROS	Especies reactivas de oxígeno

RYGB	Bypass gástrico en Y de Roux
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SM	Síndrome metabólico
SWE	Shear wave elastography
TAD	Tensión Arterial Diastólica
TAS	Tensión Arterial Sistólica
TAG	Triacilgliceroles
TC	Tomografía computarizada
TG	Triglicéridos
TNF -alfa	Factor de necrosis tumoral
US	Ultrasonido
VSG	Gastrectomía vertical en manga

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad por Hígado graso no alcohólico (EHGNA)

1.1.1. Definición EHGNA

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es un término clínico patológico que engloba un amplio espectro de lesiones en el hígado, en ausencia de consumo significativo de alcohol (<20gr al día en mujeres y <30gr al día en varones) (1), en el que se incluyen la esteatosis hepática simple (EH), la esteatosis asociada a cambios necroinflamatorios con grados variables de fibrosis denominada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). (2)

La EHGNA, afecta a más de la cuarta parte de la población mundial, y su incidencia va en aumento asociado al incremento paralelo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) y la obesidad, siendo actualmente la causa más frecuente de hepatopatía crónica en nuestro medio (3). Los factores metabólicos y genéticos juegan un importante papel en la patogénesis de esta entidad, en la mayoría de pacientes, la EHGNA está asociada a factores de riesgo metabólico como obesidad, DM-2, resistencia a la insulina (RI), dislipemia e hipertensión (HTA) (4).

A medida que se ha ido comprendiendo de forma más completa las características de la EHGNA se ha querido llegar a una definición más holística de ésta y de ahí que se propuso en 2020 el término de esteatosis hepática metabólica (EHmet), definición que existe para abarcar e implicar todos esos factores cardiometabólicos que promueven el desarrollo de la EHGNA, así como su progresión a fibrosis, cirrosis y CHC. La principal diferencia con la

definición de EHGNA radica en que otras enfermedades hepáticas concomitantes o el consumo de alcohol no son criterios de exclusión para la EHmet. Los criterios propuestos para un diagnóstico de EHmet se basan en pruebas histológicas (biopsia), que es considerada la prueba “gold standard”, por imágenes o biomarcadores sanguíneos de acumulación de grasa en el hígado además de uno de los siguientes tres criterios: sobrepeso / obesidad, presencia de DM-2 o evidencia de desregulación metabólica. Este último se define por la presencia de al menos dos anomalías de riesgo metabólico, enumeradas en la Tabla 1. En la Figura 1 se muestra un diagrama de flujo para los criterios de diagnóstico propuestos. (5)

Tabla 1. Criterios que definen factores de riesgo metabólico. (5)

Criterios de factores de riesgo metabólicos
<p>El aumento del riesgo cardiometabólico y EHmet se define por la presencia de al menos dos de los siguientes criterios metabólicos de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Circunferencia de cintura $\geq 102 / 88$ cm en hombres y mujeres caucásicos o $\geq 90 / 80$ cm en hombres y mujeres asiáticos) *. - Presión arterial $\geq 130 / 85$ mmHg o tratamiento farmacológico específico. - Triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg / dL ($\geq 1,70$ mmol / l) o tratamiento farmacológico específico. - Colesterol HDL en plasma < 40 mg / dL ($< 1,0$ mmol / L) para hombres y < 50 mg / dL ($< 1,3$ mmol / L) para mujeres o tratamiento farmacológico específico. - Prediabetes (es decir, niveles de glucosa en ayunas de 100 a 125 mg / dL (5,6 a 6,9 mmol / L), o 2 horas después niveles de glucosa de carga de 140 a 199 mg / dL (7.8 a 11.0 mmol) o HbA1c 5.7% a 6.4% (39-47 mmol / mol)). - Evaluación del modelo de homeostasis (HOMA): puntuación de RI $\geq 2,5$. - Nivel plasmático de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) > 2 mg/L.

* Las guías clínicas de la AHA / NHLBI para el síndrome metabólico reconocen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes en umbrales de circunferencia de cintura de ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres y los identifican como puntos de corte opcionales para individuos o poblaciones caucásicas con aumento de RI. (6)

Fuente: Eslam M, A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. Journal of Hepatology. julio de 2020;73(1):202-9

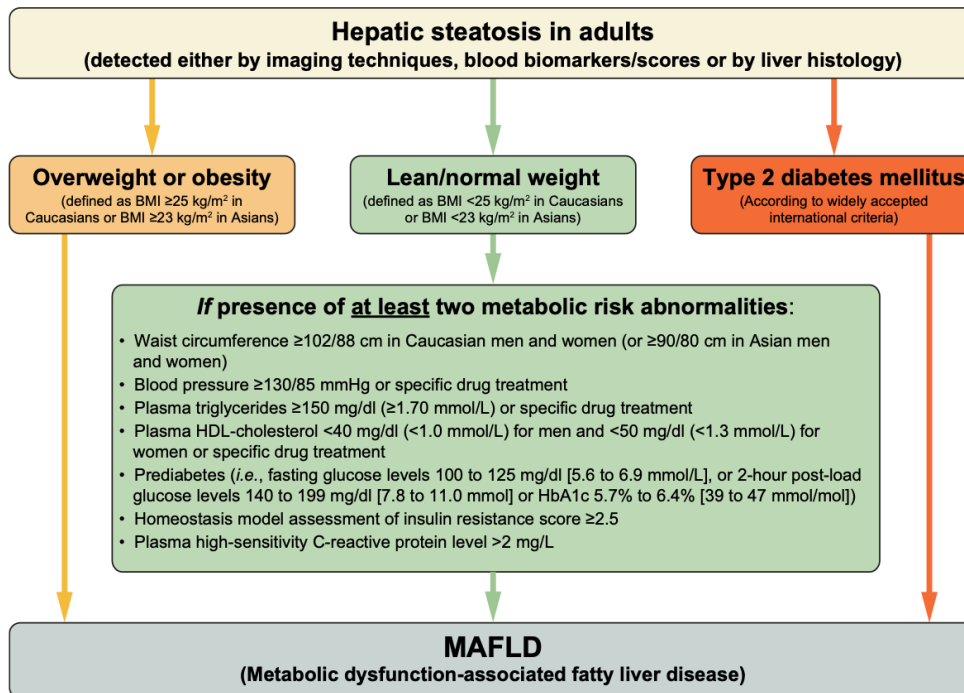


Figura 1. Diagrama de flujo para el criterio diagnóstico “positivo” propuesto para EHmet (5)

Fuente: Eslam M, A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. Journal of Hepatology. julio de 2020;73(1):202-9

1.1.2. Historia natural

La EHGNA presenta un amplio abanico de estadios que van desde la esteatosis aislada hasta grados avanzados de fibrosis, cirrosis o incluso hepatocarcinoma: y que podemos clasificar en

- Esteatosis simple (EH): manifestada por infiltración grasa, predominantemente macrovesicular del hepatocito en forma de triglicéridos en más del 5%
- Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): definida por la necroinflamación con daño hepatocelular y balonización
- Fibrosis y potencial progresión a cirrosis. (7)

La evolución de la EHGNA va a depender del estadio histológico de la enfermedad hepática (figura 2). Así, la EH simple tiende a permanecer más o menos estable mientras que la EHNA tiene más posibilidades de evolucionar a fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma (CHC) (8). Esta evolución de los cambios histológicos hepáticos en pacientes con EHGNA y EHNA se ha investigado en varios estudios, pero por lo regular incluyeron números pequeños de pacientes, y tuvieron una duración relativamente corta de seguimiento. Sin embargo, existe acuerdo en cuanto a que los pacientes con ES tienen habitualmente una progresión histológica muy lenta, o permanecen estables, mientras que los pacientes con EHNA tienen más posibilidades de tener una progresión histológica hacia la fibrosis. Los resultados a largo plazo de los diversos estudios que abordan la historia natural de la EHGNA (9) (10) se pueden resumir en lo siguiente: a) los pacientes con EHGNA tienen una tasa de mortalidad global aumentada en comparación con poblaciones controles pareadas, b) la causa más frecuente de muerte en pacientes con EHGNA y EHNA es la enfermedad cardiovascular, y c) los pacientes con fibrosis avanzada (F4) tienen una mayor tasa de mortalidad relacionada con complicaciones hepáticas (que los pacientes

con estadios de fibrosis $\leq F3$), siendo la presencia de fibrosis el principal factor pronóstico de la enfermedad (11).

Se ha comprobado que del 10 al 40% de los pacientes con ES progresarán a esteatohepatitis en un período de 8-13 años. Alrededor del 15% de los pacientes con EHNA y un estadio de fibrosis menor o igual a 2 progresarán a cirrosis en un período de tiempo similar, incrementándose hasta el 25% en los casos de un estadio de fibrosis de 3. Un 7% de los pacientes con EHNA en estadio cirrótico desarrollarán un hepatocarcinoma en 10 años, y alrededor del 50% necesitarán un trasplante hepático o morirán por complicaciones relacionadas con su enfermedad hepática (8).

Los factores que contribuyen a una peor evolución son la edad mayor de 40 años, un índice de masa corporal (IMC) $> 40 \text{ kg/m}^2$, una relación Aspartato aminotransferasa/Alanina aminotransferasa (AST/ALT) superior a 1 y la coexistencia de DM-2 o hiperlipemia (2).

Otra evidencia indirecta que apoya la naturaleza progresiva de la EHNA son las características de la llamada cirrosis criptogénica que está estrechamente relacionada con la EHGNA. Los pacientes con cirrosis criptogénica tienen una prevalencia desproporcionadamente elevada de factores metabólicos de riesgo (DM-2, obesidad, síndrome metabólico) (SM), típica de los pacientes con EHGNA, observándose en la biopsia hepática con frecuencia una o más características de EHNA, y una pérdida de características histológicas de EHNA con el desarrollo de cirrosis.(11)

Por lo tanto, aunque tradicionalmente se ha considerado que la EHGNA es una enfermedad hepática de pronóstico benigno, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que los pacientes con EHGNA, y particularmente aquellos con EHNA y fibrosis significativa, tienen una tasa de supervivencia significativamente más baja que la población general, siendo las causas de

muerte más frecuentes la enfermedad cardiovascular y la enfermedad hepática avanzada en caso de cirrosis.

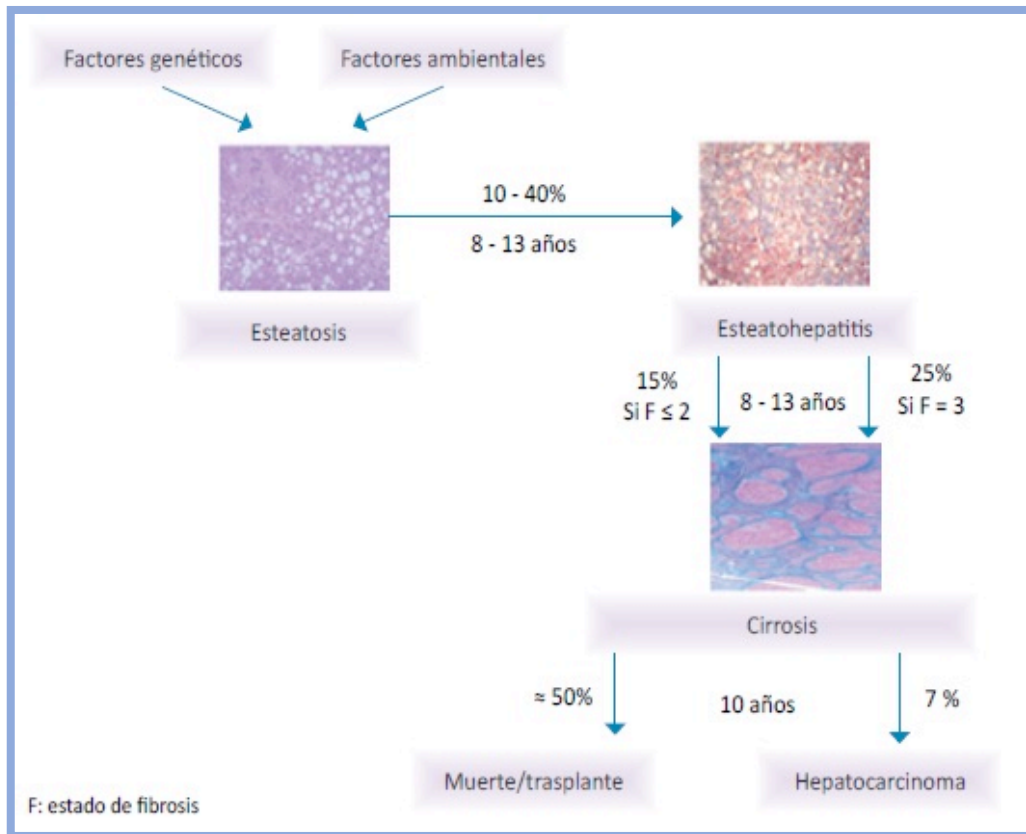


Figura 2. Historia natural de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (8)

Fuente: Carmelo García Monzón. Enfermedad Hepática grasa no alcohólica. En: Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas AEG. 3era ed. CIBERehd. 2010; p. 815-24

1.1.3. Epidemiología

La nueva definición de la EHGNA, como esteatosis hepática metabólica o EHmet, hace más énfasis en el papel de la disfunción metabólica y ya no se requiere la exclusión de la ingesta significativa de alcohol o de otra enfermedad hepática crónica para el diagnóstico ya que puede coexistir con otras

enfermedades hepáticas. De hecho, la prevalencia de la obesidad y SM en los pacientes con EHGNA en la cohorte de la Tercera Encuesta Nacional de Examen de la Salud y la Nutrición (NHANES III) son de hasta el 44.5% y el 32,4% respectivamente. La obesidad y el SM agravan la progresión de la EHGNA y viceversa (12). En la práctica clínica, se reconoce que la EHGNA puede coexistir otras patologías hepáticas, como la hepatitis vírica, autoinmune, etc. Todo ello contribuirá a aumentar aún más los casos diagnosticados de EHGNA al no ser ya un diagnóstico de exclusión.

La EHGNA es como hemos comentado la principal causa de enfermedad hepática crónica en la actualidad y su prevalencia varía según la población estudiada y el método de diagnóstico empleado: Se ha documentado una prevalencia entre el 6-35% (media de 20%) a nivel mundial (13). En Europa, la prevalencia media es de 25 a 26% (14) con variaciones según diferentes poblaciones. (Tabla 2) (15)

Tabla 2. Prevalencia de HGNA en poblaciones europeas (15)

	Case Identification	Prevalence NAFLD	Reference Number
14 EU Countries	FLI	33% (adults)	34
Germany	US and LE	2% (36% in obese children)	35
Germany	US	30% (adults)	36
Greece	Histology	31% (adults)	37
Italy	US	26% (adults)	38
Italy	US	12.5% (adolescents)	39
Italy	US	44% (obese children)	40
Italy	US	69.5% (diabetic pts)	41
Romania	US	20% (adults)	42
Spain	US	25.8% (adults)	43
UK	US	46.2% (diabetic pts)	44

FLI, fatty liver index; US, ultrasound; LE, liver enzymes.

Fuente: Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. enero de 2017;37 Suppl 1:81-4.

La mayoría de estos datos sobre la prevalencia de EHGNA proceden de estudios que han usado técnicas no invasivas, especialmente ecografía o resonancia magnética (RM) (16)

En España, la prevalencia estimada mediante estudios poblacionales es del 25,8%, y el grado de fibrosis significativa, estimada mediante la combinación secuencial de elastografía de transición y biopsia hepática, es del 2,8% en la población general (17) (18). Los resultados de un reciente metaanálisis muestran una prevalencia global de EHGNA del 25%, siendo estas cifras más altas de Sudamérica y Oriente Medio, y más bajas las procedentes de África (19). La prevalencia de EHGNA aumenta en paralelo a la prevalencia de SM y sus

componentes, en especial la obesidad y la DM-2 (20). Los pacientes con DM-2 no solo tienen una prevalencia mayor de EHGNA sino también de formas más severas de la enfermedad, incluyendo EHNA y fibrosis (21) (Tabla 3)

La prevalencia de EHGNA y EHNA en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica se ha estimado hasta en el 91 y el 37%, respectivamente (22).

Entre los pacientes con DM-2, la prevalencia de EHGNA se estima en un 40-70%, y la prevalencia de EHNA, alrededor del 22% (23). Dado que la prevalencia de DM-2 en la población española es del 13,8% (24), las tasas estimadas de EHNA en esta población se situarían en torno al del 5,5-9,7%.

En obesos grado I la prevalencia estimada de EHGNA es de 75 – 80% (25) y en obesos grado II y III es de 86 – 96% (26). La presencia de EHGNA es casi universal si se presentan obesidad y DM-2. La prevalencia de EHGNA en pacientes con SM es de 70 – 83% (27).

Tabla 3. Comorbilidades asociadas con EHGNA (22)

Condition	% Estimated prevalence		
	General US population	Patients with NAFLD	Patients with NASH
Hypertriglyceridemia ^{7,14}	25.1	40.7	83.3
Obesity ^{7,15}	39.8	51.3	81.8
Dyslipidemia ^{7,16}	18.4	69.2	72.1
Metabolic syndrome ^{7,16}	34.3	42.5	70.7
Hypertension ^{7,17}	29.0	39.3	68.0
Type 2 diabetes ^{7,18}	14.0	22.5	43.6

US: United States, NAFLD: Non alcoholic fat liver disease, NAS: Non alcoholic steatohepatitis

Fuente: Sheka AC. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. JAMA. 24 de marzo de 2020;323(12):1175-83.

Parece coherente recomendar estrategias de cribado en ciertos grupos poblacionales, dada la elevada prevalencia de EHGNA y progresión a EHNA y fibrosis. En este sentido, existen estudios que han investigado la utilidad de estos programas de cribado, mostrando una prevalencia de fibrosis significativa del 6% en población general y 18% en población con factores de riesgo, sin embargo

son necesarios más estudios de coste efectividad para confirmar cual es la mejor estrategia de cribado a seguir (28)

1.1.4. Patogenia

Para entender de forma global la etiopatogenia de la EHGNA, hay que ver el hígado como un componente clave de una red metabólica integrada que recibe señales del tejido adiposo, intestino, páncreas y cerebro. También es importante considerar que la EHGNA está influenciada por los factores genéticos, ambientales y el estilo de vida de cada persona, los cuales se conjugan para regular la homeostasis hepática.

Las numerosas situaciones clínicas que se han relacionado con la esteatosis hepática se pueden agrupar en 6 grupos etiológicos (Tabla 4); sin embargo, hay una elevada asociación, hasta de un 80 %, entre la EHGNA y el SM (2)

Tabla 4. Clasificación de las diferentes causas asociadas con la esteatosis hepática (2)

<i>Enfermedades genéticas y metabólicas</i>
Obesidad
Diabetes mellitus
Hiperlipemia
Enfermedad de Wilson
Lipodistrofia
Enfermedad de Weber Christian
Hemocromatosis
Enfermedad de almacenamiento de esteres de colesterol
<i>Fármacos</i>
Corticoides
Estrógenos
AINE
Antagonistas de calcio
Amiodarona
Tamoxifeno
Tetraciclinas
Cloroquina
Antirretrovirales
Perhexilina
<i>Toxinas ambientales</i>
<i>Condiciones extrahepáticas</i>
Insuficiencia cardiaca
Enfermedad inflamatoria intestinal
Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano
Hipotiroidismo
Síndrome de ovario poliquístico
Embarazo
Enfermedades neoplásicas
<i>Condiciones nutricionales</i>
Bypass yeyuno-ileal
Nutrición parenteral total
Ayuno prolongado
Malnutrición proteica
Dieta rica en carbohidratos
<i>Infecciones</i>
Hepatitis B y C
Infección por VIH

Fuente: Martín-Domínguez V, Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Rev Esp Enferm Dig. agosto de 2013;105(7):409-20.

Actualmente, se considera que el principal factor patogénico de la EHGNA de causa metabólica es el incremento del flujo y de la captación hepática de ácidos grasos libres (AGL) circulantes procedentes de una lipólisis periférica excesiva, todo ello como consecuencia de la RI en el tejido adiposo. Otros factores que pueden contribuir al acúmulo de grasa en el hígado son el aumento de la lipogénesis hepática o lipogénesis de novo a partir de la fructosa, la disminución de la beta-oxidación mitocondrial de los AGL, así como un insuficiente incremento en la secreción hepática de triglicéridos (8).

La EHNA siempre se desarrolla en el contexto de la esteatosis hepática, pero la esteatosis aislada es tres o cuatro veces más prevalente que la primera. (19)(29). Además, la presencia de EHNA no se correlaciona con la gravedad de la esteatosis evaluada con biopsia o técnicas de imagen actuales (30), dado que estas pruebas evalúan fundamentalmente el contenido de triglicéridos hepáticos y los triglicéridos en sí mismos no son directamente hepatotóxicos, ya que como es conocido, la lesión de los hepatocitos es infligida por precursores de triglicéridos tóxicos o productos del metabolismo de triglicéridos combinado con numerosos factores que podrían aumentar o reducir la vulnerabilidad a cada uno de estos restos tóxicos, por lo que directamente la acumulación de grasa en forma de triglicéridos no es un evento que desencadene *per se* la muerte celular en los hepatocitos ni la progresión de la enfermedad hepática influyendo más las sustancias lipotóxicas resultantes de una beta-oxidación insuficiente de AGL (29)(31).

La lesión y muerte celular o apoptosis de los hepatocitos son características clave que diferencian la EHNA de la esteatosis aislada. (32) Es discutible si la lesión de los hepatocitos es la causa principal o una consecuencia secundaria de la inflamación del hígado. Es probable que ambos sean relevantes para la patogenia de la EHNA porque los hepatocitos lesionados liberan sustancias que promueven la acumulación de células inmunitarias que a su vez producirán sustancias hepatotóxicas con potencial de lesión hepática e inflamación. Por otro lado, factores que promueven la inflamación (como la adiposidad visceral, el SM, los cambios en la microbiota intestinal y la alteración del ritmo circadiano) aumentan la exposición de los hepatocitos a las citocinas proinflamatorias, productos derivados del intestino y otros mediadores inflamatorios que son hepatotóxicos (33)(34), perpetuando el daño hepatocelular.

1.1.5. Factores de riesgo asociados a la EHGNA

1.1.5.1. Síndrome Metabólico (SM)

A. Criterios diagnósticos

El SM, también llamado síndrome X o síndrome plurimetabólico, es un complejo desorden metabólico que engloba situaciones clínicas diversas (obesidad, DM-2, HTA y dislipemia), que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo y que su principal característica o mecanismo es la RI. Este síndrome aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales. Se caracteriza por la presencia de insulinoresistencia e hiperinsulinismo compensador asociados a trastornos del metabolismo hidrocárbónico, cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas (hipertrigliceridemia, descenso del HDL-colesterol, presencia de LDL-colesterol tipo B, aumento de AGL y lipemia postprandial) y obesidad central, con un incremento de la morbimortalidad de origen aterosclerótico (35). Además de la susceptibilidad genética, el SM se desarrolla por la presencia de otros factores ambientales tales como obesidad central o abdominal, sedentarismo, dieta hipercalórica rica en grasas saturadas, carbohidratos simples y tabaquismo. Otros factores relacionados con la RI y el SM son la hiperuricemia, hipercoagulabilidad, hiperleptinemia o resistencia a la leptina, leucocitosis, hiperandrogenismo, cálculos biliares, osteoporosis, acantosis nigricans y síndrome del ovario poliquístico. (36)

La prevalencia del SM ha sido estimada en aproximadamente 25% de la población. Las personas con SM tienen 2 veces más riesgo de mortalidad y 3 veces mayor riesgo de experimentar un evento cardiovascular en comparación con las personas sin SM. Las definiciones más ampliamente utilizadas son las de Adult Treatment Panel (ATP) III, ya que se basan en mediciones antropométricas y bioquímicas fácilmente obtenidas, que incluye entre sus criterios medidas de obesidad abdominal, HTA, dislipidemia, e hiperglucemia. (37)

Se han propuesto varios criterios diagnósticos para identificar sujetos con SM, resumidos en la

Tabla 5. Los criterios del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATP III) y de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) consideran la obesidad abdominal como parámetro imprescindible para el diagnóstico y son muy asequibles en clínica, ya que obvian la determinación de insulinemia. Sin embargo, el consenso de seis sociedades científicas (2009), incluido en la Tabla 6 mantiene los cinco criterios clásicos, pero no considera a la obesidad abdominal como factor *sine qua non* para definir al SM. (27)

Tabla 5. Criterios para el diagnóstico de Síndrome metabólico. (38)

Organización Mundial de la Salud (1998)

Resistencia a la insulina definida por cualquiera de

Presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM)

Glucosa alterada en ayunas (> 100 mg/dl)

Intolerancia a la glucosa tras sobrecarga oral

Dos de los siguientes

Obesidad abdominal (cintura-cadera > 0,9 en hombres y > 0,85 en mujeres), y/o índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m²

Triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o colesterol HDL < 40 mg/dl (hombres) o < 50 mg/dl (mujeres)

Tensión arterial ≥ 140/90 mm Hg.

Microalbuminuria (≥ 20 µg/min, o cociente albúmina-creatinina ≥ 30 mg/g)

Programa de Educación Nacional de Colesterol- Panel III (NCEP ATPIII) (2001/2004)

Cualquiera de los tres o más de los siguientes

Perímetro de cintura ≥ 102 cm en hombres, ≥ 88 cm en mujeres

Triglicéridos ≥ 150 mg/dl

Colesterol HDL < 40 mg/dl (hombres) o < 50 mg/dl (mujeres)

Tensión arterial ≥ 130/85 mm Hg

Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl

Federación Internacional de Diabetes (IDF) (2005)

Obesidad central definida como aumento del perímetro de la cintura (se puede suponer si IMC > 30 kg/m²) con los valores de origen étnico-específicos*, más dos de los siguientes

Triglicéridos ≥ 150 mg/dl

Colesterol HDL < 40 mg/dl (hombres) o < 50 mg/dl (mujeres)

Tensión arterial ≥ 130/85 mm Hg

Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl

Definición de consenso (que incorpora las IDF y las definiciones AHA/ NHLBI)

Tres o más de los siguientes

Perímetro de cintura elevada (según la población y las definiciones específicas de cada país)

Triglicéridos ≥ 150 mg/dl

Colesterol HDL < 40 mg/dl (hombres) o < 50 mg/dl (mujeres)

Tensión arterial ≥ 130/85 mm Hg

Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl

* Perímetro de la cintura debe ser: para los europeos, hispanoamericanos y africanos > 94 cm en hombres y > 80 cm en mujeres. Para los asiáticos > 90 cm en hombres y > 80 cm en mujeres.

Fuente: Murillo FC, Síndrome metabólico: concepto, epidemiología, etiopatogenia y complicaciones. Medicine. Octubre de 2013; 11(40):2402-9.

Tabla 6. Criterios para diagnóstico clínico de SM – Consenso 2009

- 1- Circunferencia de cintura aumentada: con puntos de corte específicos para la etnia y la población en cuestión
- 2- Hipertrigliceridemia: igual o mayor a 150 mg/dl o en tratamiento para la misma.
- 3- HDL-C reducido: por debajo de 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres.
- 4- Presión arterial elevada: igual o mayor de 130 mm Hg de presión arterial sistólica (PAS) y/o 85 mm Hg de presión arterial diastólica (PAD).
- 5- Glucemia en ayunas: igual o mayor a 100 mg/dl.

Reuniendo tres de estos cinco criterios se considera SM.

Fuente: Alberti KGMM. Harmonizing the metabolic syndrome. Circulation. 20 de octubre de 2009;120(16):1640-5.

Sin embargo, todavía existen diferentes umbrales para definir el perímetro de cintura (PC) (Tabla 7), siendo ≥ 102 cms en hombres y ≥ 88 cms en mujeres para AHA/NHLBI, y ≥ 94 cms en hombres y ≥ 80 cms en mujeres para el IDF.

Tabla 7. Perímetros de cintura para el diagnóstico de SM según organizaciones. (38).

Perímetros de cintura recomendados para el diagnóstico de síndrome metabólico			
Población	Organización	Perímetro de cintura	
		Hombres	Mujeres
Europeos	IDF	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Caucásicos	OMS	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Estadounidenses	AHA/NHLBI	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Europeos	EAS/ESC	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Asiáticos	IDF	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japoneses	Sociedad Japonesa de Obesidad	≥ 85 cm	≥ 90 cm
Oriente medio	IDF	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Subsaharianos	IDF	≥ 94 cm	≥ 80 cm

Fuente: Murillo FC, Síndrome metabólico: concepto, epidemiología, etiopatogenia y complicaciones. Medicine. Octubre de 2013; 11(40):2402-9.

La prevalencia del SM es diferente de acuerdo a los criterios diagnósticos utilizados, así como en la raza y población donde se analiza. Con independencia de los criterios utilizados, la prevalencia del SM es muy alta y creciente en todas las sociedades occidentales, como consecuencia del aumento de sobrepeso y obesidad en estas poblaciones. Según la última Encuesta Nacional de Examen de Salud de Estados Unidos de América (EUA) correspondiente al periodo 2003-2006, aproximadamente el 34% de las personas estudiadas presentaron SM según los criterios NCEP: ATPIII revisados en 2004, y hasta un 39,1% de acuerdo con los criterios IDF. En España el estudio DARIOS ha realizado un análisis agrupado con datos individuales de 24.670 participantes en 11 estudios poblacionales realizados en 10 Comunidades Autónomas españolas. Se incluyó fundamentalmente a individuos con edades entre 35 y 74 años. La prevalencia de SM fue del 32% en varones, y del 29% en mujeres, sin grandes diferencias entre estudios aplicando los criterios de la definición de consenso (IDF/AHA) con PC igual o mayor a 102 cm en varones e igual o mayor a 88 cm en mujeres. Cuando se excluyeron del diagnóstico de SM a aquellos sujetos con DM-2 y/o enfermedad cardiovascular sintomática, la prevalencia del SM fue del 26% para los varones y del 24% para las mujeres (10). Por tanto, la prevalencia del SM es muy elevada, y afecta a casi un tercio de la población adulta española. Con respecto a la prevalencia de los diferentes criterios del SM, una tensión arterial igual o superior a 130/85 mm Hg fue el factor de riesgo más prevalente en los varones con SM, y estuvo presente en el 89% de ellos. En las mujeres el PC igual o mayor a 88 cm estuvo presente hasta en el 95% de las mujeres con SM, seguido de una tensión arterial igual o superior a 130/85 mm Hg en el 87% de las mujeres con SM. Sin embargo, los criterios relacionados con el perfil lipídico fueron los menos prevalentes tanto en hombres como en mujeres (Tabla 8). La prevalencia de SM aumenta con la edad: el 20% de los varones y el 16% de las mujeres menores de 40 años de edad, el 41% de los varones y el 37% de las mujeres entre 40 y 59 años, y el 52% de los

varones y el 54% de las mujeres a partir de los 60 años. La prevalencia del SM aumenta muy especialmente a medida que aumenta el IMC. Los hombres y mujeres con sobrepeso tienen un riesgo de 6 y 5,5 veces mayor de cumplir los criterios de SM en comparación con los individuos con peso normal. En los hombres y mujeres con obesidad en comparación con los individuos de peso normal, estas cifras aumentan hasta 32 y 17 veces, para hombres y mujeres respectivamente (38) .

Tabla 8. Criterios de SM de acuerdo al sexo (38)

Distribución por sexos de los criterios de síndrome metabólico en España. Estudio DARIOS

	Varones %	Mujeres %	p
Circunferencia abdominal ≥ 102 cm (varones) o ≥ 88 cm (mujeres)	77	95	< 0,001
Colesterol HDL < 40 mg/dl (varones) o < 50 mg/dl (mujeres)	41	58	< 0,001
Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o tratamiento farmacológico	80	71	0,019
Triglicéridos > 150 mg/dl	62	44	< 0,001
PAS ≥ 130 mm Hg o PAD ≥ 85 mm Hg o tratamiento farmacológico	89	87	0,162

Fuente: Murillo FC, Síndrome metabólico: concepto, epidemiología, etiopatogenia y complicaciones. Medicine. Octubre de 2013; 11(40):2402-9.

B. Etiología del Síndrome Metabólico

La hipótesis más aceptada para describir la fisiopatogenia de este síndrome lo constituye la **resistencia a la insulina** (RI) por parte de los tejidos periféricos, en especial por el músculo esquelético, lo que lleva a una hiperinsulinemia secundaria. Clínicamente la RI se define como la incompetencia de una determinada concentración de insulina para conseguir el control de la glucosa y, aunque es la base fisiopatológica de la DM-2, no unificaría todos los aspectos

etiológicos en el SM. Es una alteración celular compleja que implica fundamentalmente al tejido adiposo, al hígado y al músculo esquelético. Además, se asocia a otras alteraciones metabólicas, como alteración de la tolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, disminución de los niveles de HDL-colesterol, HTA y obesidad central. (39)

La RI puede evaluarse utilizando un modelo homeostático (índice HOMA), derivado de las concentraciones de glucemia e insulinemia plasmáticas en ayunas, que fue desarrollado por Matthews y col. (40) En los últimos años, este método ha sido utilizado en varios estudios clínicos epidemiológicos, utilizando en todos ellos individuos sanos para establecer rangos de normalidad. Los valores normales oscilan alrededor de la unidad y los sujetos insulino resistentes exhiben valores mayores de 2.6. No hay un criterio establecido en los puntos de corte para el diagnóstico de la insulinoresistencia, oscilando entre 2,6 y 3.16 (41).

El principal contribuyente al desarrollo de RI es el exceso de AGL circulantes, que se derivan bien de las reservas de triglicéridos (TG) del tejido adiposo sometidos a la lipasa dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) o bien de la lipólisis de lipoproteínas ricas en TG en los tejidos por la lipoproteinlipasa. Al desarrollarse la RI, aumenta la liberación de AGL en el tejido adiposo que, a su vez, inhiben los efectos antilipolíticos de la insulina. Por otro lado, los AGL suponen un exceso de sustrato para los tejidos sensibles a la insulina y provocan alteraciones del sistema de señales que regulan el metabolismo de la glucosa. En el músculo modifican la acción de las proteincinasas. En el hígado, en modelos de experimentación animal se ha comprobado que provocan defectos en los receptores estimulados por insulina. Los AGL aumentan la producción hepática de glucosa y disminuyen en los tejidos periféricos la inhibición de la producción de glucosa mediada por insulina. Mientras tanto, continúa la génesis de lipoproteínas hepáticas, relacionada con el efecto estimulante de dichos AGL y de la insulina. En el músculo esquelético, en pacientes resistentes a la insulina, obesos y con DM-2

se han encontrado defectos intracelulares en la fosforilación oxidativa de las mitocondrias que se relacionan con la ocupación de las vías metabólicas por los lípidos, llegando incluso a su acumulación en forma de TG. (41)

C. Síndrome Metabólico y EHGNA

Con el continuo aumento de la obesidad en los países occidentales, la prevalencia de EHGNA ha seguido una tendencia similar. (42) En ocasiones, se ha hecho referencia a la EHGNA como la manifestación hepática del SM y se ha debatido si esto podría incluirse como un componente de SM. La EHGNA se asocia significativamente con los componentes de SM como el aumento de circunferencia abdominal, triglicéridos, presión arterial, glucosa, RI y niveles más bajos de HDL; tal es así que la prevalencia de EHGNA e aumenta en paralelo con la cantidad de componentes de SM presentes. (43)

La EHGNA y el SM se superponen en muchos aspectos, incluido el espectro de enfermedades que predicen y, de hecho, el SM también es un predictor importante de EHGNA. La EHGNA también predice tanto la DM-2 como la enfermedad cardiovascular. Además, la presencia de cualquiera de estas enfermedades podría diferenciar por qué algunas personas obesas, pero no todas, e incluso algunas personas no obesas, desarrollan complicaciones metabólicas adicionales. Debido a las diversas definiciones de SM y EHGNA, las dos condiciones no necesariamente coexisten en la misma persona(44). En un estudio transversal en México, la EHGNA estuvo presente en el 87% de los hombres y el 76% de las mujeres con SM. En un estudio en España, la prevalencia de EHGNA por ecografía fue del 53% en pacientes con SM. La prevalencia de EHGNA por ecografía de los datos del estudio NHANES III (1988–1994) es más baja, con EHGNA presente en solo el 30% de los pacientes con SM. También hubo cierta discordancia en que casi el 20 % tenía EHGNA sin SM, mientras que el 10 % con SM no tenía EHGNA. El modelo estadístico no respaldó que la EHGNA sea una manifestación independiente que deba agregarse

como un componente de SM. No obstante, un diagnóstico de SM podría significar que el riesgo de EHGNA es mayor (43).

1.1.5.2. Factores ambientales

Los factores dietéticos, tanto en términos de cantidad de ingesta calórica como de composición nutricional, contribuyen al desarrollo de EHGNA. En un estudio de 18 individuos sanos, la duplicación de la ingesta calórica habitual con comidas rápidas procesadas dio lugar a importantes elevaciones de ALT y a un aumento de la esteatosis hepática en menos de 4 semanas (45).

La fructosa es un factor dietético lipogénico y proinflamatorio que provoca estrés oxidativo y un aumento del TNF- α . El hígado la elimina en un 90% dentro del metabolismo de primer paso y es metabolizada por quinasas hepáticas específicas (independientemente de la acción de la insulina) en fructosa-1-fosfato. Este metabolito se convierte en triosa fosfato, que entra en la vía glucolítica generando sustratos para la lipogénesis *de novo* (46). En modelos de ratón, la EHGNA inducida por la fructosa se asocia a un sobrecrecimiento bacteriano y a un aumento de la permeabilidad intestinal. La fructosa también puede inducir una deficiencia de cobre en los ratones y el consiguiente desarrollo de EHGNA. En pacientes con EHGNA, la ingesta diaria de fructosa se asocia a un aumento de la fibrosis (47) y se ha sugerido que esto se debe a la fructosa industrial y no a la derivada de la fruta (48). Por lo que las bebidas azucaradas que contienen fructosa, como la sacarosa y el jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, se asocian a un mayor riesgo de desarrollar esteatosis y esteatohepatitis, especialmente en personas con sobrepeso u obesidad.

Por el contrario, el café ha demostrado ser un factor protector de fibrosis en los pacientes con EHGNA (49); esta acción se debe a diversos antioxidantes, pero también a la cafeína per se (50).

Las grasas monoinsaturadas, típicas de una dieta de tipo mediterráneo, son protectoras de EHGNA. En un ensayo clínico aleatorizado de 6 semanas de

duración , la dieta mediterránea demostró mejorar la esteatosis y la RI incluso sin pérdida de peso en pacientes con RI y EHGNA (51).

El microbiota intestinal influye en la susceptibilidad del huésped a la obesidad, la esteatosis hepática, la EHGNA, la fibrosis hepática y el cáncer de hígado primario. A la inversa, los factores del huésped (por ejemplo, la composición de la dieta, la adiposidad, la frecuencia y patrón de alimentación y los ciclos de sueño y vigilia) influyen en el microbiota intestinal. Los primeros modelos de experimentación apoyaban una microbiota anormal como causa principal de los defectos de permeabilidad intestinal que exponen a los huéspedes a factores nocivos derivados del intestino (por ejemplo, lipopolisacáridos bacterianos, otros ligandos de los receptores tipo Toll y ácidos biliares tóxicos). Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que cuando las señales inflamatorias generadas por el huésped son insuficientes, el microbiota intestinal es incapaz de mantener las funciones de barrera intestinal que son hepatoprotectoras y metabólicamente favorables. (52)

Queda por determinar si una manipulación más directa del microbiota intestinal con antibióticos, prebióticos o probióticos puede prevenir o tratar la EHGNA. La elaboración de perfiles de los cambios relacionados con la EHGNA en la microbiota intestinal es un área de investigación activa que está en sus inicios, pero que se está beneficiando de la reciente disponibilidad de grandes biobancos de muestras humanas bien caracterizadas, así como de los avances en la secuenciación del ARN y la metagenómica (53).

El trabajo por turnos y los viajes que perturban los ciclos normales de alimentación y de sueño-vigilia favorecen la adiposidad, el SM y la EHGNA. Los estudios realizados en ratones han revelado que estas actividades alteran los ritmos circadianos a múltiples niveles (es decir, en el sistema nervioso central, el hígado y el microbioma intestinal), descubriendo mecanismos integrados que normalmente equilibran la oferta y la demanda de energía (54).

El ejercicio regular aeróbico parece redistribuir los depósitos de grasa en el cuerpo, que por último conduce a un descenso de la obesidad visceral y aumenta

la respuesta a la insulina en el tejido adiposo. Datos provenientes de otros estudios sugieren que el ejercicio físico regular disminuye el riesgo de desarrollar DM-2 y mejora los niveles en sangre de colesterol (LDL y HDL), ambos, factores de riesgo significativos para desarrollar esteatohepatitis. La modificación del estilo de vida ha mostrado resultados más esperanzadores que el uso de metformina en la prevención de la DM-2 (58% Vs 31%) en el Programa de Prevención de la Diabetes. La obesidad y la RI con todas las consecuencias para la salud conocidas hasta ahora se consideran de alta prioridad; y es razonable pensar que la adopción generalizada por parte de la de la comunidad mundial de la modificación del estilo de vida, ayudará a superar la epidemia del siglo actual de la obesidad, tan relacionada con riesgos de salud, incluyendo la EHGNA (55).

1.1.5.3. Factores genéticos

La genética juega un papel clave en el desarrollo y progresión de la enfermedad hepática metabólica, mediante la interacción con factores ambientales y viceversa

Se ha documentado que la EHGNA es más prevalente en familias con estimaciones de heredabilidad de alrededor del 40%, incluso después de ajustar por edad, sexo y obesidad. En un estudio de gemelos, la heredabilidad de la alteración de la ALT sérica por causas no alcohólicas fue del 55% (56). El origen étnico también afecta a la prevalencia de EHGNA. En el Dallas Heart Study, el 45% de los hispanos, el 33% de los blancos y el 24% de los negros tenían EHGNA (57). El polimorfismo genético del PNPLA3, conocido como adiponutrina también podría contribuir a la variación étnica en la prevalencia de EHGNA (58). En línea con el fuerte papel de la genética en la patogénesis de EHGNA, se ha observado que las diferencias raciales y étnicas en su prevalencia, representa un marcador de riesgo importante a tener en cuenta en la evolución de EHGNA en la mayoría de los casos. En países americanos, por ejemplo, los sujetos hispanos

tienen mayor riesgo que los sujetos de ascendencia europea, mientras que los afroamericanos están más protegidos independientemente de la presencia de DM-2 y del IMC. El polimorfismo del PNPLA₃ I148M es un factor de riesgo importante para el desarrollo y evolución de EHGNA. Este polimorfismo genético codifica una proteína de 481 aminoácidos expresada en el retículo endoplasmático y en la superficie de los lípidos en hepatocitos y adipocitos, que se induce en el hígado después de la alimentación. Aunque el mecanismo y los sustratos fisiológicos siguen siendo un área de investigación, la variante I148M común parece interrumpir la actividad de la fosfolipasa de la enzima, por lo que probablemente alteran el catabolismo de los lípidos, pero podría también adquirir nuevas funciones, como aumentar la síntesis de fosfolípidos. Es importante destacar que en la asociación entre este polimorfismo y la esteatosis, el PNPLA₃ es independiente de la RI y la concentración de lípidos en suero, pero parece modificar la respuesta a factores nutricionales y de estilo de vida como la obesidad (59).

Sookoian et al reportó una asociación entre el alelo 148 M del PNPLA₃ y el aumento de la gravedad de la EHGNA. La asociación de la variante I148M con enfermedad hepática progresiva sugiere que influye en la regulación de mediadores lipídicos proinflamatorios. (60)

La coexistencia del alelo G rs738409 (148 M) del PNPLA₃ y un factor de estrés ambiental independiente como la obesidad o el consumo crónico de alcohol, se asocia con niveles de transaminasas (61).

Numerosos estudios genéticos, aplicando la hipótesis fisiopatológica de los múltiples impactos han estudiado los efectos de variantes genéticas en presencia de EHGNA y en su progresión. La hipótesis previa puede simplificarse en los siguientes mecanismos (no mutuamente exclusivos): genes implicados en el metabolismo de los lípidos hepáticos (síntesis, el almacenamiento, la exportación, la oxidación), los genes implicados en la señalización de la insulina, y finalmente, los genes implicados en el estrés oxidativo y la inflamación (62).

Nuestro grupo de trabajo ha estudiado diversos polimorfismos genéticos relacionados con varios de estos mecanismos, como la variante rs6923761 del receptor de GLP-1 en relación con mejoría de parámetros antropométricos, descenso de los niveles de insulina y del HOMA en respuesta a una dieta hipocalórica en pacientes obesos (63), además de otras asociaciones (64-71). Todos estos datos apoyan el papel de la genética en la patogénesis de la EHGNA.

En los pacientes con EHGNA diagnosticado mediante ecografía o Resonancia Magnética, la prevalencia de homocigosidad frente a la heterocigosidad para el alelo rs738409[G] fue en promedio del 12% frente al 39% en los niños europeos (72), del 17% frente al 50% en los chinos (73), del 19% frente al 51% en los taiwaneses (74). En los individuos sin EHGNA, las prevalencias respectivas fueron menores, y se situaron en una media del 8% frente al 31% en los europeos, del 11% frente al 47% en los chinos, y del 12% frente al 48% en los niños taiwaneses. En una gran cohorte de pacientes sometidos a cirugía bariátrica basada en muestras de biopsia en los EEUU., las prevalencias de homocigosidad frente a heterocigosidad para el alelo rs738409[G] fueron de una media del 7% frente al 35% para los pacientes con EHGNA y del 2% frente al 32% para los individuos con histología hepática normal. (75)

A diferencia de la EHGNA sin asociación con el polimorfismo PNPLA3 rs738409[G], las anomalías metabólicas no son siempre una característica de la EHGNA asociado a PNPLA3 rs738409[G]. En el primer estudio (59) y en la mayoría de los estudios posteriores, la EHGNA asociado a la variante PNPLA3 Ile148Met no se acompañaba de RI, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, baja concentración de colesterol HDL o inflamación en el tejido adiposo. Palmer et al informaron que los pacientes sometidos a cirugía bariátrica portadores del alelo variante PNPLA3 Ile148Met tenían paradójicamente menores concentraciones de triglicéridos y mayor susceptibilidad a DM-2 que los no portadores. Wang et al (76) documentaron que los portadores del alelo variante

tenían hipertrigliceridemia y concentraciones de insulina en ayunas más altas que los no portadores de la mutación Sin embargo, en este último estudio, los datos no se ajustaron por perímetro de cintura, que era significativamente mayor en los portadores que en los no portadores. Además, un individuo podría tener EHGNA causado por una combinación de obesidad y RI, y a su vez la variante PNPLA₃ Ile148Met. La determinación del genotipo de PNPLA₃ en rs738049 podría formar parte de las estrategias de cribado en la práctica clínica para pacientes con EHGNA, ya que podría ayudar a predecir el riesgo de la misma y establecer medidas preventivas (44)

1.1.5.4. Otros factores de riesgo: Apnea obstructiva del sueño y síndrome de ovario poliquístico

Algunos pacientes obesos con SM presentan apnea obstructiva del sueño. Además, según dos metaanálisis que reúnen datos de 18 y 11 estudios (77)(78), los pacientes con apnea obstructiva del sueño tienen un riesgo significativamente mayor (2 frente a 0 y 2 frente a 6 veces) de padecer EHGNA y de fibrosis hepática, independientemente de la obesidad. Este aumento del riesgo podría estar mediado por la hipoxia. El síndrome de ovario poliquístico también es frecuente en individuos con obesidad, SM o EHGNA. Además los pacientes con síndrome de ovario poliquístico son también más resistentes a la insulina y tienen un mayor contenido de grasa hepática que los pacientes igualmente obesos sin síndrome de ovario poliquístico (79)

1.1.6. Mecanismos fisiopatológicos

El mecanismo por el que se desarrolla y progresa la EHGNA es complejo y multifactorial. Se han formulado diferentes teorías, que inicialmente condujeron a la "hipótesis de los dos impactos". Según esta hipótesis, la acumulación hepática de lípidos secundaria al estilo de vida sedentario, la dieta rica en grasas saturadas, la obesidad y la RI, actúan como primer impacto, sensibilizando al hígado a otras agresiones que actúan como "segundo impacto". El "segundo impacto" activa las cascadas inflamatorias y la fibrogénesis (80), (Figura3). Esto ha sido apoyado por modelos animales de obesidad, como los ratones ob/ob deficientes en leptina, caracterizados por una mayor acumulación de lípidos hepáticos, en los que es necesario un segundo daño para iniciar la inflamación y la fibrosis.

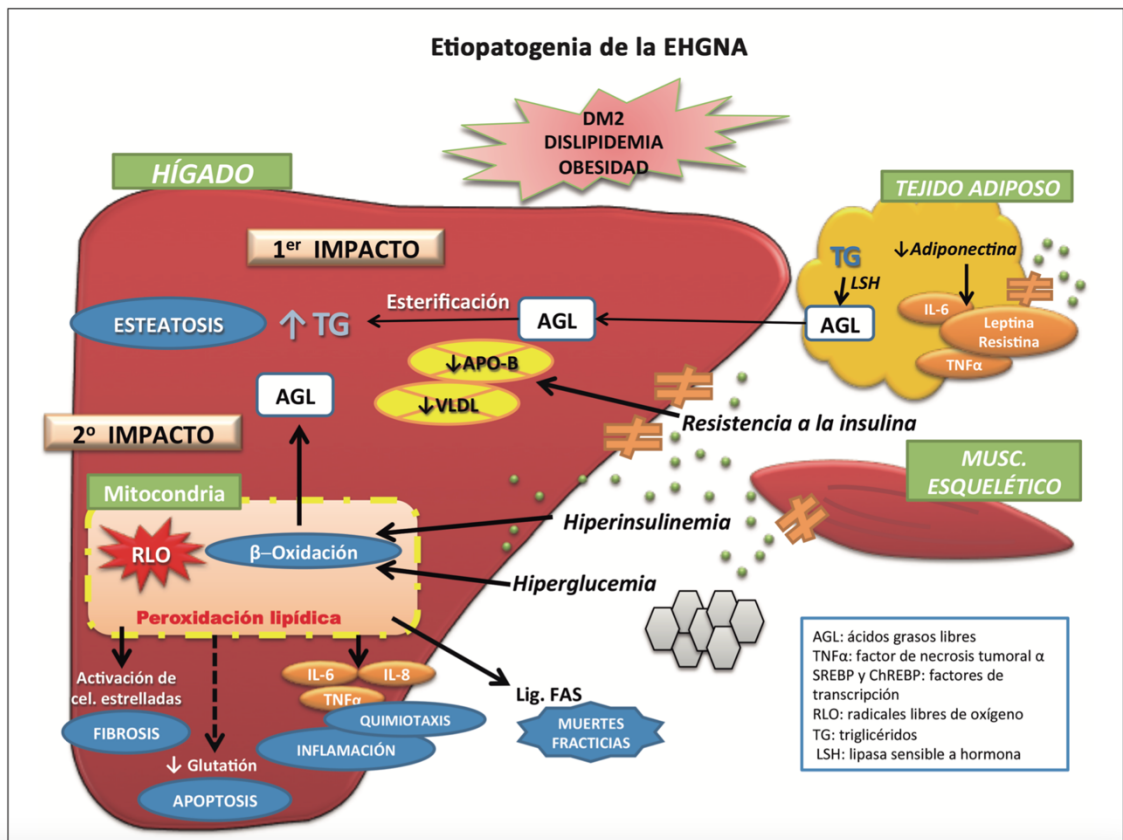


Figura 3. Etiopatogenia del HGNA – teoría del doble impacto. (2)

Sin embargo, pronto se hizo evidente que esta visión es demasiado simplista para reflejar la complejidad de la EHGNA humana, en el que múltiples factores paralelos, que actúan de forma sinérgica en individuos genéticamente predispuestos, están implicados en el desarrollo y la progresión de la enfermedad.

En consecuencia, la hipótesis de los múltiples impactos ha sustituido a la antigua hipótesis de los dos impactos en la progresión de la EHGNA. (81)

Teoría de los múltiples impactos

La hipótesis de los "múltiples impactos" incorpora varios procesos, como la RI, la lipotoxicidad, la inflamación, el desequilibrio de las citocinas, la actuación de la inmunidad innata y la microbiota, en el contexto de los factores ambientales y genéticos e incorpora una delimitación más completa de la patogénesis de la EHGNA (82). Además, la nueva terminología propuesta para denominar la EHGNA como esteatosis hepática metabólica propone definir la disfunción metabólica como el eje pivotal de la enfermedad con estos factores impulsores variables, lo que ofrece la posibilidad de una mayor subtipificación de la enfermedad (83).

No obstante, la acumulación de grasa en el hígado causada por la RI sigue representando el primer y principal impacto. En contraste con la elevada prevalencia de EHGNA en pacientes con DM-2, la prevalencia de EHGNA en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) es relativamente baja (8,8%)(84). Este hallazgo apoya aún más la hipótesis de que la RI, que se manifiesta en la obesidad y en la DM-2 pero raramente en la DM-1, es el principal factor que contribuye a la patogénesis de la EHGNA. En condiciones de RI, la insulina ya no es capaz de desactivar la producción hepática de glucosa, pero se mantiene su capacidad de promover la lipogénesis.

La RI es uno de los factores clave en el desarrollo de la esteatosis/esteatohepatitis y da lugar a un aumento de la lipogénesis hepática de novo (LDN) y a un deterioro de la inhibición de la lipólisis del tejido adiposo, con el consiguiente aumento del flujo de ácidos grasos hacia el hígado (85). La RI también promueve la disfunción del tejido adiposo, con la consiguiente alteración de la producción y secreción de adipoquinas y citoquinas inflamatorias.

La grasa se acumula en el hígado en forma de triglicéridos, y esto ocurre simultáneamente con el aumento de la lipotoxicidad por los altos niveles de ácidos grasos libres, colesterol libre y otros metabolitos secundarios del metabolismo lipídico; como consecuencia, se produce disfunción mitocondrial con estrés oxidativo y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y mecanismos asociados al estrés del retículo endoplásmico (ER) (86) y secundariamente apoptosis y muerte celular.

Además, la alteración de la flora bacteriana intestinal conduce a una mayor producción de ácidos grasos en el intestino, a un aumento de la permeabilidad del intestino delgado y, por tanto, a una mayor absorción de ácidos grasos y a un aumento de los niveles circulantes de moléculas que contribuyen a la activación de las vías inflamatorias y a la liberación de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α (87).

En los sujetos predispuestos por factores genéticos o modificaciones epigenéticas, todos estos factores afectan al contenido de grasa de los hepatocitos y al entorno inflamatorio del hígado, lo que conduce a un estado de inflamación hepática crónica a través de vías de daño hepatocelular heterogéneas, con posible progresión hacia la muerte hepatocelular (tanto por toxicidad directa como por mecanismos de activación de la apoptosis), la activación de las células estrelladas hepáticas y el depósito de matriz fibrosa. Aunque el planteamiento era que la esteatosis siempre precede a la inflamación, ahora se reconoce que la esteatohepatitis puede ser la lesión hepática inicial: el

momento y la combinación de eventos genéticos, externos e intracelulares, más que la simple suma de lesiones hepáticas, dan lugar a diferentes vías que conducen a la esteatosis o a la esteatohepatitis, respectivamente. (81)

La lipotoxicidad y la glucotoxicidad, dos procesos que se inician con la exposición de los hepatocitos a niveles elevados de lípidos y carbohidratos, respectivamente, desempeñan un papel fundamental tanto en el desarrollo de esteatosis simple como en la posterior progresión a EHNA. En este sentido, la dieta rica en grasas y carbohidratos, que suele observarse en la obesidad, predispone a la EHGNA. Los mecanismos fisiopatológicos que relacionan la lipotoxicidad y la glucotoxicidad con EHGNA incluyen defectos mitocondriales, estrés del retículo endoplásmico y estrés oxidativo. (88)

- **Glucotoxicidad**

Varios estudios epidemiológicos indican una correlación entre las dietas ricas en carbohidratos y la EHGNA. Las dietas con alto contenido en azúcares simples, como la fructosa o la sacarosa, aumentan el riesgo de padecer EHGNA (89). El consumo abundante de carbohidratos y el consiguiente aumento de los niveles de glucosa en sangre ejercen efectos deletéreos en las células, un fenómeno denominado glucotoxicidad. Este concepto está intrínsecamente ligado a la RI en el hígado, que se manifiesta con un aumento de la gluconeogénesis y una disminución de la glucogénesis, lo que conduce a la hiperglucemia (90).

La DM-2 es una condición crónica de glucotoxicidad con características de alteración del metabolismo de la glucosa e hiperglucemia. La relación entre la EHGNA y la DM-2 es bidireccional y mutuamente causal. Los estudios realizados en la población con DM-2 han demostrado que el nivel de glucosa en plasma está directamente relacionado con la severidad histológica de la EHGNA (91). El mal control glucémico es un factor predictivo independiente de la progresión de la EHGNA. Los estudios realizados en roedores indican que la exposición a la glucosa elevada induce la RI hepática (92) lo que podría ser consecuencia de la supresión de la señalización del receptor de insulina. La RI es también un factor de riesgo independiente asociado a la fibrosis hepática en pacientes con DM-2

(93). Dada la fuerte correlación entre la DM-2 y la EHGNA, será de gran interés investigar la interacción causa-efecto entre éste, la glucotoxicidad y la RI.

La inflamación crónica de bajo grado, que podría ser provocada por la glucotoxicidad y conduce a la RI, es también una característica patológica compartida de la EHGNA y la DM-2. El proceso de inflamación de la esteatosis es inducido por dos vías clásicas: la vía de la quinasa I κ B-b (IKKb) y la vía de la quinasa JUN N-terminal (JNK)(94). En el suero de los pacientes con DM-2, los niveles de interleucina-1b (IL-1b), IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y proteína C reactiva (PCR) son más elevados que en los pacientes sin DM-2. Estos reguladores inflamatorios activan las vías IKKb y JNK y, por lo tanto, promueven la RI en el hígado. El factor de transcripción factor nuclear-kB (NF-kB) de estas dos vías inflamatorias amplifica la expresión de las citocinas proinflamatorias mencionadas anteriormente (95). Además, el aumento del estrés oxidativo en los hepatocitos también explica la inflamación relacionada con la glucotoxicidad. En los ratones expuestos a la fluctuación de la glucosa, la inflamación hepática se ve potenciada por la transición de permeabilidad y la disfunción mitocondrial (96).

En resumen, la RI sistemática relacionada con la glucotoxicidad y la inflamación crónica actúan como mecanismos compartidos en la progresión de la esteatosis hepática y la DM2. Esto respalda la nueva definición de la EHGNA con la participación de la glucotoxicidad en la patogénesis. Se requieren estudios futuros para investigar el mecanismo por el que la glucotoxicidad induce la RI hepática y las opciones terapéuticas que podrían bloquear este proceso.

- **Disfunción del tejido adiposo y aumento del flujo de ácidos grasos libres al hígado**

El tejido adiposo es el lugar sistémico de almacenamiento de energía en forma de triglicéridos. Además, es un importante órgano endocrino que participa en la secreción de hormonas, citocinas y quimiocinas, denominadas adipoquinas. La obesidad, como resultado de la sobrealimentación suele provocar una disfunción del tejido adiposo. Se cree que la disfunción del tejido adiposo desempeña un

papel fundamental en el desarrollo de trastornos metabólicos, como la RI y la EHGNA (97). En la obesidad, el exceso de AGL conlleva un hiperaflujo de éstos hacia el hígado a través de la circulación portal. El aumento de los niveles de AGL hepáticos induce un aumento de la síntesis de lípidos y de la gluconeogénesis. Los estudios realizados tanto en modelos animales como en seres humanos han demostrado que el aumento de los niveles de AGL circulantes también puede provocar una RI periférica (98). Además, los AGL pueden contribuir a la inflamación sirviendo como ligandos para el receptor tipo Toll (TLR) 4 e induciendo la producción de citoquinas, contribuyendo así a la EHGNA.

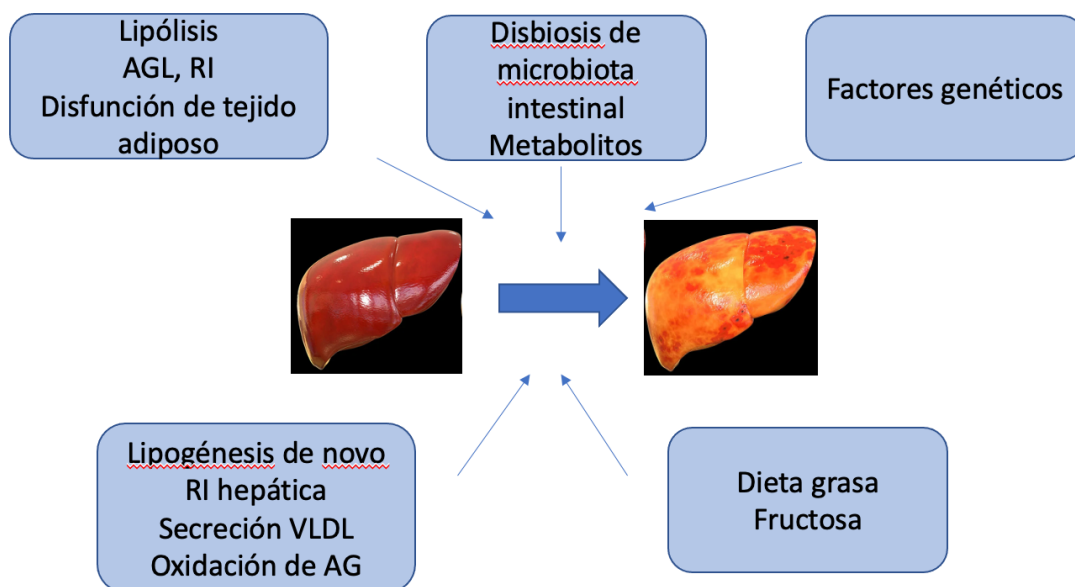


Figura 4. Factores que influyen en el hígado graso no alcohólico (HGNA). (99)

Fuente. Adaptado de Manne V et al. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Liver Dis. febrero de 2018;22(1):23-37.

- **Desregulación de las adipocinas**

En el contexto de la obesidad, en el tejido adiposo se produce una desregulación en la producción de adipocinas, las cuales causan RI. La adiponectina es una adipocina específica de los adipocitos que regula la oxidación de ácidos grasos y atenúa la

acumulación de lípidos en el tejido adiposo y el hígado. Además, regula la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo y la sensibilidad hepática a la insulina. Varios estudios han señalado que los niveles de adiponectina son más bajos en el suero de los pacientes con EHGNA que en el de los controles sanos. (100)

La leptina es otra adipocina importante que contribuye a la EHGNA. Aunque la leptina es importante para regular el apetito y aumentar el gasto energético, sus niveles aumentan en la obesidad, presumiblemente debido a la RI. Se ha documentado una asociación positiva entre los niveles de leptina circulante y la alanina aminotransferasa sérica o la esteatosis hepática (101). Además, se ha documentado que la leptina promueve la fibrogénesis en las células estrelladas al estimular la producción de genes fibrogénicos y la inflamación en las células T.

- **Defectos en la producción y el procesamiento de lípidos hepáticos**

El producto final de la LDN en el hígado son los triacilgliceroles (TAG) que se almacenan en gotas lipídicas. La producción de TAG en pacientes con EHGNA se ve afectada por diversos factores, como la RI hepática, la dieta, los macrófagos hepáticos residentes e incluso los factores genéticos que promueven el aumento de la LDN. En relación con los sujetos sanos, en los que la LDN contribuye en un 5% a la acumulación de TAG, la LDN en los pacientes con EHGNA contribuye en un 26% al aumento de TAG. (89)

- **Lipogénesis de novo**

La insulina desempeña un doble papel en el hígado al estimular el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. La insulina promueve la lipogénesis y la glucogénesis, mientras que simultáneamente disminuye la gluconeogénesis hepática. La RI hepática se manifiesta como un cambio en el metabolismo de los carbohidratos sin ningún cambio en las vías metabólicas de los lípidos. La hiperinsulinemia resultante para superar la RI hepática en la vía de los hidratos de carbono conduce a un aumento de la LDN. (99)

- **Dieta**

Se han asociado patrones dietéticos específicos a la EHGNA. Además del aumento de la ingesta calórica, múltiples nutrientes están vinculados de forma independiente al desarrollo de la EHGNA. Las dietas hipercalóricas se asocian a la esteatosis hepática en parte debido a la hipertrofia del tejido adiposo, en particular la acumulación de tejido adiposo visceral, además de contribuir al desarrollo de RI, lo que aumenta aún más los AGL circulantes. (46)

El efecto de las dietas con alto contenido en grasas saturadas sobre la esteatosis hepática se ha demostrado en estudios con animales y en humanos. Los efectos de las dietas ricas en grasas sobre la histología de la EHGNA son diferentes según la composición de la dieta. En concreto, se ha informado de que los ácidos grasos saturados (AGS) estimulan la obesidad y la esteatosis hepática, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados aumentan la sensibilidad a la insulina y mejoran la esteatosis hepática. Se cree que la acción de los AGS en la esteatosis hepática se debe a la alteración de la señalización de la insulina, así como a una multitud de otros efectos que se engloban bajo el término de lipotoxicidad. (102)

1.1.7. Diagnóstico de EHGNA

En la actualidad, la definición de la EHGNA, tal y como se recoge en la mayoría de las directrices y publicaciones recientes y como hemos mencionado previamente, se basa en la presencia de esteatosis en >5% de los hepatocitos en ausencia de un consumo significativo de alcohol y otras causas conocidas de enfermedad hepática (Tabla 9)

Tabla 9. Criterios de diagnóstico de la enfermedad del hígado graso no alcohólico según las distintas guías. (103)

	EASL	NICE	Asia Pacific	AISF	AASLD
Criterios	Esteatosis en > 5% de los hepatocitos por imagen o histología Ninguna otra causa de esteatosis RI	Exceso de grasa en el hígado Ninguna otra causa de esteatosis No consumo significativo de alcohol	Esteatosis hepática por imagen o histología Ninguna otra causa de esteatosis No consumo significativo de alcohol	Esteatosis hepática en la imagen o en la histología Ninguna otra causa de esteatosis No consumo significativo de alcohol	Evidencia de esteatosis hepática por imagen o histología Ninguna otra causa de esteatosis No consumo significativo de alcohol No enfermedad hepática crónica coexistente
Consumo alcohol (Hombres)	30 g/d	30 g/d	2 bebidas estándar/d 140 g/sem	30 g/d	21 bebidas estándar/sem 294 g/sem
Consumo alcohol (Mujeres)	20 g/d	20 g/d	1 bebidas estándar/d 70 g/sem	20 g/d	14 bebidas estándar/sem 196 g/sem
EASL: European Association for the Study of the Liver; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; AISF: Italian Association for the study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases					

Adaptado de: Leoni S. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. World J Gastroenterol. 14 de agosto de 2018;24(30):3361-73

Las dos diferencias más importantes y significativas entre la nueva denominación (esteatosis hepática metabólica) y la EHGNA son que en la nueva denominación el diagnóstico no requiere la exclusión de pacientes con consumo de alcohol u otras enfermedades hepáticas crónicas y que la presencia de una anomalía metabólica es necesaria para el diagnóstico de EHGNA(104).

Los criterios propuestos para el diagnóstico de EHGNA se basan en la evidencia histológica, de imagen o de biomarcadores sanguíneos de acumulación de grasa en el hígado (esteatosis hepática), además de uno de los siguientes criterios: sobrepeso/obesidad, la presencia DM-2 o la evidencia de SM Esta última se define por la presencia de al menos dos anomalías metabólicas de riesgo, enumeradas en la Tabla1. (5)

1.1.7.1. Pruebas de laboratorio

Analíticamente la mayoría de los enfermos presentan una alteración discreta de las pruebas de función hepática cuando se solicita una analítica general por cualquier motivo. La hipertransaminasemia leve o moderada es el principal hallazgo en los pacientes con EHGNA. A veces cursan con una elevación discreta de los marcadores de colestasis, especialmente la GGT, lo que varios estudios han relacionado con la DM-2, la obesidad y más específicamente con la RI. Entre un 21 y un 40% de los pacientes cursan con un aumento moderado de la ferritina y del índice de saturación de la transferrina sin que se haya demostrado un aumento paralelo en la concentración intrahepática de hierro. (105)

1.1.7.2. Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen convencionales (ecografía [US], tomografía computarizada [TC] y resonancia magnética [RM]) son de utilidad para visualizar los cambios en la morfología hepática secundarios a la acumulación de grasa en el hígado y permiten evidenciar con alta especificidad los cambios relacionados con cirrosis en caso de EHGNA en evolución cirrótica. En la actualidad, ninguna modalidad de

imagen ha sido validada adecuadamente para diagnosticar EHGNA con el nivel de certeza necesario para su uso clínico. Por otro lado, ninguna de ellas hasta la fecha permite diferenciar de forma segura la esteatosis simple de la EHNA. (106)

1.1.7.3. Evaluación de esteatosis

A) Ultrasonografía. Es la prueba de imagen de primer nivel en caso de sospecha diagnóstica de EHGNA debido a su bajo coste, seguridad, accesibilidad y posibilidad de repetición. Los signos diagnósticos de esteatosis incluyen: a) aspecto hiperecogénico (brillante) del hígado, que resulta más evidente en comparación con el aspecto del parénquima renal o esplénico; b) atenuación de la transmisión de los ultrasonidos a los segmentos posteriores del hígado y c) disminución de visualización de las paredes del árbol vascular intrahepático y de la vesícula biliar. El rendimiento de la US para diagnosticar esteatosis varía considerablemente entre estudios (sensibilidad: 60-94%; especificidad: 66-95%), principalmente a causa de su baja sensibilidad para diagnosticar esteatosis leve (< 20% de los hepatocitos). Por otra parte, la US con contraste permite confirmar la presencia de depósito focal de grasa y hacer el diagnóstico diferencial de lesiones focales (105).

B) Controlled attenuation parameter (CAP) Técnica basada en ultrasonidos capaz de cuantificar la esteatosis incorporada al equipo de elastografía de transición, el CAP procesa la atenuación de las ondas de ultrasonido cuando viajan a través del tejido del hígado graso con un algoritmo propio, proporcionando un valor numérico que se correlaciona con el grado de esteatosis. Es fácil de realizar, está ampliamente disponible, es preciso y reproducible. El estudio fundamental que evaluó esta técnica mostró una AUROC de 0,91, 0,95 y 0,89 para el diagnóstico de esteatosis leve, moderada y grave. (107) Sin embargo su utilidad es limitada entre los pacientes con obesidad mórbida o grave y con ascitis. En un estudio limitado de comparación de sonda XL frente a la sonda M, el CAP no ha

mostrado diferencias en la precisión para cuantificar la grasa (108). Es necesario realizar ajustes en el resultado del CAP en función del IMC y en aquellos pacientes con EHGNA y DM-2.

C) RM - PDFF. La determinación de fracción grasa por densidad protónica con RM (PDFF) depende de la capacidad de la técnica de RM para separar las señales de agua y grasa en cualquier tejido, incluido el parénquima hepático. (Figura 5). La RM-PDFF es un biomarcador fiable de la esteatosis hepática, que permite cuantificar la esteatosis hepática, los depósitos de hierro, la esteatohepatitis y la fibrosis hepática (109). La técnica también es superior al CAP para cuantificar la grasa hepática con un AUROC de 0,99 frente a 0,85 ($P=0,009$) además de poder evaluar la totalidad del parénquima hepático. En la última década, la técnica de RM-PDFF también ha evolucionado para ser precisa en la medición de la grasa hepática con una excelente concordancia con la cuantificación de la grasa hepática basada en la biopsia hepática al inicio y en el seguimiento de los pacientes (110). Sin embargo, esta técnica está limitada por la falta de disponibilidad, el coste y la necesidad de expertos para la evaluación.

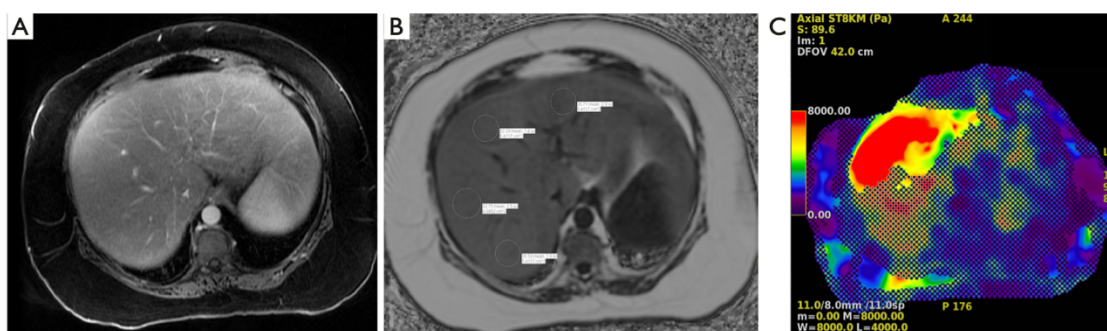


Figura 5. Este es el caso de una mujer de 53 años con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). (A) Resonancia magnética potenciada en T1 en fase venosa que muestra la anatomía del hígado; (B) la fracción grasa con densidad de protones (PDFF), basada en la resonancia magnética codificada con desplazamiento químico complejo (IDEAL IQ, GE Health), se calculó en un 32,6% (esteatosis de grado 3); (C) RM de esta paciente con una rigidez hepática medida en 5,7 kPa (F_4 /cirrosis). (107)

Fuente: Altamirano J. Non-invasive diagnosis: non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:31

1.1.7.4. Evaluación de Fibrosis

A) **Elastografía transitoria** (ET, FibroScan®, Echosens, Francia): La elastografía transitoria (ET) está disponible como una herramienta reproducible y fácil de realizar, proporciona datos objetivos de estadificación. El resultado de la prueba (medición de la rigidez del hígado se indica en unidades de kilopascal (kPa), con límites de corte disponibles para separar los diferentes estadios de fibrosis. La obtención de al menos 10 medidas válidas, con un índice de éxito superior al 60% y rango intercuartílico dividido por la rigidez inferior al 30%, permite establecer la calidad de la medida. La ET tiene una precisión del 94-100% para descartar los estadios F3-F4 con un límite de corte de 8 kPa. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la fibrosis avanzada es del 85% y 82%, para el diagnóstico de la cirrosis es del 92% y 92% respectivamente (111). La ET combinada con el índice no invasivo de fibrosis FIB-4 puede mejorar la precisión para el diagnóstico de la fibrosis avanzada o la cirrosis y reducir la necesidad de realizar una biopsia hepática, especialmente en el caso de los pacientes en los que cualquiera de las dos pruebas muestra resultados indeterminados. Sin embargo, la herramienta está limitada por falta de evaluación del parénquima hepático completo mala ventana acústica en pacientes con ascitis, obesidad mórbida, colestasis, inflamación por hepatitis aguda e insuficiencia cardíaca además de ser operador dependiente. Teniendo en cuenta el uso de la sonda XL para pacientes con una distancia piel-cápsula ≥ 25 mm, el fracaso de la ET se observa en $< 5\%$ de los pacientes con un índice de masa corporal ≥ 40 kg/m² (112). Los puntos de corte establecidos en el reciente consenso de Baveno recomiendan excluir fibrosis significativa en pacientes con elastografía transitoria < 8 kPa con un alto valor predictivo negativo. Por otro lado, una rigidez > 15 kPa es indicativa de enfermedad hepática avanzada compensada y > 25 kPa es indicativa de hipertensión portal clínicamente significativa (113)

B) Shear wave elastography (SWE): Puede realizarse mediante imágenes de fuerza de radiación acústica (ARFI), también conocidas como elastografía de punto de corte (pSWE) o SWE bidimensional (2D-SWE) basados en la ecografía . La ARFI mide la atenuación de los ultrasonidos y la velocidad de propagación de las ondas expresada en metros/segundo (m/s) y ha demostrado una precisión del 95% para el diagnóstico de la fibrosis significativa. El 2D-SWE mide la rigidez del hígado como la ET en unidades kPa, con la ventaja añadida de evaluar el parénquima hepático, y ha demostrado una precisión del 92% para el diagnóstico de fibrosis avanzada en la HGNA (42). Tanto el ARFI como el 2D-SWE se están generalizando y, a pesar de las diferencias en los valores de corte de los distintos fabricantes, de la alta fiabilidad del operador y de la limitada experiencia, la precisión es comparable a la de la ET y representa una buena alternativa para el diagnóstico no invasivo (107).

C) DEMILI® RM: La RM con la técnica Demili permite obtener un marcador de esteatohepatitis (NASHMRI), que se deriva de varios parámetros de RM asociados de forma independiente con la EHNA, y ha demostrado ser prometedora para el diagnóstico de la EHNA, un nuevo software que utiliza el procesamiento de imágenes de resonancia magnética combinando el análisis óptico con la arquitectura de redes neuronales artificiales, y permite determinar tanto el grado como la distribución de la fibrosis y la presencia de esteatohepatitis en pacientes con HGNA. Las AUROC obtenidas con este procedimiento son 0,91 para la fibrosis y 0,89 para detectar esteatohepatitis utilizando el mismo protocolo de resonancia magnética (58), sin embargo, esto requiere una mayor validación.

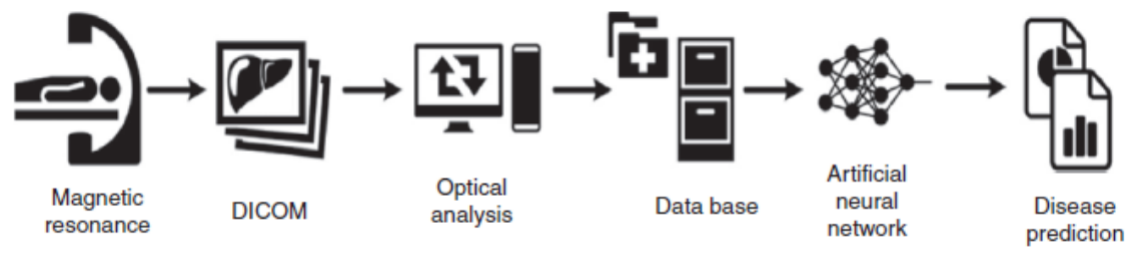


Figura 6. Diagrama de Detection of Metabolic Induced Liver Injury (DEMILI®) (58)

Fuente: Gallego-Durán R. [Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: who is affected and what can we do for them?]. Gastroenterol Hepatol. noviembre de 2013;36(9):587-96.

D) Elastografía por Resonancia (ERM)

La elastografía por resonancia magnética (ERM) adquiere las imágenes de RM mediante una secuencia phase-contrast con gradientes codificados para movimiento durante los impulsos mecánicos. Un generador acústico activo produce ondas pulsátiles a 60Hz, un tubo de plástico es el conductor pasivo para transmitir las ondas acústicas, y un dispositivo neumático pasivo se coloca sobre el paciente, en proximidad al hígado, para transmitir mediante una membrana las ondas mecánicas. Estas ondas son convertidas en mapas cuantitativos (elastogramas) de la rigidez del tejido (stiffness) medido en kilopascales, representando la propagación de las ondas de cizallamiento inducidas (113)

La ERM ha demostrado una excelente repetibilidad inter observador y tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y estadificación de la fibrosis hepática.

1.1.7.5. Diagnóstico histológico

La biopsia hepática es actualmente el “gold standard” para el diagnóstico de EHGNA y es el único procedimiento que permite diferenciar de forma fiable la esteatosis de la esteatohepatitis, a pesar de las limitaciones debidas a la variabilidad interobservador (1).

Sin embargo, es un procedimiento caro e invasivo con riesgo de morbilidad y mortalidad. Además, en centros con un gran número de pacientes remitidos o en un entorno comunitario, la biopsia hepática no es logísticamente adecuada como procedimiento de diagnóstico general. En los pacientes con enfermedad hepática crónica de otras etiologías se deben evaluar factores de riesgo metabólicos como la RI y la presencia de esteatosis por ecografía. Si están presentes, se debería realizar una biopsia hepática para confirmar la existencia de una EHGNA concomitante en casos de dudas diagnósticas o sospecha de enfermedad hepática avanzada (28).

En consecuencia, la biopsia hepática puede ser muy recomendable para los pacientes con EHGNA en los que se sospecha que coexisten enfermedades hepáticas crónicas y/o cuando es necesario distinguir la EHNA de otras enfermedades hepáticas, especialmente la hepatitis autoinmune. El desarrollo y la aplicación de nuevas modalidades de imagen y marcadores séricos no invasivos pueden reducir la necesidad clínica de la biopsia hepática. (114)

El diagnóstico histológico de esteatohepatitis debe ser realizado preferiblemente por patólogos expertos en patología hepática o por patólogos generales con un entrenamiento básico en hepatología. La principal característica histológica de la enfermedad hepática por depósito de grasa es el acúmulo de grasa en los hepatocitos, lo que se denomina esteatosis. La presencia de más de un 5% de hepatocitos esteatósicos es el criterio indispensable para el diagnóstico histológico de esteatosis hepática. Los criterios mínimos para el diagnóstico histológico de esteatohepatitis incluyen la presencia de esteatosis, daño hepatocelular (en forma de degeneración balonizante, apoptosis o necrosis) e infiltración inflamatoria lobulillar. (28)

Para unificar criterios se pueden emplear protocolos diagnósticos como el «*NAFLD activity score*» de Kleiner o el «*Steatosis, Activity and Fibrosis score*» (SAF)

Según el NAS score la esteatosis se puntúa como 0 cuando es menor del 5% del tejido hepático; 1 si $\geq 5-33\%$; 2 si $\geq 34-66\%$ y 3 si $> 66\%$. El grado de inflamación lobulillar se puntúa como 0 si no hay focos inflamatorios; 1 si hay < 2 focos; 2 si hay de 2 a 4 focos, y 3 si hay > 4 focos. La balonización hepatocitaria se estimará como 0 (no balonización), 1 (escasas células balonizadas) o 2 (prominente balonización) (Tabla 10)

Tabla 10. NAS Score

ITEM	PUNTUACIÓN	EXTENSION
ESTEATOSIS	0	< 5%
	1	5 –33
	2	> 33 – 66 %
	3	>
BALONIZACIÓN (degeneración hidrópica)	0	Ninguna
	1	Pocas células
	2	Muchas células
INFLAMACIÓN LOBULAR	0	Ningún foco
	1	< 2 focos/200x
	2	2-4 focos/200x
	3	> 4 focos/200x

Dado que la fibrosis es la lesión que más condiciona el pronóstico, también se ha establecido una graduación en 4 estadios de fibrosis: se puntúa con un 0 si no hay fibrosis; 1 si hay fibrosis perisinusoidal o portal/periportal; 2 si hay fibrosis perisinusoidal y portal/periportal; 3 si hay puentes de fibrosis, y 4 si hay cirrosis

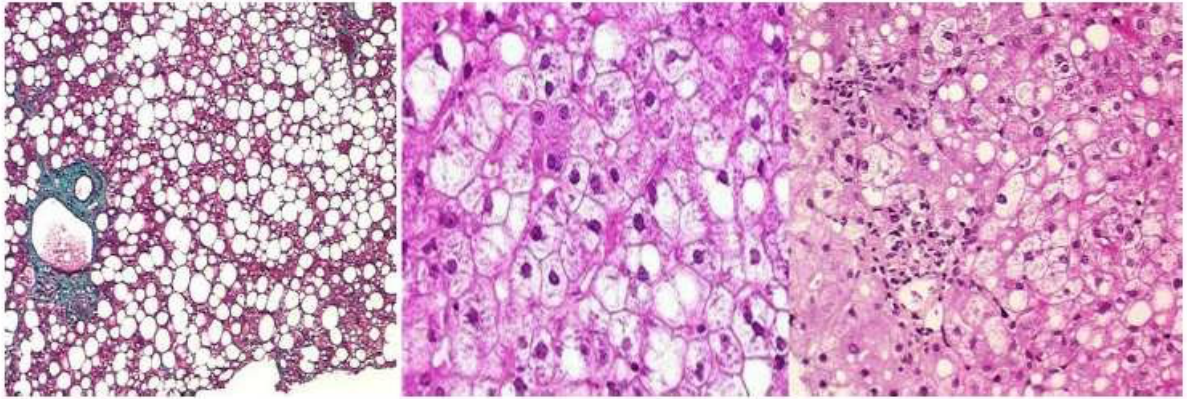


Figura 7. Hallazgos histopatológicos: acumulación de esteatosis en el hepatocito, inflamación lobulillar y degeneración balonizante (115)

1.1.7.6. Combinación de marcadores séricos y clínicos para la predicción de fibrosis hepática: marcadores no invasivos

Dado el carácter invasivo y costoso de la biopsia hepática, se han ido desarrollando fórmulas que combinan parámetros clínicos y analíticos para determinar de forma rápida, sencilla, y barata la severidad tanto de la esteatosis como de la fibrosis hepática en la EHGNA.

Los índices no invasivos deberían tener como objetivo: (i) ser coste eficaces en el ámbito de la atención primaria, identificar el riesgo de EHGNA entre los individuos con mayor riesgo metabólico; (ii) en el ámbito de la atención secundaria y terciaria, identificar a aquellos con peor pronóstico, por ejemplo, EHNA o fibrosis; (iii) controlar la progresión de la enfermedad; (iv) predecir la respuesta a las intervenciones terapéuticas.

La exactitud diagnóstica de los mismos o de la combinación de éstos aún no está claramente establecida. Los más utilizados son:

Tabla 11. Índices no invasivos para diagnóstico de EHGNA

ESTEATOSIS	FIBROSIS
- Fatty Liver Index (FLI)	- NAFLD Fibrosis Score (NFS)
- Liver Accumulation Product (LAP)	- Fibrosis-4 (FIB-4)
- Hepatitis Steatosis Index (HSI)	- Hepamet Fibrosis Score (HFS)

Fatty Liver Index: FLI, Liver Accumulation Product: LAP, Hepatitis Steatosis Index: HSI, NAFLD Fibrosis Score: NFS, Fibrosis-4: FIB-4, Hepamet Fibrosis Score: HFS

Detalladas sus correspondientes fórmulas a continuación:

ÍNDICES UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS:

- Fatty Liver Index (FLI)

Este incluye: Triglicéridos, IMC, GGT y el perímetro abdominal, y se calcula según la fórmula:

$$FLI = \left(\frac{e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglicéridos}) + 0.139 \cdot \text{IMC} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{perímetro abdominal} - 15.745}}{1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglicéridos}) + 0.139 \cdot \text{IMC} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{perímetro abdominal} - 15.745}} \right) \cdot 100$$

FLI < 30 no HGNA; FLI ≥ 60 HGNA; FLI entre 30-60 indeterminado.

- Lipid Accumulation Product (LAP)

Incluye: perímetro de cintura y triglicéridos.

LAP hombres = (circunferencia de cintura-65) x triglicéridos

LAP mujeres = (circunferencia de cintura-58) x triglicéridos

Valores LAP en hombres < 4 y LAP en mujeres < 4.4 no HGNA

Valores LAP en hombres ≥ 4 y LAP en mujeres ≥ 4.4 HGNA

- Hepatitis steatosis index (HSI)

Incluye ALT, AST, IMC Y DM₂

$HIS = 8 \times (ALT/AST) + BMI (+2 \text{ mujer; } +2 \text{ DM}_2)$.

Valores ≥ 36 = esteatosis

ÍNDICES UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS HEPÁTICA:

- Índice APRI

Está formado por el cociente AST/plaquetas. Se calcula mediante la fórmula:

$APRI = [(AST/LSN)/\text{plaquetas } (10^9/L)] \times 100$

LSN: Límite superior de la normalidad (35 UI/L)

Un valor < 0.5 no fibrosis y un valor > 1.5 fibrosis. Entre 0,5-1,5 indeterminado.

- Índice FIB-4

Este incluye: edad, AST. Plaquetas y ALT. Se calcula según la fórmula:

$FIB-4 = [\text{edad (años)} \times AST \text{ (IU/L)} / \text{plaquetas } (10^9/L \times ALT \text{ (IU/L)}^{1/2}]$

FIB-4 < 1.45 no fibrosis y FIB-4 > 3.25 fibrosis. Entre 1.45-3.25 indeterminado.

- NAFLD Fibrosis Score (NFS)

$-1.675 + 0.037 \times \text{Edad (años)} + 0.094 \times \text{BMI (Kg/m}^2) + 1.13 \times \text{DM}_2 \text{ (si 1, no 0)} + 0.99 \times (AST/ALT) - 0.013 \times \text{plaquetas (U/L)} - 0.66 \times \text{albúmina (g/dL)}$

NFS < -1.455 = Fibrosis leve, ≥ -1.455 y < 0.675 Indeterminado, ≥ 0.675

Fibrosis avanzada

- Hepamet Fibrosis Score (HFS) (116)** = $1 / (1 + e^{(5.713 - 0.996 \times \text{Edad [45-64 años]} - 1.745 \times \text{Edad} [\geq 65 \text{ años}] + 0.907 \times \text{Sexo masculino} - 0.771 \times \text{Diabetes Mellitus} - 0.746 \times \text{AST [35-69 UI/mL]} - 1.992 \times \text{AST} [\geq 70 \text{ UI/mL}] - 0.044 \times \text{Albúmina [4-4,49 mg/dL]} - 0.944 \times \text{Albúmina} [<4 \text{ mg/dL}] - 1.028 \times \text{HOMA [2-3,99]} - 2.087 \times \text{HOMA} [\geq 4] - 0.876 \times \text{plaquetas} [155.000-219.999] - 2.241 \times \text{plaquetas} [<155.000])})$

Interpretación	
<0.12	Fibrosis leve
≥0.12, <0.24	Indeterminado
≥0.24	Fibrosis avanzada

Biomarcadores de esteatohepatitis

El diagnóstico de EHNA proporciona una importante información pronóstica e indica un mayor riesgo de progresión de la fibrosis, cirrosis y posiblemente comorbilidades hepáticas. Además, puede propiciar un seguimiento más estrecho y, posiblemente, una mayor necesidad de un tratamiento más intensivo.

Las pruebas clínicas, bioquímicas o de imagen no pueden distinguir la EHNA de la esteatosis. Los fragmentos de citoqueratina 18 (CK-18), que se generan durante la muerte celular (fragmentos M65) o la apoptosis (fragmentos M30), tienen una precisión modesta para el diagnóstico de EHNA (66% de sensibilidad, 82% de especificidad) (117). Los cambios en la CK-18 son paralelos a la mejoría histológica, pero no tienen un mejor rendimiento que ALT en la identificación de las respuestas histológicas (118). Hasta la fecha, las pruebas no invasivas no están validadas para el diagnóstico de EHNA.

Biomarcadores de esteatosis

Utilizando la ecografía como referencia para el diagnóstico de la esteatosis, se han propuesto cuatro puntuaciones: el índice de hígado graso (FLI), el índice de esteatosis hepática (HSI), el producto de acumulación de lípidos (LAP) y el índice de EHNA (ION). El FLI se ha desarrollado en una cohorte de 496 sujetos con sospecha de enfermedad hepática. Incluye cuatro componentes que se realizan de forma rutinaria y están ampliamente disponibles [IMC, perímetro de la cintura), TG y GGT], y sus valores oscilan de 0 a 100. Un FLI < 30 excluye la presencia de esteatosis con una sensibilidad del 87%, mientras que un FLI \geq 60 confirma la presencia de esteatosis con una especificidad del 86%. Es importante destacar que el FLI se ha asociado con la mortalidad hepática, cardiovascular y relacionada con el cáncer en pacientes con síndrome metabólico (119). El HSI se ha desarrollado en una población de 10.724 sujetos coreanos sometidos a un chequeo médico (5.362 casos con HGNA frente a 5.362 controles emparejados por edad y sexo) y se compone de tres variables (ratio AST/ALT, IMC y diabetes). El HSI tuvo un AUROC de 0,81 y una sensibilidad del 93% para descartar la esteatosis en un punto de corte < 30 y una especificidad del 92% para descartar la esteatosis en un punto de corte \geq 36. La puntuación LAP, desarrollada en una cohorte de 588 pacientes (305 con sospecha de enfermedad hepática y 283 controles emparejados por edad y sexo), se calcula utilizando también tres variables (PC, TG y sexo) y tuvo una AUROC de 0,79 para diagnosticar esteatosis > 30%. Un estudio de validación externa que incluía 168 pacientes con EHGNA y 168 controles confirmó que el LAP tiene una precisión moderada para la esteatosis >5% con un AUROC de 0,78, una sensibilidad del 99% para descartar la esteatosis cuando es >20 y una especificidad del 94% para descartar la esteatosis cuando es >80. (120)

Cuando se compararon retrospectivamente el FLI, el NAFLD-LFS y el HSI en la misma cohorte de 324 pacientes con sospecha de EHGNA y biopsia hepática, sus valores AUROC para el diagnóstico de esteatosis (>5%) no difirieron (0,83, 0,80 y 0,81, respectivamente) (121), sin embargo en algún estudio se concluye que para

esteatosis el FLI es el índice más sensible y el HSI el más específico, en especial en población diabética y en obesos. (122)

Biomarcadores de fibrosis

Los paneles serológicos de fibrosis tienen en general un alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de fibrosis avanzada y son útiles para la exclusión de enfermedad avanzada, teniendo una menor utilidad en estadios iniciales de fibrosis(28).

Las guías europeas (EASL) sugieren el uso del NFS y FIB-4 como índices no invasivos para identificar a los pacientes con riesgo de fibrosis avanzada.

Screening de la EHGNA. Poblaciones de riesgo

No existe acuerdo sobre en qué poblaciones realizar el screening de la EHGNA debido a: (A) La EHGNA es una causa común de enfermedad hepática crónica en la población general, pero provoca una enfermedad hepática grave en una pequeña proporción de personas afectadas; (B) Los pacientes con DM-2 presentan una mayor prevalencia de EHGNA, EHNA y fibrosis avanzada; (C) En la actualidad no existe un tratamiento farmacológico eficaz; (D) La biopsia hepática es un procedimiento que conlleva riesgos; (E) Existen pocos análisis rentables. Todas estas consideraciones implican un enfoque diferente del cribado de la EHGNA por parte de las sociedades científicas. Sólo las directrices de la EASL y del NICE Asia-Pacífico recomiendan el cribado, respectivamente, en los grupos de "alto riesgo". Por el contrario, las directrices de la AASLD hacen hincapié en que, hasta la fecha, no existen pruebas de rentabilidad que respalden el cribado de EHGNA en adultos, incluso si presentan varios factores de riesgo metabólico, y sugieren en cambio un concepto de "vigilancia" en estas poblaciones. (103)

En todo caso, la detección de fibrosis en pacientes de riesgo con EHGNA, como obesos, diabéticos tipo 2 presencia de SM, HTA o dislipidemia, o en pacientes con

enfermedades inmunomediadas se debe abordar con métodos con un alto valor predictivo negativo, es decir, que descarten fibrosis con alta seguridad diagnóstica, que sean accesibles, baratos y fáciles de usar en la práctica clínica habitual, (113).

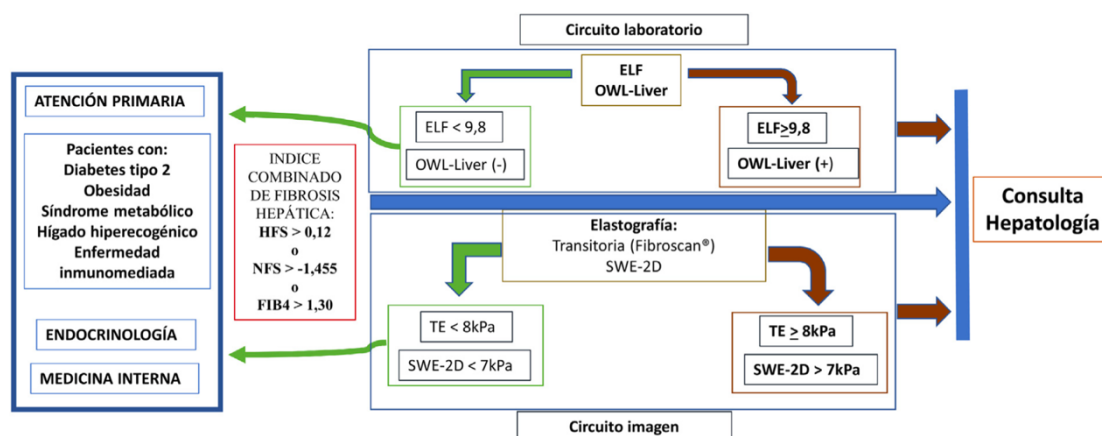


Figura 8. Esquema de circuito asistencial de detección y derivación de pacientes con EHGNA desde atención primaria. HFS: Hepamet Fibrosis Score; NFS: NAFLD fibrosis score, FIB₄, ELF: Enhanced Liver Fibrosis; TE: elastografía transitoria (transient elastography); SWE-2D: Elastografía por onda de cizallamiento en 2 dimensiones (shear wave elastography-2D).

Fuente: M. Romero - Gómez, Esteatohepatitis no alcohólica, Med Clin (Barc) En prensa

1.1.8. Tratamiento de la EHGNA

1.1.8.1. Modificaciones del estilo de vida

La base para el tratamiento de la EHGNA es el cambio en el estilo de vida, haciendo especial énfasis en la dieta hipocalórica como la dieta mediterránea y el ejercicio físico. Con un 5% de pérdida de peso se logra una reducción de la esteatosis, con un 7% una reducción de la inflamación y con un 10% una mejoría de la fibrosis. (123)(124)

Por tanto, debemos recomendar pérdidas de peso superiores al 10% para lograr el máximo beneficio. Las pérdidas de peso entre el 7 y el 10% en pacientes con pocos factores de riesgo también mejoran las alteraciones metabólicas y reducen de manera significativa la esteatosis, la inflamación y la balonización.

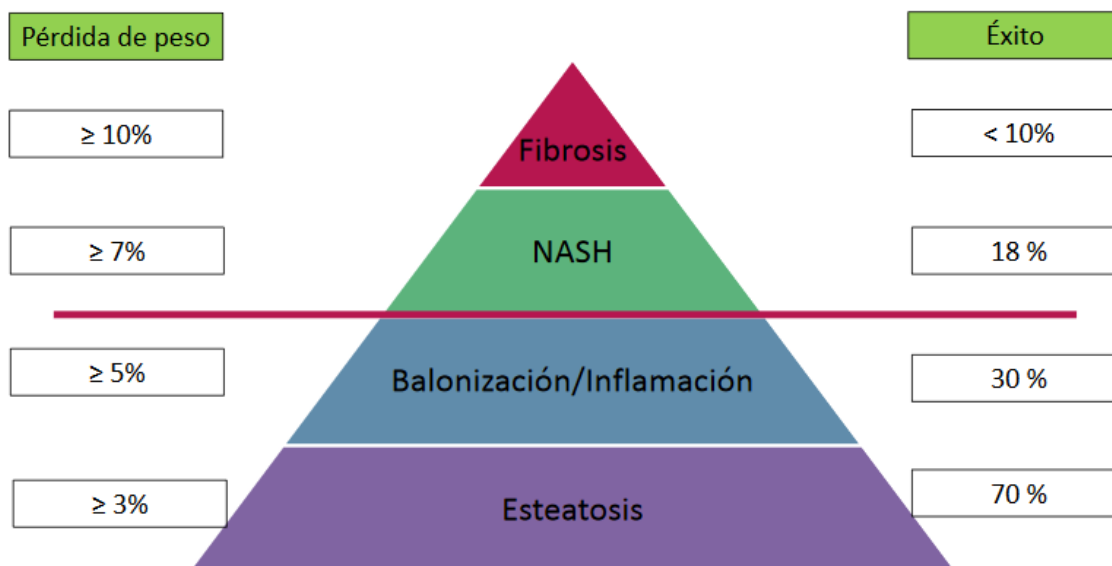


Figura 9. Relación entre la pérdida de peso y cambios histológicos en la EHGNA

1.1.8.2. Tratamiento dietético

Estudios experimentales han demostrado que las dietas enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) omega-3 aumentan la sensibilidad a la insulina, (13) reducen el contenido de triglicéridos intrahepáticos y mejoran la esteatohepatitis. En los estudios epidemiológicos, la dieta de los pacientes con EHNA de peso normal, comparada con la de los controles emparejados por edad, sexo e IMC, es más rica en grasas saturadas y colesterol y más pobre en PUFA. (125)

Según revisiones sistemáticas y metanálisis recientes, la adhesión a la dieta mediterránea presenta un efecto beneficioso en la prevención y la resolución del síndrome metabólico, así como en parámetros metabólicos individuales. Varios estudios han demostrado los efectos favorables de la dieta mediterránea sobre el

síndrome metabólico. Además, es bien sabido que, controlando la obesidad, la hipertrigliceridemia, la DM.2 y moderando el consumo de alcohol se puede prevenir o minimizar la acumulación de grasa en el hígado.

La dieta mediterránea mejora la sensibilidad a la insulina y ha demostrado conseguir una reducción significativa de la esteatosis de hasta el 39%, comparado con un 7% con una dieta baja en grasas y alta en hidratos de carbono (51)

Este beneficio se puede deber al contenido en aceite de oliva (como ácido graso monoinsaturado) independiente del contenido calórico de la dieta, además del aumento de omega-3, fruta, vegetales, fibra y reducción de grasas saturadas, hidratos de carbono simples, bebidas azucaradas y alimentos procesados ricos en fructosa, grasas trans y alcohol. (28)

Por sus componentes, es bien sabido que la dieta mediterránea presenta beneficios para la salud y puede prevenir la obesidad, la diabetes y las afecciones cardiovasculares, así como el espectro de HGNA, sin embargo se necesitan ensayos de intervención dietética bien diseñados para definir las pautas dietéticas exactas para el HGNA y para explicar el papel del patrón dietético mediterráneo, como dieta de referencia indispensable. (126)

Actualmente, la dieta mediterránea es el patrón dietético recomendado para los pacientes con HGNA por la reciente Guía de Práctica Clínica EASL-EASD-EASO (Figura 8) (125)

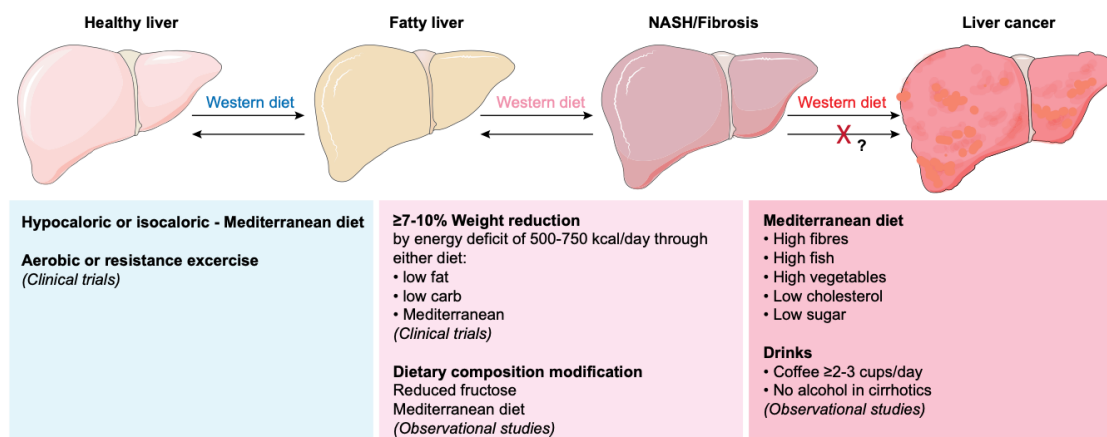


Figura 10. Resumen de las opciones de tratamiento nutricional (basadas en ensayos clínicos o estudios observacionales) a lo largo del curso del HGNA. La remisión de la esteatosis puede producirse con la reducción de peso conseguida mediante varios tipos de dieta o con la dieta mediterránea isocalórica (que induce beneficios metabólicos y antiinflamatorios), según indican los ensayos clínicos. Para la remisión de la EHNA o de la fibrosis, no hay pruebas de los ensayos clínicos que demuestren el beneficio de la mejor de la composición de la dieta, mientras que sí hay pruebas de que es necesaria una reducción de peso de al menos un 7%. En cuanto a la prevención de la progresión hacia el cáncer de hígado, las pruebas relativas a determinados alimentos y nutrientes se derivan únicamente de grandes estudios observacionales y necesitan una mayor confirmación.

Fuente: Romero-Gómez M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. J Hepatol. octubre de 2017;67(4):829-46

1.1.8.3. Ejercicio físico

El ejercicio físico mejora la salud cardiovascular y reduce la RI, independientemente del peso perdido (127)

Los estudios muestran que la actividad física (AF) (150-200 min a la semana) produce una mejoría significativa de las alteraciones metabólicas y la esteatosis hepática determinada por histología o métodos no invasivos de diagnóstico.

Esto está respaldado por un amplio estudio coreano de población que demostró que una frecuencia de ejercicio de 5 veces a la semana, consistente en un ejercicio

moderado (transportar cargas ligeras, montar en bicicleta a un ritmo constante o jugar al tenis durante al menos 10 minutos), se asoció con el mayor beneficio en la prevención del desarrollo o la mejora de la EHGNA en pacientes que ya tenían HGNA, independientemente del IMC durante los 5 años de seguimiento. (11)

La combinación de una dieta hipocalórica (reducción diaria de 500-1.000 kcal) y el ejercicio de intensidad moderada es probablemente la que ofrece la mayor probabilidad de mantener la pérdida de peso en el tiempo. Parece necesaria una pérdida de peso de al menos el 3%-5% del peso corporal para mejorar la esteatosis, pero se necesita una pérdida de peso mayor (7%-10%) para mejorar la mayoría de las características histopatológicas de la EHGNA, incluida la fibrosis. (11)

El ejercicio por sí solo en adultos con EHGNA puede prevenir o reducir la esteatosis, pero su capacidad para mejorar otros aspectos de la histología hepática sigue siendo desconocida. Tampoco hay estudios que confirmen el beneficio del tipo de ejercicio, la intensidad y la duración.

Mientras que tanto la EASL como la AASLD recomiendan ≥ 150 min de AF de intensidad moderada a la semana, las nuevas directrices de la ESPEN y la APASL sólo recomiendan un aumento de la AF adaptado a las preferencias del paciente. Esto podría deberse al hecho de que los meta-análisis demostraron que la AF reduce el contenido intrahepático de triglicéridos y los marcadores de lesión hepatocelular (especialmente en pacientes con un IMC elevado), pero no logran recomendar claramente un tipo de ejercicio sobre otro. Además, no parece haber una diferencia significativa entre la dosis o la intensidad del ejercicio aeróbico.

A pesar de que el ejercicio aeróbico no puede recomendarse sobre el entrenamiento de resistencia, el consumo energético global parece ser menor durante el entrenamiento de resistencia en comparación con el ejercicio aeróbico, a la vez que conduce a una mejora similar de la esteatosis(128). Por lo tanto, el ejercicio de resistencia podría ser mejor tolerado por los pacientes con EHGNA que tienen un mal estado cardiorrespiratorio y problemas musculoesqueléticos debidos al sobrepeso.

Hay que destacar varios aspectos que van más allá de la pérdida de peso y que explican los beneficios de la AF y el ejercicio: El ejercicio mejora la sensibilidad periférica a la insulina con escaso efecto sobre la sensibilidad hepática a la insulina, lo que conduce a una mejora neta del metabolismo de la insulina. Además, el ejercicio aumenta el aclaramiento de las lipoproteínas de muy baja densidad, lo que permite al hígado exportar los triglicéridos, mejora el control del apetito y contrarrestar la sarcopenia, que se ha identificado como un factor de riesgo independiente para EHGNA y fibrosis. (129) Por lo tanto, el ejercicio también es recomendable y seguro en pacientes con cirrosis por EHGNA e hipertensión portal mejorando la función física, la sarcopenia e incluso la hipertensión portal.

1.1.8.4. Tratamiento farmacológico

Como la pérdida de peso global es difícil de conseguir y mantener para la mayoría de los pacientes, a menudo es necesario un tratamiento farmacológico. El tratamiento del HGNA incluye el manejo de los factores de riesgo cardiovascular (es decir, obesidad, dislipidemia, HTA y DM.2) y terapias específicas. La Tabla 12 resume los enfoques que se están evaluando en pacientes con EHGNA. (130)

Es de especial importancia el control de los factores de riesgo: glucemia en diabéticos, control arterial en hipertensos y control lipídico en pacientes con hipercolesterolemia. El tratamiento farmacológico está indicado en pacientes con esteatohepatitis y fibrosis, o en aquellos casos sometidos a dieta y ejercicio físico sin respuesta terapéutica tras un año. El tratamiento farmacológico no está indicado en pacientes con esteatosis simple. (28)

Se ha investigado el empleo de fármacos como la Pioglitazona y la vitamina E (800 UI/día). Se ha demostrado que consiguen reducir la esteatosis, la inflamación e incluso la fibrosis hepática aunque no están exentos de efectos secundarios (131), incluyendo incremento de mortalidad y desarrollo de tumores como el cáncer de próstata y del riesgo de ictus hemorrágico en el caso de la vitamina E y aumento de peso, alteraciones del metabolismo óseo e insuficiencia cardiaca en el caso de la pioglitazona. Además, la vitamina E no está recomendada en cirróticos ni diabéticos, solo se recomienda administrarla en periodos cortos de tiempo y en enfermedad evolucionada.

Tabla 12. Posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de EHGNA

Clase	Efecto metabólico	Fármaco	Esteatosis	Inflamación	Fibrosis
Biguanidas	↓ Salida hepática de glucosa	Metformina	↓ a,b	↔	↔
Tiazolinedionas	↑ Sensibilidad adiposa, hepática y muscular a la insulina	Pioglitazona	↓ a,b	↓	↔
DPP-4 inhibidores	↑ Nivel endógeno de GLP-1	Sitagliptina	n/a	n/a	n/a
		Vidagliptina	↓ b	n/a	n/a
GLP-1 receptores agonistas	↑ Secreción de insulina dependiente de la glucosa ↓ Vaciamiento gástrico y apetito	Exenatide	↓ b	n/a	n/a
		Liraglutida	↓ a,b	↓	↔
SGLT2 inhibidores	↓ Reabsorción renal de glucosa	Canagliflozina	n/a	n/a	n/a
		Dapagliflozina	n/a	n/a	n/a
Antioxidantes/suplementos	↓ Peroxidación lipídica	Vitamina E	↓ a,b	↓	↔
	↓ Repleción de glutatión				
	↓ Producción de citoquinas				
Antilipemiantes	↓ Síntesis de VLDL-TG y Apo B	Aceite de pescado	↔ a,b	↔	↔
	↓ Secreción hepática de VLDL	Fibratos	↔ b	n/a	n/a
	↓ Biosíntesis del colesterol por la HMG CoA reductasa	Estatinas	↔ a,b	↔	↔
Inhibidores no selectivos PDE	↓ TNF α	Pentoxifilina	↓ a,b	↓	↔
	↑ cAMP intracelular				
FXR receptor agonista	↑ Sensibilidad hepática a la insulina	Ácido obeticólico	↓ a	↓	↓

a NAFLD evaluado por la histología.
b NAFLD evaluada por imagen (ecografía, TC o 1H-MRS)

Barb D. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 1 de agosto de 2016;65(8):1183-95.

1.1.8.5. Tratamiento quirúrgico

En los pacientes con obesidad grado III refractarios a medidas higiénico-dietéticas encaminadas, se plantea la cirugía bariátrica, lográndose la curación de la EHGNA entre un 70-90% de ellos.

La cirugía bariátrica provee efectos positivos y sostenibles en lo que a pérdida de peso se refiere. La eficacia y la seguridad de la misma dependen fundamentalmente del tipo de técnica empleada y de la experiencia del centro.

En un estudio prospectivo a largo plazo de Lassailly et al, con biopsias hepáticas consecutivas, la cirugía bariátrica indujo la resolución de la EHGNA sin empeoramiento de la fibrosis en el 84% de los pacientes a los 5 años. La resolución a largo plazo de la EHGNA condujo a la regresión de la fibrosis en el 70% de los pacientes. La resolución de la EHNA se produjo en el primer año y se mantuvo a lo largo de los 5 años, mientras que la fibrosis empezó a mejorar en el primer año y continuó durante los 5 años de seguimiento.(132)

Los procedimientos bariátricos se dividen en dos categorías, puramente restrictivos o una combinación de restrictivos y malabsortivos. Los procedimientos restrictivos más habituales son la banda gástrica ajustable por laparoscopia (LAGB) y la gastrectomía vertical en manga (VSG). El bypass gástrico en Y de Roux (RYGB) ha sido el procedimiento restrictivo y malabsortivo más común. La pérdida de peso tras la cirugía se atribuye convencionalmente a la disminución de la ingesta o a la malabsorción; sin embargo, cada vez hay más pruebas que demuestran una mejora inmediata de la DM-2 tras la RYGB y la VSG, incluso antes de una pérdida de peso significativa, lo que sugiere la participación de otros mecanismos. (133)

La gastrectomía vertical y la derivación gástrica proporcionan tasas de pérdida de peso superiores a la colocación de banda gástrica; sin embargo, también tienen mayores tasas de complicaciones y mortalidad.

La gravedad de la enfermedad hepática debe ser considerada en todo paciente que vaya a ser tratado con cirugía bariátrica, ya que la cirrosis hepática se asocia a un

riesgo mayor de complicaciones y mortalidad sobre todo si se trata de unacirrosis descompensada. Las técnicas de gastrectomía tubular y derivación gastrointestinal son las recomendadas para tratar cirrosis Child Pugh clase A, compensada, sin hipertensión portal, aunque existen pocos estudios que hayan evaluado la seguridad de las diferentes técnicas en pacientes con cirrosis y se requiere más investigación en este ámbito. (28)

Trasplante hepático

El manejo de los pacientes con cirrosis debida a EHGNA es similar al de los pacientes cuya etiología es diferente, incluyendo el manejo de la hipertensión portal, cribado de hepatocarcinoma, y evaluación para trasplante hepático en pacientes con cirrosis descompensada.

Los pacientes que desarrollan una cirrosis y presentan complicaciones (por ejemplo, ascitis, sangrado por varices esofágicas) o tienen un MELD (model for end liver disease) score mayor o igual a 15, deben ser derivados a un centro para valoración de trasplante hepático.

1.2. Obesidad

1.2.1. Consideraciones generales.

La obesidad es una enfermedad crónica que suele iniciarse en la infancia o en la adolescencia y que se produce como consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. En su origen se involucran factores genéticos y ambientales, que determinan un trastorno metabólico sistémico que conduce a una excesiva acumulación de grasa corporal.

Actualmente la obesidad se define por un porcentaje de masa grasa (MG) superior al 25% en hombres y al 33% en mujeres. En caso de no poder medir la

MG utilizamos el IMC (obesidad leve o clase I [30-34,9 kg/m²], moderada o clase II [35-39,9 kg/m²] y grave, mórbida o clase III [\geq 40 kg/m²]), o el perímetro de cintura (PC) (obesidad abdominal [\geq 102 cm en hombres, \geq 88cm en mujeres; en bipedestación y sobre la cresta ilíaca]). El IMC no informa de la distribución de la grasa corporal, no diferencia entre masa magra (MM) y MG, y es un mal indicador en sujetos de baja estatura, edad avanzada, musculados, con retención hidrosalina o gestantes. (134)

En esencia, la obesidad es el resultado de una compleja interacción entre genes y factores ambientales (nutrición, actividad física, calidad/cantidad de sueño, factores psicobiológicos y culturales) y causada por un desbalance crónico entre la toma de energía y el gasto de ella, resultando en un balance positivo de energía. (135)

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública en el mundo occidental. En la actualidad la evidencia epidemiológica y experimental disponible permite identificar la obesidad como un importante factor de riesgo de enfermedades crónicas de gran prevalencia en los países desarrollados, entre las que se encuentra la EHGNA. Entre la población estadounidense la obesidad alcanza el 30% del total; en España su prevalencia supera el 14% y se prevé un incremento progresivo los últimos años. (136)

Los numerosos estudios clínicos retrospectivos que señalaban que la obesidad es un factor etiológico de la EHGNA se han confirmado tras resultados obtenidos en estudios prospectivos longitudinales de cohortes de pacientes con obesidad mórbida, a quienes se los ha estudiado metabólicamente e histológicamente antes y después de la realización de cirugía bariátrica. La reducción de peso en estos pacientes se correlaciona con la mejoría de las alteraciones metabólicas, como la RI y las concentraciones séricas de adipocinas, así como de las lesiones histológicas hepáticas características de la EHGNA, como esteatosis, inflamación lobulillar, degeneración balonizante y fibrosis (137). En el tercer estudio NHANES, la prevalencia de EHGNA estimó una prevalencia del 7,5% en hombres

de peso normal y 6,7% en mujeres de peso normal en comparación con 57% en hombres con IMC mayor a 35 kg/m² y 44% en mujeres con IMC superior a 35 kg/m² (figura 9). Los individuos de raza asiática tienen un mayor porcentaje de grasa corporal y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que los caucásicos de la misma edad, sexo e IMC. De acuerdo con estos hallazgos, el IMC promedio en 6905 adultos asiáticos con EHGNA diagnosticada por ecografía fue de 23,6 kg/m² en comparación con 21,5 kg/m² en aquellos sin la enfermedad. (44)

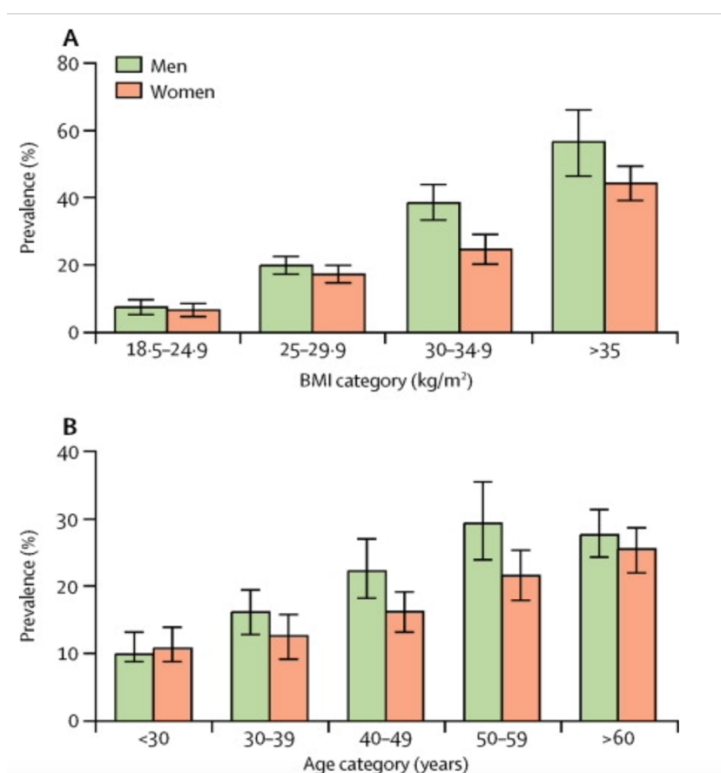


Figura 11. Prevalencia de HGNA de acuerdo a IMC, edad y sexo

Nota: A) Prevalencia de HGNA diagnosticada por ecografía por IMC en normopeso (IMC 18,5-24,9 kg/m²), sobrepeso (IMC 25,0-29,9 kg/m²), obesidad (IMC 30,0-34,9 kg/m²), y obesidad severa (IMC ≥35,0 kg/m²) hombres y mujeres que participaron en la tercera NHANES (1988-94; N=12 454). (B) Prevalencia de HGNA por edad en hombres y mujeres en el mismo estudio. (44)

Fuente: Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* noviembre de 2014;2(11):901-10.

Además, el hecho de que los pacientes con cirrosis criptogénica desarrollen con frecuencia obesidad y EHGNA tras el trasplante apoya el

concepto, hoy ampliamente aceptado, de que la obesidad es un factor etiológico de este trastorno hepático. La obesidad no sólo tiene un papel relevante en las fases iniciales de la EHGNA, sino que también contribuye a la progresión de la enfermedad. En este sentido, diferentes estudios han observado que la prevalencia de obesidad era significativamente más alta en pacientes con cirrosis secundaria a EHGNA que en los pacientes con cirrosis de etiología viral o alcohólica y, más recientemente, se ha puesto de manifiesto, en un estudio longitudinal prospectivo, que el 86% de los pacientes con EHGNA y fibrosis progresiva eran obesos, por sólo el 27% de aquellos en los que la fibrosis permanecía estable. Por otro lado, diferentes estudios clínicos han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo independiente de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática. Todo ello indica que la obesidad aumenta el riesgo de progresión de la EHGNA hacia formas más evolucionadas de enfermedad hepática, como la cirrosis y el hepatocarcinoma (137)

1.2.2. Epidemiología de la Obesidad

Desde un punto de vista epidemiológico, la obesidad representa una pandemia muy grave en el siglo XXI, paradigmática de las enfermedades crónicas no transmisibles, tales como la DM-2, la enfermedad cardiovascular y el cáncer. De aquí que la obesidad deba ser considerada una amenaza para la salud individual y colectiva, por las serias consecuencias y riesgos aumentados de morbilidad y mortalidad. (138)

En los EEUU. más del 30% de la población adulta es obesa (139), mientras que en Europa este porcentaje se sitúa entre un 15 y un 25% (140) . Además, aunque existen diferencias en la magnitud, la obesidad afecta a todos los grupos sociodemográficos de población, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, aunque la frecuencia es mayor en los primeros.

Según la OMS en el 2014, a nivel mundial, más de 1.9 billones de adultos mayores de 18 años sufrían sobrepeso, y de ellos más de 600 millones eran obesos. En promedio, 13% de la población adulta (11% de hombres y 15% de mujeres) eran obesos en 2014. La prevalencia de la obesidad a nivel mundial es más del doble entre 1980 y 2014 (141).

La obesidad aumenta el riesgo de muchas enfermedades, como la DM-2, HTA, dislipemia, enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer, enfermedad osteomuscular, apnea obstructiva del sueño y EHGNA, entre otras.

Se estima que la esperanza de vida a los 40 años de una persona obesa es 7 años menor que la de una sin exceso de peso. Por último, la obesidad es después del tabaco la primera causa de mortalidad evitable en EEUU. y en España. (141)

Prevalencia y distribución geográfica en España

En el año 2003, el estudio SEEDO comunicó una prevalencia de obesidad en España de 14,5% para el grupo de edad entre 25 y 60 años, siendo mayor en mujeres (15,7%) que en hombres (13,3%) (142). Sin embargo, actualmente disponemos de datos más recientes, con medición directa de peso y talla, sobre la magnitud del problema como los documentados en los estudios ENRICA (143), Dia@bet.es (24) y Darios (144). En el estudio ENRICA la prevalencia estimada de obesidad, en el periodo comprendido entre 2008 y 2010, fue del 22,9% (24,4% en varones y 21,4% en mujeres). En el Di@bet.es la prevalencia fue del 28,2% (28,9% en varones y 27,5% en mujeres) y en el Darios del 28,0% en varones y 28,3% en mujeres. Los datos más recientes corresponden al periodo 2014-2015, y nos los proporciona el estudio ENPE: del 21,6% entre los adultos entre 25 y 64 años (del 22,8% entre los varones y del 20,5% entre las mujeres) (145). En todos estos estudios se observó un progresivo aumento de la prevalencia de obesidad con la edad. En general, hasta los 50 años es más prevalente en varones, y a partir de esta edad lo es más en mujeres.

Según el ENRICA, en cuanto a la obesidad abdominal (definida como circunferencia de cintura mayor de 102 cm en varones o 88 cm en mujeres), la

prevalencia es 35,5%. Es siempre mayor en mujeres que en hombres y aumenta con la edad, llegando hasta el 70% en las mujeres de 65 y más años (Tabla 13). Tasas muy concordantes se comunicaron utilizando los mismos puntos de corte de cintura tanto en el estudio Di@bet.es (35,7%) como en el estudio Darios (36%). En el estudio ENPE, la prevalencia de obesidad abdominal se estima en el 33,4%, mayor entre las mujeres (el 43,3%) que entre los varones (el 23,3%). Por tanto, la tasa de prevalencia de obesidad abdominal es superior a la de obesidad general, y afecta a más de un tercio de los adultos españoles (146).

Tabla 13. Prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal en la población española de 18 y más años en 2008 – 2010. Estudio ENRICA (143)

	Sobrepeso %	Obesidad %	Obesidad abdominal %
AMBOS SEXOS	39,4	22,9	35,5
Edad (años)			
18-44	33,4	15,0	20,4
45-64	44,9	27,8	43,0
≥ 65	46,0	35,0	61,6
HOMBRES	46,4	24,4	31,7
Edad (años)			
18-44	41,5	18,6	18,8
45-64	51,9	30,9	41,4
≥ 65	51,7	30,8	50,9
MUJERES	32,5	21,4	39,2
Edad (años)			
18-44	24,6	11,1	21,1
45-64	38,0	24,7	44,6
≥ 65	41,7	38,3	69,7

Sobrepeso: IMC 25-29,9 kg/m²; Obesidad: IMC ≥ 30 kg/m². Obesidad abdominal: CC >102 en hombres, y >88 en mujeres.

Fuente: Gutiérrez-Fisac JL. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* abril de 2012;13(4):388-92.

En estos estudios también se demuestra un patrón geográfico en la distribución de la obesidad, existiendo una importante heterogeneidad en la distribución de la prevalencia de obesidad en España, de forma que clásicamente se ha descrito

más alta en el Sur, en concreto en Andalucía, Extremadura, y las Islas Canarias, que en el Norte (143). Sin embargo, los datos más recientes proporcionados por el estudio ENPE sitúan la prevalencia más elevada de obesidad en el Principado de Asturias (25,7%) y en Galicia (24,9%), seguido de Andalucía (24,4%), mientras que las tasas más bajas se observan en Islas Baleares (10,5%), Cataluña (15,5%) y País Vasco (16,8%) (145)

En España, la obesidad ha mostrado tradicionalmente un claro gradiente socioeconómico, que se confirma en el estudio ENRICA. En concreto, después de ajustar por sexo y edad la frecuencia de obesidad general y abdominal, crece al disminuir el nivel de estudios (Figura3). Ello es compatible con el menor nivel de actividad física en tiempo de ocio de las personas con menor nivel de estudios, observado en el ENRICA y en otros estudios en España. Sin embargo, hasta ahora no se han observado claras diferencias en la calidad de la dieta según la posición socioeconómica en nuestro país (147).

Odds ratios (OR) de obesidad según nivel de estudios, ajustados por sexo y edad, en los adultos de España en 2008-2010

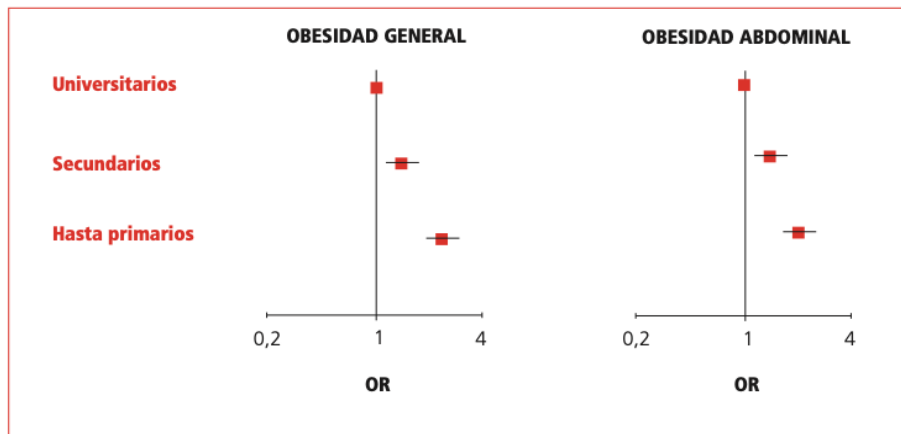


Figura 12. Odds ratios (OR) de obesidad según nivel de estudios ajustados por sexo y edad en los adultos de España en 2008 - 2010 (143)

Fuente: Gutiérrez-Fisac JL. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* abril de 2012;13(4):388-92.

Además de los factores asociados mencionados previamente, los estudios epidemiológicos han detectado otros factores que influyen en el sobrepeso y la obesidad, los cuales se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14. Factores epidemiológicos asociados al exceso de peso. (148)

Demográficos	Socioculturales	Biológicos	Conductuales	Actividad Física
>Edad	< Nivel educacional	> Paridad	> Ingesta alimentaria	Sedentarismo
Sexo femenino	< Ingreso económico		Tabaquismo	
Raza			Ingesta de alcohol	

Fuente: Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. Revista Médica Clínica Las Condes. marzo de 2012;23(2):124-8.

Una vez que los pacientes aumentan de peso, se ha podido observar que existe una tendencia a mantener este sobrepeso, a través de diversos mecanismos tanto biológicos como psicológicos. Se postula que, en las etapas iniciales, una serie de factores, tanto conductuales como ambientales, serían los responsables del desarrollo de la obesidad en aquellos sujetos con predisposición genética, en quienes se desarrollan cambios en el metabolismo del tejido adiposo, que tienden a perpetuar la condición de obesidad y a favorecer el desarrollo de muchas de las comorbilidades asociadas a la obesidad. Se considera que en las primeras etapas de la obesidad, la presencia de mínimos desbalances del equilibrio energético puede llevar a una acumulación gradual y persistente de grasa en la composición corporal. (148)

En este desequilibrio influyen muchas causas, unas hereditarias y otras conductuales y medioambientales.

- Factores individuales: El componente genético es el factor individual más determinante de la obesidad. Los análisis genéticos en estudios con gemelos y familias han mostrado una heredabilidad significativa, que va del 30% al 70%. Esta heredabilidad es, con mayor frecuencia, poligénica. Dado que los factores genéticos no son modificables, su importancia es

menor que la de los ambientales desde una perspectiva de salud pública. Otro determinante individual de la obesidad es la edad. Hay un incremento de la frecuencia de la obesidad con la edad. También la infancia, en que se establecen ciertos comportamientos, es otro periodo crítico. En cuanto al sexo, la obesidad ha sido tradicionalmente más frecuente en las mujeres (149)

- Factores poblacionales: Los factores poblacionales tienen relación, lógicamente, con el nivel individual, pero existen algunas diferencias importantes. Por ejemplo, la rapidez de la epidemia de obesidad sugiere que la contribución de los factores genéticos ha sido menor y que los principales responsables de la epidemia son factores medioambientales. No hay un acuerdo claro sobre el papel de los diversos factores conductuales, en concreto el consumo de alimentos y el gasto energético (e.g., actividad física). No obstante, parece que en algunos países como EUA, el aumento de la ingesta de energía durante las últimas décadas ha sido suficientemente grande como para explicar por sí solo la epidemia de obesidad.
- Factores relativos a la alimentación: Entre estos factores está, en primer lugar, la creciente disponibilidad de alimentos y el consumo de alimentos procesados y ultraprocesados ricos en fructosa y en grasas saturadas. En España el número medio de kilocalorías por persona y día pasó de 2.734 en 1970 a 3.500 en 2003, lo que supuso un importante incremento, si bien desde el inicio de la década de los años noventa está estabilizado. A pesar de ello, la ingesta calórica de la población española puede considerarse alta y en todo caso superior a las necesidades energéticas. Por otro lado, la enorme competencia en el mercado de los alimentos y los desarrollos tecnológicos para su producción y conservación han producido un descenso en los precios de muchos alimentos que se producen en grandes

cantidades y que forman parte de los alimentos procesados y “comida rápida”, factor que contribuye a su mayor consumo. (138)

1.2.3. Obesidad y microbiota

El término microbiota intestinal describe las diversas especies microbianas comensales (que se cree que son >500) en el tracto gastrointestinal. Las cepas bacterianas dominantes en el intestino humano son Bacteroidetes (p. ej., Bacteriodes spp), Firmicutes (p. ej., Clostridium y Bacillus spp), y Actinobacteria (p. ej., Bifidobacterium spp), y se estima que la cantidad total de microbios en la mucosa intestinal supera los 100 trillones y se cree que supera en número a las células humanas por un factor de 10.16. Se reconoce cada vez más que la microbiota residente tiene funciones cruciales en el funcionamiento del huésped, y posteriormente en la salud y enfermedad. Algunas de las principales funciones de la microbiota en la mucosa intestinal incluyen: (1) provisión de resistencia a la infección por parte de microorganismos patógenos a través de la competencia directa por nutrientes y sitios de unión, producción de sustancias antimicrobianas; (2) promoción de la proliferación y diferenciación de células epiteliales para mantener una superficie mucosa intacta; (3) promoción del desarrollo del tejido linfoide asociado al intestino mediante el inicio de la maduración de las células dendríticas y la diferenciación de los linfocitos B y T; y (4) obtención de energía a partir de fibra no digerible. (150)

El potencial de la microbiota intestinal para contribuir a la obtención de energía es de particular interés en el contexto de la obesidad. La hipótesis de que la microbiota intestinal puede constituir un factor ambiental relevante en la patogenia de la obesidad ha llevado a la investigación de comunidades microbianas intestinales en individuos con sobrepeso. La primera evidencia que indica una asociación entre la obesidad y la microbiota intestinal se produjo

mediante estudios que aplicaron métodos de secuenciación de ADN a gran escala para permitir la identificación de todo el microbioma intestinal. El primer vínculo entre el ambiente microbiano intestinal y la obesidad fue planteado como hipótesis por Ley et al. que analizó la microbiota intestinal de ratones deficientes en leptina a nivel del filo principal. (151) Los resultados de la secuenciación del gen 16S rRNA en modelos de ratón indicaron que las dos cepas bacterianas más abundantes eran Firmicutes (60–80 %) y Bacteroidetes (20–40 %), y mostraron cómo los ratones homocigotos para un gen de leptina aberrante *ob/ob*, portaban diferente proporción de bacterias en comparación con ratones delgados de tipo salvaje (+/+) o heterocigotos (*ob/+*). En particular, los ratones *ob/ob* tuvieron una disminución del 50% en la población de Bacteroidetes y un aumento proporcional en Firmicutes ($p < 0,05$).

Del mismo modo, Turnbaugh et al. publicó un estudio en modelos de ratón utilizando la técnica de secuenciación metagenómica más nueva en el ADN microbiano fecal (*ob/ob*, *ob/+* y +/+).(152) Este estudio confirmó el aumento de la proporción de Firmicutes frente a Bacteroidetes en ratones obesos, en comparación con los delgados. Además, los ratones *ob/ob* tenían una mayor proporción de Archaea dentro de las comunidades microbianas del intestino. También hubo una mayor representación de genes involucrados en la extracción de energía de los alimentos en la microbiota del huésped obeso en comparación con los microbios del huésped delgado. (153)

Para evaluar si las comunidades microbianas pueden afectar de manera similar el aumento o la pérdida de peso en humanos, varios estudios han investigado varias cohortes de individuos obesos y delgados, pero los resultados no siempre han sido consistentes (153). (Tabla 15)

Tabla 15. Población microbiana intestinal y obesidad: relación, causalidad y efectos en estudios humanos. (153)

Source	Study Subjects	Comparison	No. of Subjects	Methods	Community Measured	Major Findings
Ley et al. [32]	Human adults	Obese vs. controls	12 obese, 2 normal weight	16S rRNA sequencing	Bacteroidetes Firmicutes	Significantly reduced level of Bacteroidetes in obese subjects.
Collado et al. [42]	Pregnant women	Obese vs. lean pregnant	18 overweight, 36 normal weight pregnant women	FCM-FISH qPCR	<i>Bacteroides Bifidobacteria Staphylococcus aureus</i>	High numbers of <i>Bacteroides</i> group and <i>S.aureus</i> in the overweight pregnant women.
Zhang et al. [40]	Human adults	Obese vs. control vs. after RYGB	3 normal weight, 3 obese, 3 post-gastric bypass	16S Pyrosequencing qPCR	Firmicutes Bacteroidetes Proteobacteria Actinobacteria Fusobacteria Verrucomicrobia	More Bacteroidetes in obese subjects (not significant). <i>Prevotellaceae</i> (phylum Bacteroidetes) and <i>Coriobacteriaceae</i> (phylum Actinobacteria) increased in obese. Significant increase in <i>Methanobacteriales</i> in obese subjects.
Kalliomaki et al. [43]	Human children	Overweight/obese Normal weight	25 overweight: 7 obese, 24 normal weight	FISH	<i>Bifidobacteria Lactobacilli Clostridia Staphylococcus aureus</i>	Lower number of bifidobacteria and greater number of <i>S. aureus</i> predict Obese/overweight phenotype.
Duncan et al. [44]	Human male	Obese vs. normal weight	15 obese, 14 lean	FISH	Bacteroidetes Firmicutes <i>E.rectale/C. coccoides</i>	No differences in <i>Bacteroides</i> level in obese and normal weight subjects. Significant diet-dependent reduction in <i>Eubacterium rectale/C. coccoides</i> (phylum Firmicutes) levels in obese subjects.
Turnbaugh et al. [33]	Human twins	Obese and normal twins, mothers	154 subjects: 31 monozygotic twin pairs, 23 dizygotic twin pairs, 46 mothers	16S pyrosequencing V2 and V6 variable region	Bacteroidetes Firmicutes Proteobacteria Actinobacteria	Significantly reduced levels of Bacteroidetes in obese and increased level of Actinobacteria. Nearly half of the lean-enriched genes are from Bacteroidetes.
Armougom et al. [37]	Human adults	Anorexic, normal weight and obese	20 normal weight, 20 obese, 9 anorexic	qPCR	<i>Lactobacillus M. smithii</i> Bacteroidetes Firmicutes	Significantly reduced levels of Bacteroidetes in obese subjects versus healthy subjects ($p < 0.01$). Firmicutes data are similar in the three categories. Significantly higher levels of <i>Lactobacillus</i> . Increase of <i>M. smithii</i> in anorexic subjects ($p < 0.05$).
Mai et al. [45]	Human adults	African American and Caucasian American	98 subjects	FISH qPCR	Bacteroidetes <i>Clostridia cluster XIV</i> (Firmicutes)	No significant difference in <i>Bacteroidetes</i> numbers between obese and normal-weight subjects.
Nadal et al. [46]	Human adolescents	Before and after 10 weeks of calorie-restricted diet	39 overweight adolescents	FISH	Bacteroidetes/Prevotella <i>Bifidobacterium C. histolyticum E. rectale/C. coccoides Lactobacillus/Enterococcus</i>	Greater weight loss after a multidisciplinary treatment program associated with: significant reduction of <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Clostridium coccoides</i> and <i>C. histolyticum</i> ; significant increase in <i>Bacteroides/Prevotella</i> .
Santacruz et al. [47]	Human adolescents	Before and after diet and exercise for 10 weeks	36 obese adolescents	qPCR	<i>Bacteroides fragilis Lactobacillus C. coccoides C. leptum Bifidobacterium Escherichia coli</i>	After an obese group submitted to a weight program lost >4 Kg; significant reduction in <i>C.coccoides</i> ; increase in the <i>Bacteroides fragilis</i> and <i>Lactobacillus</i> group.
Schwartz et al. [41]	Human adults	Obese vs. overweight vs. normal weight	98 subjects: 30 lean, 35 overweight, 33 obese subjects	qPCR	Firmicutes Bacteroidetes <i>Bifidobacteria</i>	Significantly increased level of Bacteroidetes in obese subjects and decreased level of Firmicutes. Significant decrease in <i>Bifidobacteria</i> and <i>Methanobrevibacter</i> spp. in obese subjects.

Source	Study Subjects	Comparison	No. of Subjects	Methods	Community Measured	Major Findings
Balamurugan et al. [48]	Human children	Obese vs. non obese	15 obese, 13 normal weight	qPCR	Bacteroidetes Bifidobacterium Lactobacillus acidophilus E. rectale F. prausnitzii	No significant difference in Bacteroidetes/Prevotella and Bifidobacterium spp. Significant increase of Fecalibacterium prausnitzii levels (Firmicutes species) in obese subjects.
Santacruz et al. [49]	Pregnant women	Overweight/obese pregnant women vs. normal weight women	16 overweight pregnant, 34 normal weight pregnant women	qPCR	Bifidobacterium Lactobacilli Bacteroidetes Escherichia coli Staphylococcus	Significant reduction of Bifidobacterium and Bacteroides numbers in obese pregnant women. Increased levels of Staphylococcus and E. coli in overweight women.
Abdallah Ismail et al. [50]	Human children and adults	Obese vs. normal weight	79 subjects: 51 obese, 28 normal weight	qPCR	Bacteroidetes Firmicutes	Significantly increased distribution of Bacteroidetes and Firmicutes in the obese group.
Furet et al. [51]	Obese after RYGB	Obese subjects enrolled in a bariatric-surgery program	30 obese after RYGB, 13 lean	qPCR	Bacteroides/Prevotella E. coli F. prausnitzii Bifidobacterium Lactobacilli	Bacteroides/Prevotella group was lower in obese subjects than in control subjects and increased after 3 months. Escherichia coli species after 3 months and inversely correlated with fat mass and leptin levels. F. prausnitzii species was lower in subjects with diabetes and associated negatively with inflammatory markers.
Zuo et al. [39]	Human adults	Obese vs. normal weight	52 obese, 52 normal weight	Culture	Bacteroides Clostridium perfringens	Significantly reduced levels of Clostridium perfringens and Bacteroides in obese population.
Payne et al. [52]	Human children	Obese vs. normal weight children	30 subjects: 15 obese, 15 normal weight	qPCR TGGE	Bacteroides Firmicutes Roseburia/E. rectale Lactobacillus Bifidobacterium Enterobacteriaceae F. prausnitzii	No significant differences for any population tested between obese and normal weight children.
Vael et al. [53]	Human children	Children at 3, 26 and 52 weeks of age	138 subjects	Culture	Bacteroides fragilis Bifidobacterium Lactobacillus Enterobacteriaceae Staphylococcus Clostridium	High intestinal Bacteroides fragilis and low Staphylococcus concentrations in infants between the age of 3 weeks and 1 year are associated with a higher risk of obesity later in life.
Patil et al. [54]	Human adults	Lean, normal, obese and surgically-treated obese subjects	20 subjects: 5 lean, 5 normal, 5 obese, 5 surgically treated	qPCR	Bacteroidetes Firmicutes	Bacteroides are prominent among the obese subjects.
Zupancic et al. [55]	Human adults	Stratified by BMI	310 adult subjects	16S rRNA pyrosequencing V1-V3	Bacteroidetes spp. Firmicutes spp.	Bacteroidetes/ Firmicutes ratio is not associated with BMI or metabolic syndrome traits.
Xu et al. [56]	Human children	Normal, overweight and obese subjects	175 children: 91 normal, 62 overweight, 22 obese	qPCR	Bacteroidetes Firmicutes	Reduction of Bacteroidetes level in obese group ($p = 0.002$). No differences in Firmicutes level between lean and obese children ($p = 0.628$).

Source	Study Subjects	Comparison	No. of Subjects	Methods	Community Measured	Major Findings
Munukka et al. [57]	Pre-menopausal women	Overweight/obese women with and without metabolic disorders	85 premenopausal women	FISH	Bacteroidetes Bifidobacterium spp. Enterobacteriaceae E. rectale/C. coccoides F. prausnitzii	Proportion of E. rectale/C. coccoides is higher in MDG women compared to NMDG and NWG women. Certain members of E. rectale/C. coccoides are associated with obesity related metabolic disease, not obesity per se.
Million et al. [38]	Human adults	Obese vs. normal weight	115 subjects: 68 obese, 47 controls	Culture (Lactobacillus spp.) qPCR	Lactobacillus spp. Bacteroidetes Firmicutes M. smithii	L. paracasei is significantly associated with lean status. L. reuteri, L. gasseri are significantly associated with obesity. M. smithii is less abundant in human obesity. Bacteroidetes are lower in obese (not significant, $p = 0.25$)
Simões et al. [58]	Human twins	Obese, overweight, normal weight	20 twin pairs	qPCR DGGE	Eubacterium rectale group Clostridium leptum group Lactobacillus group Bacteroides spp.	The abundance and diversity of the bacterial groups not differ between normal weight, overweight and obese individuals. Diet plays an important role in the modulation of the stool microbiota, in particular Bacteroides spp. and Bifidobacteria
Ferrer et al. [59]	Human adolescents	Lean and obese subjects	1 obese, 1 lean individual	qPCR	Bacteroidetes Firmicutes Actinobacteria Proteobacteria	Lower Bacteroidetes abundance and greater frequencies of Clostridia (Firmicutes spp.) in obese subjects.
Million et al. [41]	Humans adults	Obese, overweight, lean and anorexic subjects	263 individuals: 134 obese, 38 overweight, 76 lean, 15 anorexic	qPCR	Bacteroidetes Firmicutes, M. smithii Lactobacillus spp. E. coli	L. reuterii was positively correlated with BMI. M. smithii was negatively associated with BMI. Bacteroidetes was not correlated with BMI.
Bervoets et al. [60]	Human children	Obese, overweight and morbidly obese (O/O group) and normal-weight, thinness (C group)	26 overweight/obese, 27 lean	qPCR Mass spectrometry	Bacteroides Bifidobacterium Clostridium Staphylococcus Lactobacillus	Higher concentration of Lactobacillus spp. in obese microbiota. Increased concentration of Firmicutes and decreased concentration of Bacteroidetes in obese children.
Tims et al. [61]	Human twins	Concordant and discordant BMI twin pairs	40 subjects: 20 discordant BMI 20 concordant BMI twin pairs	HITChip phylogenetic microarrays	Bacteroidetes Firmicutes Actinobacteria at phylotype level	MZ twins have more similar GI microbiota compared with unrelated subject. Inverse correlation between Clostridium cluster IV diversity and BMI; positive correlation between Eubacterium ventriosum/Roseburia intestinalis and BMI. No consistent Bacteroidetes/Firmicutes ratio were observed in pair-wise comparison of lower- and higher-BMI siblings.

Fuente: Abenavoli L. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. Nutrients. 7 de noviembre de 2019;11(11):E2690.

Además de originarse en la microbiota intestinal, los lipopolisacáridos representan componentes clave de las cepas patógenas Gram-negativas y son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones que desempeñan un papel crucial en la activación de vías inmunitarias e inflamatorias. Las respuestas a los lipopolisacáridos circulantes están bien caracterizadas en modelos de infección y sepsis, pero también se esperaría la activación de vías de señalización similares en la endotoxemia metabólica y podría proporcionar información sobre cómo la interacción entre la microbiota y el sistema inmunitario podría contribuir al riesgo de obesidad.

Rápidamente, una vez en la circulación, los lipopolisacáridos se unen a la proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP), una proteína plasmática expresada de forma constitutiva que facilita la interacción entre los lipopolisacáridos y varios receptores y sitios de unión. La LBP también puede facilitar la transferencia de lipopolisacáridos a lipoproteínas; siendo la HDL la que tiene mayor capacidad para unir lipopolisacáridos. La unión de lipopolisacáridos a lipoproteínas puede reducir la actividad biológica de éstos y permitir su eliminación hepática. De hecho, se ha informado de que el aumento de las concentraciones circulantes de LBP es paralelo al aumento del lipopolisacárido en la infección aguda o la sepsis, lo que proporciona un mecanismo para la eliminación del lipopolisacárido. Asimismo, se ha notificado un aumento de las concentraciones circulantes de LBP en personas obesas y es probable que desencadene una señalización posterior del lipopolisacárido, contribuyendo a una respuesta inflamatoria persistente de bajo grado. (150)

1.2.4. Obesidad y Alcohol

El reciente aumento de la incidencia de la obesidad y el síndrome metabólico ha puesto de manifiesto la posible sinergia entre la obesidad y el consumo excesivo de alcohol para causar lesiones hepáticas y la consiguiente inflamación. Varios estudios clínicos han documentado los efectos de la obesidad y el consumo excesivo/moderado de alcohol sobre la esteatohepatitis y la muerte relacionada con el hígado. Por ejemplo, en un estudio de cohorte de 233 pacientes con hepatitis alcohólica, se observó que la obesidad se asociaba a un aumento de más del doble de la mortalidad a corto plazo. (154) Sin embargo, los datos clínicos sobre los efectos del consumo de alcohol de ligero a moderado en la EHGNA han sido controvertidos. Algunos de los primeros estudios observacionales sugieren que el consumo de alcohol bajo a moderado no aumenta o incluso reduce el riesgo de hígado graso (155)(156), pero esta conclusión fue cuestionada posteriormente por otros metaanálisis (157)(158). El perfil transversal de estos estudios impide establecer relaciones temporales entre el consumo de alcohol y la EHGNA. Un estudio de cohorte coreano realizó un seguimiento de 190.048 adultos sin HGNA al inicio del estudio durante 15,7 años y documentó una disminución del riesgo de esteatosis hepática en los bebedores moderados (159). Sin embargo, en el subgrupo de participantes que desarrollaron un HGNA más grave con el tiempo, niveles bajos de consumo de alcohol se asociaron con riesgo de fibrosis hepática, especialmente en los individuos no obesos. A pesar del impacto en la incidencia de la esteatosis hepática, el impacto del consumo de alcohol bajo o moderado en el desarrollo de la EHGNA, los resultados clínicos han sido objeto de un intenso debate. En el caso de los pacientes con EHGNA confirmado por biopsia, se ha documentado que el consumo moderado de alcohol reduce las probabilidades de mejora histológica y de resolución de la EHNA. (160)

Hay que tener en cuenta que tanto la enfermedad hepática por alcohol como la EHGNA se producen en el contexto de una enfermedad sistémica, es decir,

síndrome metabólico y el alcoholismo crónico. Por lo tanto, además del hígado, pueden verse afectados otros órganos y funciones biológicas. Estas alteraciones patológicas pueden promover directa o indirectamente la inflamación y la fibrosis en el hígado. Por ejemplo, el alcohol y la obesidad conducen a cambios cuantitativos y cualitativos del microbioma y a un deterioro de la barrera intestinal, y se sabe que estos mecanismos promueven la inflamación hepática, la fibrosis y la carcinogénesis. (161) Otro ejemplo es el tejido adiposo (visceral), en el que la secreción de adipocinas se ve alterada tanto por la obesidad como por el alcohol. La adiponectina, que se sabe que es hepatoprotectora y antifibrótica, se reduce en individuos con obesidad o consumo crónico de alcohol (162)(163). Existen otros procesos sistémicos extrahepáticos y funciones biológicas que se ven afectados tanto por el alcohol como por el SM, lo que hace que la relación entre la hepatopatía alcohólica y el HGNA sea extremadamente compleja. (164)

Existe una gran incertidumbre en cuanto al umbral del IMC (o el grado de obesidad) y el consumo de alcohol que pueden predisponer a un valor ALT y AST elevados en suero, que son marcadores de lesión hepática en la población general. A partir del estudio de Loomba et al. en una muestra basada en una comunidad de adultos mayores caucásicos, el uso de alcohol de hasta tres bebidas / día no elevó los niveles de ALT o AST séricas. Los resultados eran consecuentes cuando ALT y AST se analizaron ambos cuantitativamente y cualitativamente (elevado vs normal). Estas conclusiones sugieren que el umbral para la elevación de ALT y AST era similar en hombres y mujeres mayores y aparece en el consumo de más de 3 bebidas alcohólicas por día. Se ha observado que la obesidad está más fuertemente asociada con elevación de ALT que AST en ambos géneros. Este estudio muestra que la obesidad y elevado consumo de alcohol aumenta de forma sinérgica ALT y AST séricas en análisis separados, y la interacción parece tener un fuerte efecto multiplicativo en los adultos mayores. (165)

1.2.5. Tratamiento quirúrgico

La cirugía bariátrica ha demostrado ser el modo más eficaz de tratamiento de los pacientes con obesidad mórbida. Estudios recientes a largo plazo demuestran una reducción sustancial de la mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, así como una disminución del riesgo de desarrollar nuevas comorbilidades relacionadas con la salud, junto con una menor utilización de la asistencia sanitaria y una disminución de los costes directos de la misma.

La cirugía bariátrica es una parte establecida e integral del tratamiento de los pacientes con obesidad mórbida.

La cirugía bariátrica está indicada en pacientes de entre 18 y 60 años que reúnan las siguientes características (166)

- 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 DM-2 e IMC >35Kg/m²
- Pacientes con DM-2 e IMC >30kg/m²: puede ser considerada de forma individualizada.
- Adolescentes:
 - centros con experiencia en adultos que dispongan de cir ped.
 - IMC >40 Kg/m² y al menos una comorbilidad
 - 6 meses de seguimiento en un protocolo de pérdida de peso en un centro especializado.
 - mostrar desarrollo óseo
 - capaz de cumplir la evaluación médica y psicológica previa a la cirugía

En los últimos años, se ha ido alcanzando una mejor comprensión de los cambios metabólicos sustanciales inducidos por diferentes intervenciones quirúrgicas en el tracto alimentario. Por lo tanto, la antigua clasificación de las operaciones según su influencia en la ingesta de alimentos, definida como limitación de la capacidad del

estómago (restrictiva), limitación de la absorción de nutrientes (malabsortiva) o procedimientos combinados no refleja adecuadamente el nivel actual de conocimientos sobre los efectos metabólicos tempranos e independientes del peso de estas operaciones. Actualmente, la mayoría de las intervenciones quirúrgicas estándar se denominan principalmente operaciones metabólicas. El objetivo del tratamiento de los pacientes obesos se está desplazando gradualmente del objetivo principal de la pérdida de peso a los efectos metabólicos de las cirugías.

Los procedimientos bariátricos y metabólicos estándar que están actualmente disponibles para los pacientes que requieren pérdida de peso y/o control metabólico son los siguientes:

- Banda gástrica ajustable (BGA)

Consiste en la creación de un reservorio gástrico con la formación de un neopíloro limitado por una banda gástrica que se conecta a un puerto subcutáneo y es manipulada por el cirujano generalmente en el ámbito ambulatorio llenándola o vaciándola según los síntomas del paciente. Reduce el volumen gástrico a 30-50ml.



Figura 13. Banda gástrica ajustable

- Gastrectomía en manga

Esta técnica ha adquirido más importancia en los últimos años por las ventajas que ofrece como: ser más sencilla, una excelente pérdida de peso, baja morbimortalidad, mínimos déficits nutricionales y una muy buena tolerancia y satisfacción por parte de los pacientes (167). 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.

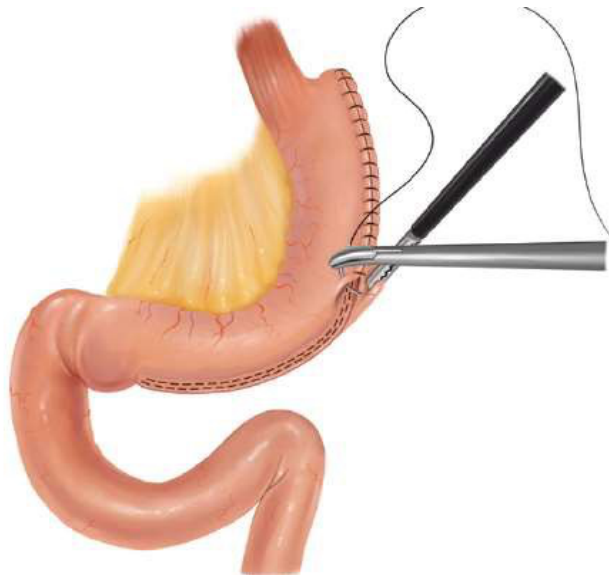


Figura 14. Gastrectomía en manga

- Bypass gástrico en Y de Roux (RYGB)

Es considerada la técnica “gold estándar”. 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 (168)

Con esta técnica, los pacientes presentan una pérdida máxima del 75% del peso a los dos años de la cirugía con 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 (169). Tiene muchas consecuencias metabólicas como déficit de hierro, folatos, calcio, vitamina B12 y otras vitaminas.

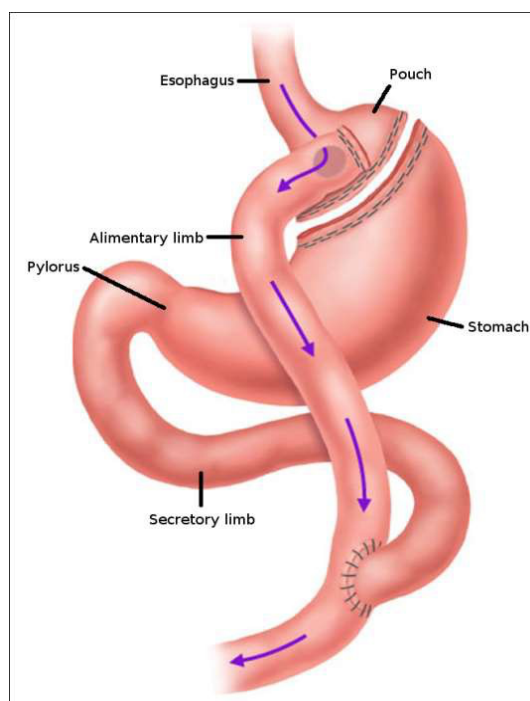


Figura 15. Bypass gástrico.

Fuente: Henry Buchwald, MD, PhD. Buchwald's Atlas of Metabolic & Bariatric Surgical Techniques and Procedures. Elsevier. Minnessota. 2012

- Derivación biliopancreática (DBP)

Entre 1975 y 1979 Nicola Scopinaro describe, con diferentes variaciones, una nueva intervención para tratar la obesidad sin los problemas causados por el bypass yeyunoileal, derivados principalmente de la existencia de un asa ciega y una alteración importante de la circulación enterohepática. Scopinaro practica una gastrectomía, dejando un estómago con una capacidad entre 200 y 500 ml y 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 (168)

Es una de las técnicas con mejores resultados y que pueden perdurar a largo plazo, destaca 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 (170)

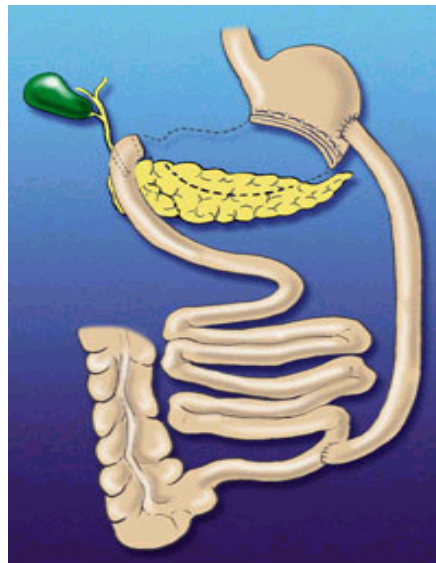


Figura 16. Derivación biliopancreática de Scopinaro

Fuente: American Society for Bariatric Surgery

- Derivación biliopancreática/interruptor duodenal (BPD/DS)

El switch duodenal es una “operación mixta”, alternativa a la DBP de Scopinaro, en la que la gastrectomía distal es reemplazada por la gastrectomía vertical y el asa común es alargada a 100 cm. Es la técnica de elección cuando mayor es el IMC, pues el obeso mórbido necesita una operación “muy efectiva” para tratar las comorbilidades y hacerle bajar peso (168).

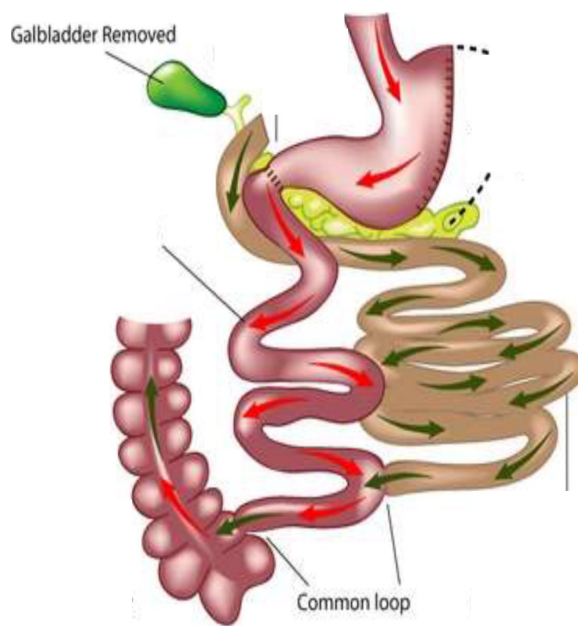


Figura 17. Switch duodenal. Fuente: Bariatric surgery source.

2. JUSTIFICACIÓN

La EHGNA se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica actualmente afectando hasta el 25% de la población. Su prevalencia va en aumento asociado al incremento paralelo de la DM-2 y de la obesidad que ya son una auténtica pandemia del siglo XXI debido a los hábitos de vida basados en una dieta cada vez más occidentalizada y el sedentarismo. La obesidad hoy en día se ha convertido en un problema de índole mundial. Se considera la obesidad como factor de riesgo de muchas enfermedades, entre ellas la EHGNA.

La EHGNA abarca desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis asociada o no a fibrosis que puede evolucionar a cirrosis y hepatocarcinoma. Aunque en general la esteatosis hepática simple sigue un curso benigno, el subgrupo de pacientes con esteatohepatitis tienen un peor pronóstico ya que la presencia de fibrosis es el factor que más impacta en la supervivencia. La principal causa de mortalidad en los pacientes con EHGNA son los factores de riesgo cardiovascular, pero en estadios de cirrosis la principal causa de mortalidad es de origen hepático.

Es de crucial importancia identificar precozmente a estos pacientes con mayor riesgo de progresión para establecer medidas terapéuticas basadas en cambios en los hábitos de vida que son la piedra angular del tratamiento. No obstante, no todos los pacientes van a responder a estas modificaciones del estilo de vida y aun no existen fármacos indicados para el tratamiento de la EHGNA. La cirugía de la obesidad es una alternativa terapéutica eficaz en pacientes con obesidad grado III aunque no es un indicación actual para el tratamiento de la EHGNA.

Hasta la fecha es desconocida la prevalencia real de EHGNA así como su severidad en este subgrupo de pacientes con obesidad mórbida o grado III, por ello en este estudio nos planteamos analizar las características histológicas hepáticas en este subgrupo de pacientes obteniendo una muestra de biopsia hepática en cuña durante el acto quirúrgico para poder identificar las lesiones histopatológicas

subyacentes y conocer los factores de riesgo cardiovascular que pueden estar asociados a la EHGNA y su severidad.

A su vez creemos que es de crucial importancia el diagnóstico correcto preoperatorio de estos pacientes ya que la presencia de una cirrosis sobre todo si es descompensada puede incrementar sustancialmente la mortalidad y complicaciones postoperatorias, por lo que nos planteamos estudiar la utilidad de los índices no invasivos previos a la cirugía para poder predecir la presencia y severidad de la EHGNA analizando su precisión diagnóstica comparada con la biopsia hepática que es “gold estándar” actual.

Este trabajo nos permitirá no solo caracterizar la presencia y severidad de la EHGNA en esta población de pacientes con obesidad mórbida y sus factores de riesgo cardiovascular asociados sino también profundizar en el diagnóstico no invasivo preoperatorio con el objeto de optimizar la indicación quirúrgica y sus posibles complicaciones.

3. OBJETIVOS

1. Describir los factores de riesgo cardiovascular, perfil bioquímico hepático y adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida previamente a la cirugía bariátrica
2. Describir las lesiones histopatológicas hepáticas en pacientes con obesidad mórbida en el análisis anatómo-patológico de cuña hepática obtenida durante la cirugía bariátrica
3. Analizar la asociación de los factores de riesgo cardiovascular, alteraciones de la bioquímica hepática y adipocitoquinas con los hallazgos histológicos hepáticos
4. Estudiar la utilidad de los índices no invasivos de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes con obesidad mórbida previamente a la cirugía bariátrica y validación de los mismos con la biopsia hepática como *gold estándar*

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, transversal y descriptivo

4.2 Ámbito de realización

El estudio ha sido realizado en pacientes con obesidad mórbida o grado III derivados desde diferentes provincias de Castilla y León para ser valorados en el Hospital Universitario Río Hortega (HRH). Los pacientes fueron atendidos en la consulta de Nutrición para ser evaluados y valorar la indicación de cirugía bariátrica (Hospital de referencia para esta cirugía en Castilla y León).

4.3 Población de estudio

La población accesible ha estado formada por todas las personas con obesidad grado III a las que se ha sometido a un protocolo de valoración nutricional en la consulta de Nutrición del HRH entre 2005-2015, con una edad igual o superior a 18 años.

Se incluyeron pacientes obesos con indicación quirúrgica para la obesidad y que posteriormente han sido intervenidos quirúrgicamente en la Unidad de Cirugía Bariátrica y metabólica del HRH.

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

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión:

- Pacientes que han acudido a consulta de Endocrinología y Nutrición remitido por su médico de Atención Primaria por obesidad grado III con criterios quirúrgicos y que aceptan dicha intervención.
- Pacientes que han sido intervenidos en HRH por la unidad de cirugía bariátrica a los que se les ha realizado una derivación biliopancreática y toma de biopsia hepática durante la cirugía.
- Obtención de una muestra de sangre y realización de análisis sanguíneo
- Realización del análisis por impedanciometría bioeléctrica y valoración antropométrica básica.
- Firma de consentimiento informado

Los criterios de exclusión fueron:

- Historia de consumo de alcohol superior a 200gr/semana
- Serología positiva a VHB y VHC
- Consumo de medicamentos hepatotóxicos
- Historia o hallazgos de otra enfermedad hepática: Vírica, autoinmune, Wilson, déficit de alfa 1 antitripsina, hemocromatosis.
- Diabetes tipo I
- Embarazo o lactancia
- Rehúso a participación en el estudio

4.5 Variables estudiadas

La siguiente tabla resume las variables estudiadas:

Tabla 16. Variables Estudiadas

Epidemiología	Antropometría	Bioimpedancia	Bioquímica	Adipocitoquinas	Histológicas
Edad	Peso y talla	Angulo de fase	Glucosa	Leptina	Esteatosis
Sexo	IMC		Insulina	Resistina	Balonizacion
Fumar	Perímetro		HOMA	Adiponectina	Inflamacion
Hábitos dietéticos	cintura		Bilirrubina		lobulillar
Ejercicio			AST, ALT		Fibrosis
			GGT, FA		
		Lípidos			
		Ferritina			
		Plaquetas			
		Albúmina			

IMC: Índice de masa corporal, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina aminotransferase, HOMA: Homeostatic Model Assesment, GGT: Gamma glutamil transferasa, FA: fosfatasa alcalina

4.5.1. Variables epidemiológicas

Se registraron la edad y el sexo de cada paciente así como el consumo de alcohol y tabaco, hábitos dietéticos y actividad física.

4.5.2. Evaluación antropométrica

- Peso, talla e Índice de masa corporal (IMC)

Se realizó una valoración antropométrica de todos los pacientes determinando el peso, la talla, IMC y el perímetro de cintura.

El peso se midió sin ropa con una precisión de $\pm 0,5$ Kg, empleando una báscula manual. La talla se midió con el paciente en posición erecta hasta el centímetro más cercano, empleando un estadiómetro.

- Cintura

El perímetro de la cintura se determinó con el sujeto en bipedestación, sin ropa y relajado. Se localizó el borde superior de las crestas ilíacas y, por encima de ese punto, se rodeó la cintura del individuo con una cinta métrica. La lectura se realizó al final de una espiración normal. Se midió en centímetros.

4.5.3. Evaluación por bioimpedancia

En todos los sujetos del estudio se realizó un análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) para estimar la resistencia, la reactancia, el ángulo de fase, el agua corporal total, agua intracelular, agua extracelular, la masa magra o masa libre de grasa, la masa grasa, la calorimetría y el gasto metabólico basal.

La BIA se realizó en todos los sujetos después de un ayuno de al menos 5 horas, según las instrucciones del fabricante. Dado que puede verse influenciado por el grado de hidratación, se advirtió a los sujetos que no podían realizar ejercicio físico o beber alcohol en las 48 horas previas a la realización de la prueba). Se produjo una corriente eléctrica de 0,8 mA y 50 kHz por un generador de señal calibrada (Biodinámica modelo 310e, Seattle, WA, EEUU) y se aplicó a la piel mediante electrodos adhesivos colocados sobre las extremidades derechas. 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:

$$\text{Ángulo de fase} = \text{arc-tangent reactancia/resistencia} \times 180^\circ / \Pi$$

4.5.4. Factores de riesgo cardiovascular

Se extrajeron muestras de suero y sangre total en ayunas a cada uno de los pacientes en condiciones basales. Las muestras de suero 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.

Los niveles de glucosa plasmática se determinaron mediante un método automatizado de glucosa oxidasa. La insulina se midió por calorimetría enzimática y la sensibilidad a la insulina (HOMA) se calculó utilizando la siguiente fórmula: $(\text{glucosa (mmol / l)} * \text{insulina (mUI / L)}) / 22.5$.

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

- Albúmina, plaquetas, ferritina
- Parámetros de perfil lipídico: LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol total y triglicéridos
- Perfil hepático: bilirrubina total, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina
- Proteínas C reactiva

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

Tabla 17. Resumen de los valores de referencia de las diferentes variables analizadas en laboratorio.

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	AST	1 – 37 UI/L
ALT	1 - 40 UI/L	GGT	1 – 50 UI/L
Insulina	2 – 30 μ U/mL	Fosfatasa alcalina	98 – 279 UI/L
Ferritina varones	12-300 ng/mL	Ferritina mujeres	12-150 ng/mL

PCR: proteína C reactiva; g: gramos; mg: miligramos; μ g: microgramos; UI: unidades internacionales.

Los parámetros glucemia, colesterol, triglicéridos y HDL- colesterol, se analizaron con un Autoanalizador Hitachi 917 (Roche Diagnostics®). El LDL- colesterol se analizó con la Fórmula de Friedewald, y la insulina, con el Architect i2000 (Abbott Laboratorios®).

La determinación de LDL- colesterol no suele hacerse de manera directa, se calcula mediante la fórmula de Friedewald (siempre que los triglicéridos no superen los 400 mg/dL - 4.45 mmol/L):

$$\text{LDL- colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL- colesterol} - \frac{\text{triglicéridos}}{5} \text{ (en mg/L) o } \frac{\text{triglicéridos}}{2.1} \text{ (en mmol/L)}$$

4.5.5. Adipocitoquinas

Se determinaron Leptina y Adiponectina. Se midieron ambas por ELISA con una sensibilidad de 0,05 ng/ml, rango de normalidad de 10-100 ng/ml. y con una sensibilidad de 0,246 ng/ml y rango de normalidad de 8,65-21,43 ng/ml. respectivamente.

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

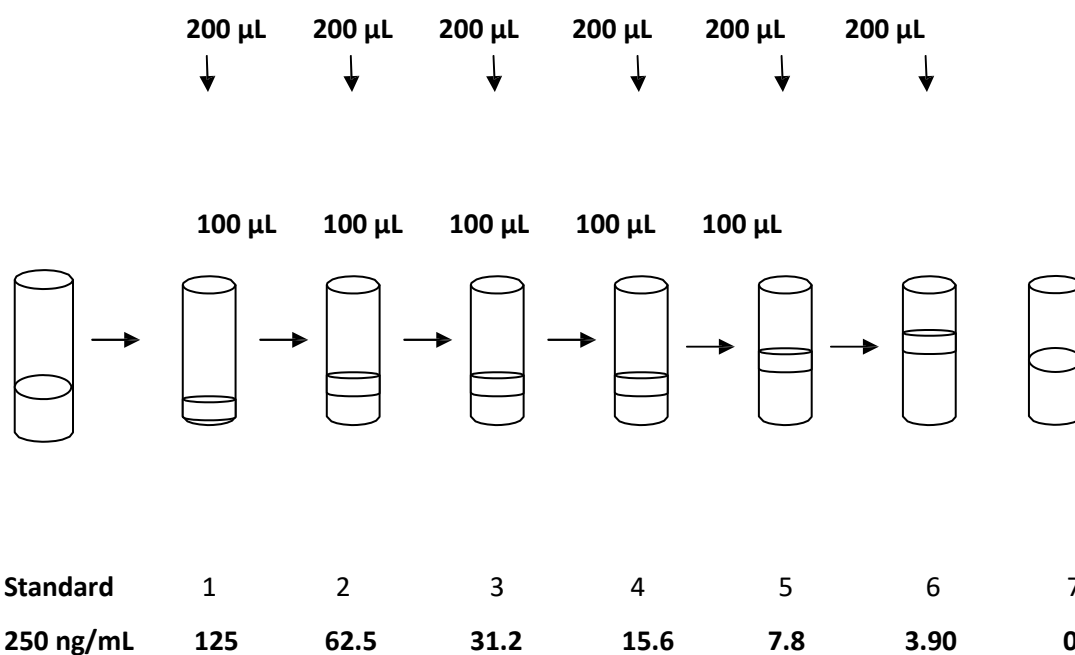


Figura 18. Procedimiento para obtención del valor de adiponectina

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

Cálculo de los resultados

Crear una curva standard lineal.

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

- **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 18. 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 µL Standard, control o muestra
2. 100 µL 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 µL de Antibody-Enzyme + 125 µL de Assay Buffer por cada pocillo
(240 µL+12 mL para una placa de 96 pocillos)
Añadir 100 µL
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

Crear 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.

- **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 o puede utilizarse el mismo Calibrador Diluent.

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 μ L 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.

Cálculo 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.

4.5.6. Valoración del Síndrome metabólico

Para clasificar a los pacientes con SM se emplearon las clasificaciones de la International Diabetes Federation (IDF) y AHA/NHLBI (2009)

Se consideró SM la presencia de tres de los cinco siguientes criterios:

Tabla 19. Criterios Síndrome metabólico Consenso 2009 (IDF, AHA, IAS, IASO, NHLBI, WHF)

Parámetro	Puntos de corte
Aumento de circunferencia abdominal	>102cm en varones y >88cm en mujeres
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl
Colesterol – HDL	<40mg/dl (varones) o 50 mg/dl (mujeres)
Tensión arterial	≥ 130/85 mmHg
Glucosa plasmática en ayunas	≥ 100mg/dl

Fuente: Alberti KGMM. Harmonizing the metabolic syndrome. Circulation. 20 de octubre de 2009;120(16):1640-5

4.5.7. Evaluación histológica hepática

El estudio de la histología se realizó sobre las biopsias hepáticas en cuñas extraídas durante la cirugía bariátrica (Hospital Universitario Rio Hortega).

Se empleó el NAS-score de Kleiner, 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 > = 5

Tabla 20. Estadiaje de fibrosis

Estadío 1	Zona 3 fibrosis perivenular, pericelular o perisinusoidal, pudiendo ser extensa o focal
Estadío 2	Zona 3 fibrosis perivenular, pericelular o perisinusoidal, pudiendo ser extensa o focal, con fibrosis portal tanto focal como extensa
Estadío 3	Puentes de fibrosis, extensa o focal
Estadío 4	Cirrosis con o sin fibrosis perisinusoidal

4.5.8. Índices no invasivos

ÍNDICES UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS:

- **Fatty Liver Index (FLI)** (171) = $(e^{0.953 \times \ln(\text{trigliceridos}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \ln(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{CIN} - 15.745}) / (1 + e^{0.953 \times \ln(\text{trigliceridos}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \ln(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{CIN} - 15.745}) \times 100$

Interpretación	
<30	No esteatosis
≥30, <60	Indeterminado
≥60	Esteatosis

- **Liver Accumulation Product (LAP)** (172):
 - Hombres: $\text{LAP} = (\text{CIN} (\text{cm}) - 65) \times \text{trigliceridos} (\text{mol/L})$

- Mujeres: $LAP = (CIN (cm) - 58) \times triglicéridos (mol/L)$

Hombres		Mujeres	
<4	No esteatosis	<4.4	No esteatosis
≥4	Esteatosis	≥4.4	Esteatosis

- **Hepatitis Steatosis Index (HSI)** (173) = $8 \times (ALT/AST) + BMI$ (+2 mujer; +2 DM2).

Interpretación	
<30	No esteatosis
≥30, <36	Indeterminado
≥36	Esteatosis

ÍNDICES UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS HEPÁTICA:

- **AST/Plaquetas (APRI)**

$$APRI = [(AST/LSN)/\text{plaquetas } (10^9/L)] \times 100$$

LSN: Límite superior de la normalidad (35 UI/L)

Un valor < 0.5 no fibrosis y un valor > 1.5 fibrosis. Entre 0,5-1,5 indeterminado.

Interpretación	
<0.5	Fibrosis leve
0.5 - 1.5	Indeterminado
>1.5	Fibrosis avanzada

- **NAFLD Fibrosis Score (NFS)** (174) = $-1.675 + 0.037 \times \text{Edad (años)} + 0.094 \times \text{BMI (Kg/m}^2) + 1.13 \times \text{DM2 (si 1, no 0)} + 0.99 \times \text{(AST/ALT)} - 0.013 \times \text{plaquetas (U/L)} - 0.66 \times \text{albúmina (g/dL)}$

Interpretación	
<-1.455	Fibrosis leve
≥-1.455, <0.675	Indeterminado
≥0.675	Fibrosis avanzada

- **Fibrosis-4 (FIB-4)** (175) = $(\text{Edad} \times \text{AST}) / (\text{plaquetas (U/mL)} \times (\text{sqrt (ALT)}))$

Interpretación	
<1.3	Fibrosis leve
≥1.3, <2.67	Indeterminado
≥2.67	Fibrosis avanzada

4.6 Análisis estadístico

Los datos fueron tratados empleando el paquete estadístico SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp).

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, 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). Finalmente, la relación entre variables cuantitativas se analizó mediante las pruebas de correlación de Pearson (en condiciones paramétricas) o de Spearman (en condiciones no paramétricas) Se realizó un modelo de regresión logística considerando como variables dependientes la presencia de EHNA, fibrosis y fibrosis significativa en la biopsia hepática (método Wald). El nivel de significación fue fijado convencionalmente en una $p \leq 0,05$.

4.7 Tratamiento informático y control de calidad de los datos

El tratamiento informático de los datos, adecuadamente codificados, fue realizado en un ordenador personal portátil Macbook Pro con procesador Intel Core i5 de doble núcleo, sistema operativo y herramientas de Microsoft Office 2019.

La búsqueda bibliográfica se efectuó a través de Internet en Chrome. Los datos recogidos fueron introducidos en una base de datos (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp).

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.

4.8 Revisión bibliográfica

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 (metabolic associated fatty liver disease, non alcoholic fatty liver disease; fibrosis; insuline resistance; cardiovascular disease; obesity; cholesterol; sedentarism; metabolic syndrome; non invasive diagnosis, etc).

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.

5. RESULTADOS

5.1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA

5.1.1. Características generales de la población a estudio

A. Variables epidemiológicas

Se estudiaron un total de 97 pacientes con obesidad grado III sometidos a cirugía bariátrica. (Figura 20). La media de edad global fue $43,39 \pm 11,33$ años.

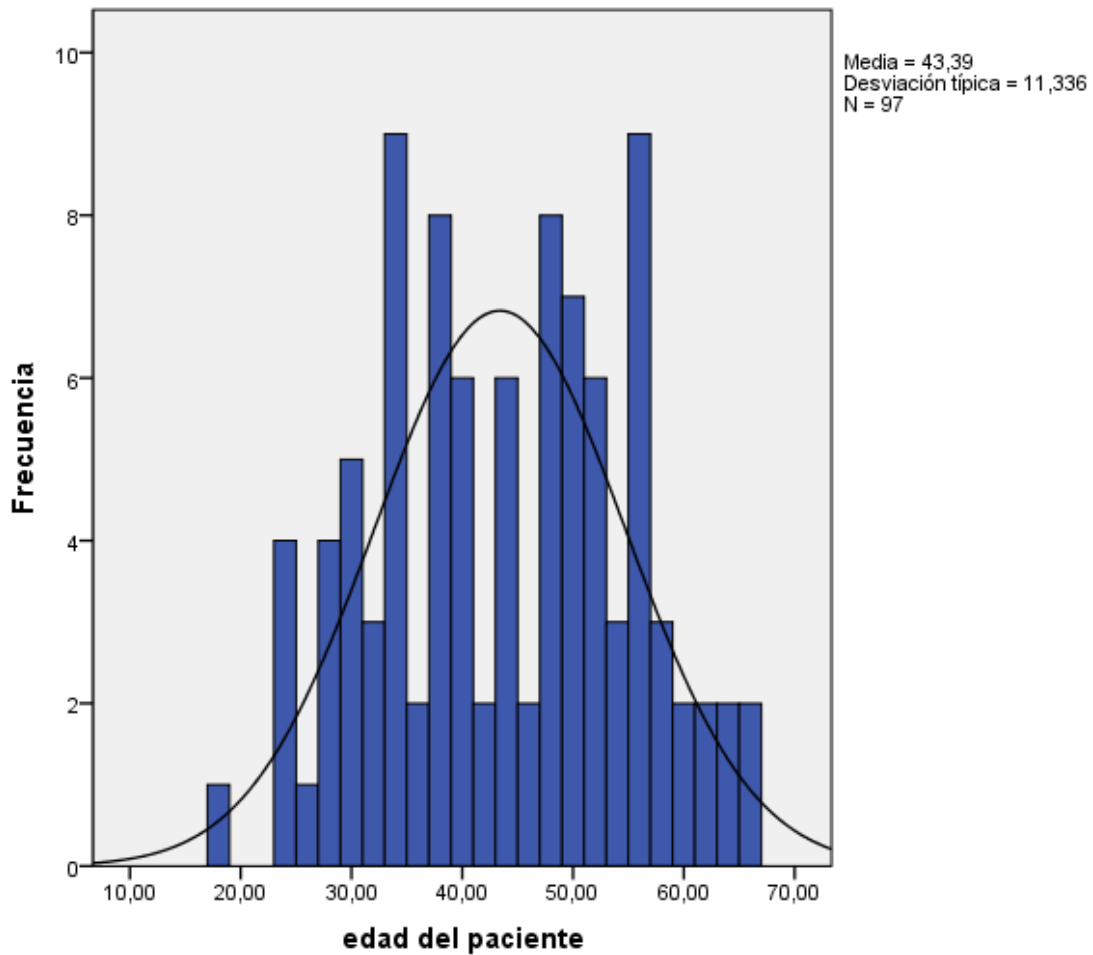


Figura 19. Histograma, frecuencia de edad en la población estudiada

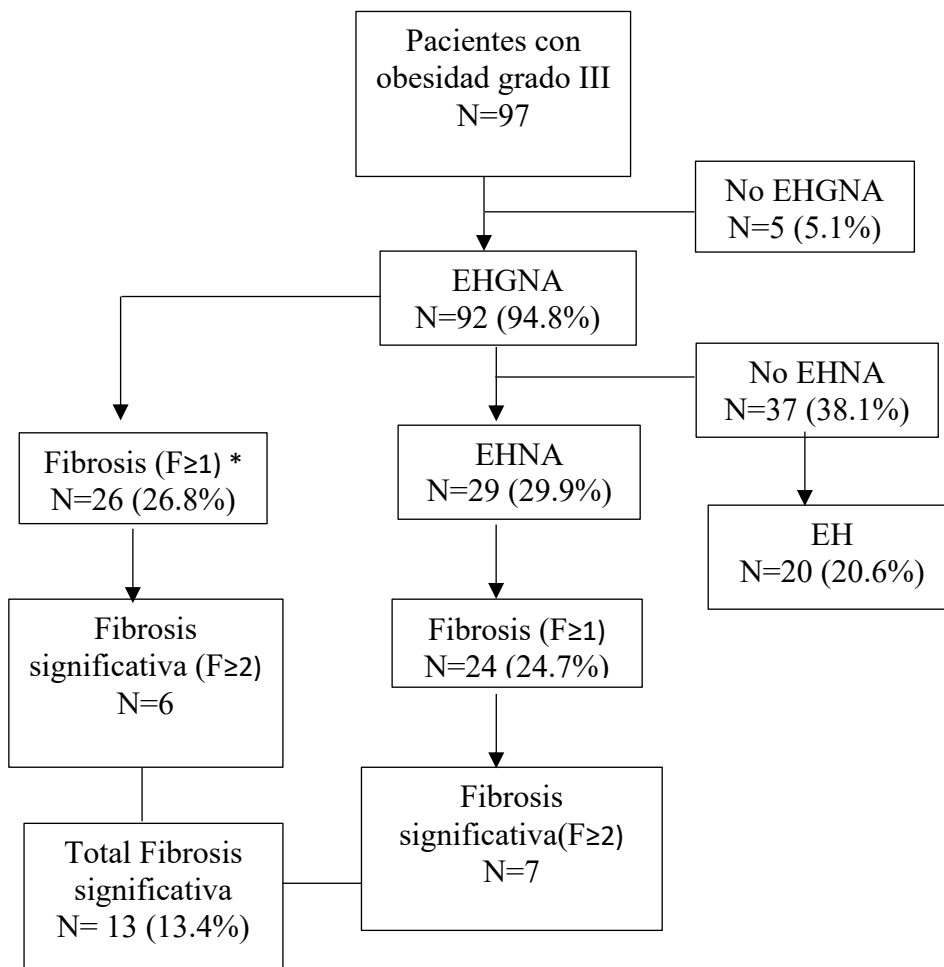


Figura 20. Población de pacientes

EHGNA: Enfermedad por hígado graso no alcohólica, EHNA: Esteatohepatitis, EH: Esteatosis simple, F: Fibrosis.

*Sin EHNA

A continuación, se muestran las variables epidemiológicas y analíticas de los pacientes estudiados:

Tabla 21. Variables epidemiológicas generales de la muestra

N total = 97	Media ± DS	
Edad	43,39 ± 11,33	
IMC	47,93 ± 7,45	
N total = 97	N	%
Hombre	33	34
Mujer	64	66
Ejercicio físico(≥3h/sem)	6	7,8
Fumador	7	9,2
Esteatosis simple	20	20,6
EHNA	29	29,9
Fibrosis	50	51,5
Fibrosis significativa (F≥2)	13	13,4

IMC: Índice de masa corporal, HOMA IR: Modelo de evaluación homeostática para evaluar resistencia a la insulina,
EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica

B. Variables bioquímicas

Tabla 22. Variables bioquímicas

N total= 97	Media ± DS
Albúmina (g/dl)	4,50 ± 0,44
Plaquetas (x10 ³ /μl)	291,06 ± 88,81
Triglicéridos (mg/dl)	146,95 ± 68,87
colesterol total (mg/dl)	162,66 ± 36,60
LDL (mg/dl)	95,94 ± 30,98
HDL (mg/dl)	36,24 ± 9,80
Glucosa (mg/dl)	107,49 ± 33,65
Insulina (μU/mL)	13,23 ± 7,99
HOMA IR	3,55 ± 2,57
Bilirrubina (mg/dl)	0,59 ± 0,22
AST (UI/L)	29,27 ± 19,52
ALT (UI/L)	38,96 ± 24,30
GGT (UI/L)	81,42 ± 79,11
FA (UI/L)	79,16 ± 34,59
Ferritina (ng/ml)	132,79 ± 109,30

HOMA IR: Modelo de evaluación homeostática para evaluar resistencia a la insulina, ast: Alanina aminotransferasa, ALT: Aspartato aminotransferasa, GGT: gama glutamiltransferasa, FA: Fosfatasa alcalina. LDL: Lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad. DS: Desviación standard.

C. Variables antropométricas e Impedanciometría

Tabla 23. Variables antropométricas e Impedanciometría

N total = 97	Media ± DS
Peso (kg)	131,15 ± 24,2
Talla (m)	1,65 ± 0,96
IMC (kg/m ²)	47,93 ± 7,45
Perímetro Cintura (cm)	112,85 ± 9,74
Impedanciometría	Media ± DS
Ángulo de fase	6,82 ± 1,45

D. Factores riesgo cardiovascular

- Síndrome metabólico

Se observa que menos de la mitad de nuestros pacientes presentan SM (43 %), definido como tal por la presencia de tres de los cinco criterios ya expuestos en la sección de Material y Métodos (Clasificación de S. Metabólico según Criterios ATP III).

Tabla 24. Puntuación para valorar la presencia de Síndrome metabólico (criterios ATP III)

N total = 97		N	%
Criterios Síndrome metabólico	0	10	10,8
	1	17	18,3
	2	26	28
	3	24	25,8
	4	12	12,9
	5	4	4,3
Presencia de SM		40	43%

- **HTA**

Un total de 44 pacientes (44,9%) de los pacientes presentaron HTA

Tabla 25. Medidas de Tensión arterial sistólica, diastólica e HTA

N total= 97	Media ± DS
Tensión sistólica (mm Hg)	132,63 ± 24,28
Tensión diastólica (mm Hg)	83,46 ± 18,93
Hipertensos	N (%)
HTA (≥ 135/85 mmHg)	44 (44,9%)

- **DM₂**

Dieciséis pacientes (17.2%) fueron diagnosticados de DM-2

Tabla 26. Porcentaje de pacientes con DM-2

DM₂	N	%
NO	77	82,8
SI	16	17,2

- **Dislipemia**

Considerando si alguno de los parámetros del perfil lipídico estaba alterado como: colesterol total ≥ 200 mg/dl, HDL < 40mg/dl, LDL ≥ 130mg/dl, triglicéridos ≥ 150 mg/dl, cerca de la mitad de los pacientes presenta valores de triglicéridos mayor o igual de 150 mg/dl

Tabla 27. Porcentaje de pacientes con colesterol elevado ≥ 200 mg/dl

Colesterol total elevado	N	%
NO	81	83,3
SI	14	14,4

Tabla 28. Porcentaje de pacientes con LDL elevado ≥ 130 mg/dl

LDL alterado	N	%
NO	62	63,9
SI	11	11,34

Tabla 29. Porcentaje de pacientes con HDL alterado < 40 mg/dl

HDL alterado	N	%
NO	24	24,74
SI	51	52,57

Tabla 30. Porcentaje de pacientes con triglicéridos ≥ 150 mg/dl

Hipertrigliceridemia	N	%
NO	49	50,5
SI	48	49,5

Los pacientes que no presentaban diabetes, HTA ni hipertrigliceridemia los definimos como metabólicamente sanos, siendo este porcentaje superior en las mujeres

Tabla 31. Pacientes obesos metabólicamente sanos

MHO	N	%
Hombre	8	30,8
Mujer	18	69,2*

MHO: Obesos metabólicamente sanos

*p<0.05

E. Adipocitoquinas

En la siguiente tabla se resumen los niveles de las adipocitoquinas en plasma.

Tabla 32. Valores de adipocitoquinas en plasma

N total= 97	Media \pm DS
Leptina (ng/mL)	59,53 \pm 46,36
Resistina (ng/mL)	10,56 \pm 8,94
Adiponectina (ug/mL)	5,61 \pm 3,23

F. Histología hepática

A continuación, se presentan el número y porcentaje de pacientes con y sin esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la puntuación según el NAS- score

Tabla 33. Clasificación NAS-score. Si es ≥ 5 se establece el diagnóstico de EHNA.

N total=97		Frecuencia	%
NAS - score	0	5	5,2
	1	9	9,3
	2	16	16,5
	3	18	18,6
	4	15	15,5
	5	15	15,5
	6	17	17,5
	7	1	1
	8	1	1
	≥ 5	29	29,9
	< 5	68	70,1

NAS: Score de Actividad de Kleiner

Observamos que sólo 29 pacientes (29,9%) presenta EHNA en la biopsia hepática. En la siguiente tabla, se observa que más de la mitad de nuestros pacientes tienen fibrosis en la biopsia y se muestran los diferentes estadios, además diferenciamos la fibrosis significativa considerando presente si es \geq a F2 que solo estuvo presente en el 13,4% de los pacientes.

Tabla 34. Clasificación de la fibrosis hepática

N total = 97		N	%
Fibrosis (grado)	0	47	48,5
	1	37	38,1
	2	5	5,2
	3	6	6,2
	4	2	2,1
Fibrosis	presente	50	51,5
	ausente	47	48,5
Fibrosis significativa	presente	13	13,4
	ausente	84	86,6

G. Índices no invasivos de esteatosis y fibrosis

En la siguiente tabla se presentan los valores de la media de cada índice no invasivo. Para evaluar esteatosis, los valores de FLI y LAP indican esteatosis, mientras los valores de HSI descartarían la esteatosis. En el caso de los índices de fibrosis los valores medios de FIB4 indicarían fibrosis leve, el NAFLD ofrece un valor indeterminado y el APRI obtiene valores medios que excluyen fibrosis. Posteriormente analizamos el rendimiento diagnóstico de estos test en comparación con la biopsia hepática.

Tabla 35. Medias de los valores de índices no invasivos

N total= 97	Media ± DS
Índices de esteatosis	
FLI	97,23 ± 5,11
LAP	4,40 ± 0,43
HSI	5,61 ± 3,23
Índices de fibrosis	
FIB4	0,74 ± 0,43
NAFLD	-0,90 ± 1,70
APRI	0,00 ± 0,002

FLI: Fat liver index, LAP: Lipid accumulation product, HSI: Hepatic steatosis index Fibrosis score, FIB4: Fibrosis 4, NAFLD FS: Non alcoholic fatty liver disease, APRI: elastografía de impulso de fuerza de radiación acústica

5.1.2. Características de la muestra en función de edad y sexo

A. Edad y Sexo

En el total de la muestra hay 33 hombres (34%) y 64 mujeres (66%). La edad media de varones es de $41,36 \pm 9,01$ años y en las mujeres $44,43 \pm 12,29$ años. La mediana de edad fue 43 años.

Tabla 36. Estudio de sexo según grupo de edad

<i>p-valor=0,085</i>		Edad		N Total
		≤ 43 años	> 43 años	
Sexo	Hombre (n,%)	20 (60,6)	13 (39,4)	33
	Mujer (n,%)	27 (42,2)	37 (57,8)	64
N Total		47	50	97

B. Parámetros antropométricos de la población a estudio

- *Peso, talla e IMC*

Se analizan estas variables por sexo y edad (dividendo la muestra en función de la mediana de edad).

Al estratificar por sexo, el peso fue significativamente mayor en los hombres sin diferencias en el IMC

Tabla 37. Estudio de variables antropométricas según sexo

	Hombre (n=33)	Mujer (n=64)	p
Peso (kg)	144,86 ± 27,22	124,53 ± 19,63	<0,001
IMC (kg/m ²)	47,14 ± 7,39	48,31 ± 7,50	0,49

Al estratificar por edad, se observa no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a IMC.

Tabla 38. Estudio de variables antropométricas según grupo de mediana de edad

	Edad		p
	≤ 43	> 43	
Peso (kg)	133,95 ± 25,84	128,42 ± 22,44	0,28
IMC (kg/m ²)	47,28 ± 6,43	48,56 ± 8,34	0,41

- **Circunferencia de cintura**

No existe diferencia estadísticamente significativa al comparar la circunferencia de cintura entre hombres y mujeres ni por grupos de edad.

Tabla 39. Circunferencia de cintura por edad y sexo

	Hombre	Mujer	p
Cintura	113,42 ± 9,18	112,56 ± 10,08	0,68
	Edad		p
	≤ 43	> 43	
Cintura	113,65 ± 9,98	112,10 ± 9,56	0,43

C. Análisis de las variables bioquímicas de la población a estudio

En las siguientes tablas se muestra que no se observaron diferencias significativas en función de edad y sexo en cuanto a los parámetros analíticos, fundamentalmente de la bioquímica hepática. Sólo los niveles de ferritina sérica fueron significativamente más bajos en las mujeres que en los hombres y las plaquetas dentro de valores normales fueron más altas en los mayores de 43 años.

Tabla 40. Niveles de AST según el sexo

		AST (UI/L)		Total
		≤ 40	> 40	
$p = 0.53$				
Sexo	Hombre	29	3	32
	Mujer	50	10	60
N total		79	13	92

Tabla 41. Niveles de AST según edad

		AST (UI/L)		Total
		≤ 40	> 40	
$p = 0.23$				
Mediana de edad	≤ 43	38	9	47
	> 43	41	4	45
N total		79	13	92

Tabla 42. Niveles de ALT según sexo

		ALT (UI/L)		Total
		≤ 40	> 40	
$p = 0.26$				
Sexo	Hombre	18	14	32
	Mujer	41	19	60
N total		59	33	92

Tabla 43. Niveles de ALT según edad

		ALT (UI/L)		Total
		≤ 40	> 40	
$p = 0.19$				
Mediana de edad	≤ 43	27	20	47
	> 43	32	13	45
N total		59	33	92

Tabla 44. Niveles de GGT según sexo

		GGT (UI/L)		Total
		≤ 40	> 40	
<i>p</i> = 0.63				
Sexo	Hombre	8	24	32
	Mujer	19	41	60
N total		27	65	92

Tabla 45. Niveles de GGT según edad

		GGT (UI/L)		Total
		≤ 40	> 40	
<i>p</i> = 0.36				
Mediana de edad	≤ 43	16	31	47
	> 43	11	34	45
N total		27	65	92

Tabla 46. Niveles de albúmina, plaquetas y ferritina en sangre según edad

		Albúmina (g/dl) N=97	Plaquetas (x 10 ³ / μl) N= 97	Ferritina (UI/L) N=74
Mediana de edad	≤ 43	4,47	270,36	114,07
	> 43	4,51	310,52	149,6
<i>p</i>		0,72	0,025	0,16

Tabla 47. Niveles de albúmina, plaquetas y ferritina en sangre según sexo

		Albúmina (g/dl) N=97	Plaquetas (x 10 ³ / μl) N= 97	Ferritina (UI/L) N=74
Sexo	Hombre	4,44	281,42	211,96
	Mujer	4,52	296,03	92,4
<i>p</i>		0,4	0,44	0,001

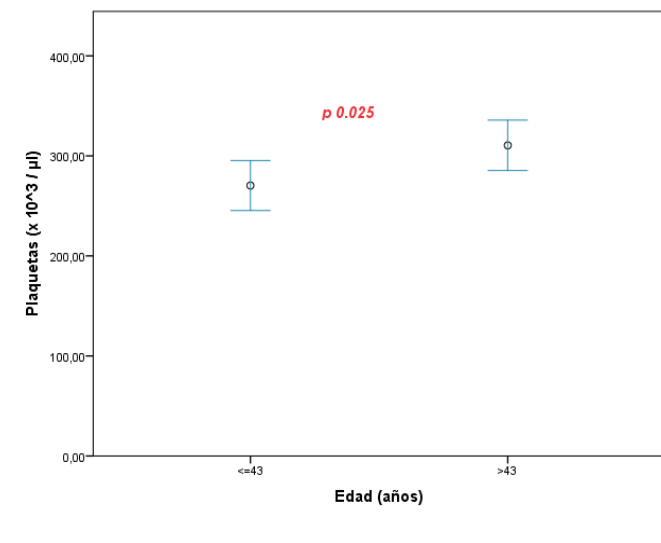


Figura 21. Niveles de plaquetas según edad

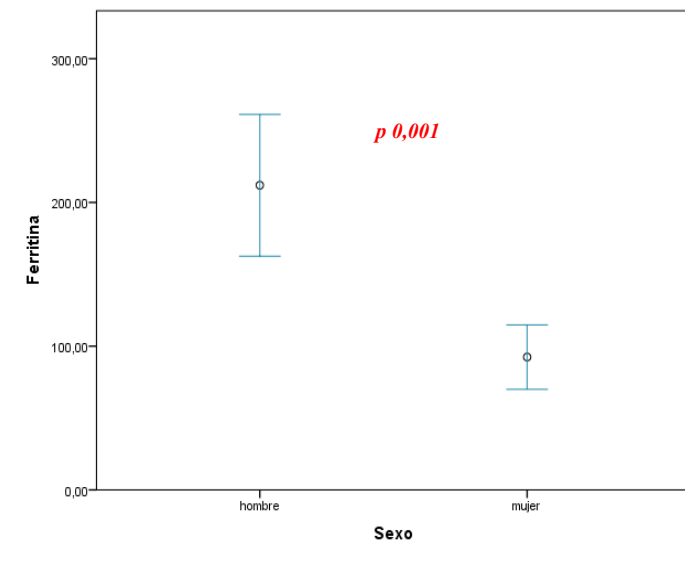


Figura 22. Niveles de ferritina en sangre según sexo

D. Factores de riesgo cardiovascular

Valoramos los siguientes factores de riesgo cardiovascular: TAS, TAD, triglicéridos, colesterol total, LDL-colesterol y HDL-colesterol.

La TAS media fue de $132,63 \pm 24,28$ mmHg, mientras que la TAD es de $83,46 \pm 18,93$. El 44,9% del total de la población se consideran hipertensos, de los cuales el 51,5% son hombres y el 42,2% mujeres, sin diferencias significativas.

- **Tensión arterial sistólica y diastólica**

Tabla 48. Tensión arterial sistólica (TAS) según grupo de mediana de edad y sexo

	Edad		p
	≤ 43	> 43	
TAS	$131,57 \pm 25,37$	$133,78 \pm 23,66$	0,65
	Hombre	Mujer	p
TAS	$137,87 \pm 22,24$	$130,04 \pm 25,19$	0,13

Tabla 49. Tensión arterial diastólica (TAD) según grupo de mediana de edad y sexo

	Edad		p
	≤ 43	> 43	
TAD	$80,53 \pm 20,16$	$86,20 \pm 17,65$	0,14
	Hombre	Mujer	p
TAD	$87,27 \pm 19,20$	$81,48 \pm 18,78$	0,15

Tabla 50. Frecuencia de hipertensión arterial (HTA) según mediana de edad

HTA	Edad		p
	≤ 43 n (%)	> 43 n (%)	
NO	27 (56,2%)	27 (54%)	0,82
SI	21 (43,8%)	23 (46%)	

Tabla 51. Frecuencia de hipertensión arterial (HTA) según sexo

HTA	Hombre n (%)	Mujer n (%)	p
NO	16 (48,5)	37 (57,8)	0,38
SI	17 (51,5)	27 (42,2)	

- **Dislipemia. Triglicéridos y colesterol**

Al estratificar por edad y sexo, los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL no presentaron diferencias significativas

Tabla 52. Media de triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL según edad

	Edad		P
	≤ 43	> 43	
Triglicéridos (mg/dl)	152,31 ± 75,93	141,38 ± 60,93	0,43
colesterol total (mg/dl)	168,31 ± 36,16	156,75 ± 36,51	0,13
LDL (mg/dl)	98,91 ± 32,24	92,88 ± 29,78	0,41
HDL (mg/dl)	35,33 ± 8,97	37,22 ± 10,68	0,4

Tabla 53. Media de triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL según sexo

	Hombre	Mujer	p
Triglicéridos (mg/dl)	161,78 ± 77,10	139,31 ± 63,51	0,12
colesterol total (mg/dl)	170,43 ± 39,78	158,51 ± 34,41	0,13
LDL (mg/dl)	102,03 ± 33,49	92,57 ± 29,33	0,21
HDL (mg/dl)	34,25 ± 8,44	37,42 ± 10,44	0,17

- **Metabolismo hidrocarbonado**

Con respecto a los niveles de glucosa basal, insulina y HOMA no se obtuvieron diferencias significativas al estratificarlos por sexo y edad.

Tabla 54. Niveles de glucosa, insulina y HOMA según edad y sexo

	Edad		P
	≤ 43	> 43	
Glucosa (mg/dl)	101,65 ± 36,04	113,45 ± 30,25	0,91
Insulina (μU/mL)	13,73 ± 7,81	12,75 ± 8,20	0,54
HOMA	3,46 ± 2,14	3,65 ± 2,97	0,71
	Hombre	Mujer	p
Glucosa (mg/dl)	112,59 ± 47,44	104,81 ± 23,50	0,29
Insulina (μU/mL)	14,03 ± 8,86	12,95 ± 7,54	0,53
HOMA	3,81 ± 2,86	3,42 ± 2,42	0,48

Estudio de DM-2 por edad y sexo

Consideramos diabéticos tipo 2 a los sujetos con niveles de glucosa superiores a 126mg/dl. En el grupo de pacientes con menos de 43 años un 6,4% de los pacientes son diabéticos, mientras que en el grupo de mayor edad, presentan DM-2 un 28,3%, siendo la diferencia entre ambas edades estadísticamente significativa. (Tabla 55)

Tabla 55. Diabetes según grupo de media de edad

DM-2	Edad		p
	≤ 43 n (%)	> 43 n (%)	0,04
NO	44 (93,6)	33 (71,7)	
SI	3 (6,4)	13 (28,3)	

Tabla 56. Diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) según sexo

DM-2	Hombre n (%)	Mujer n (%)	p
NO	27 (84,4)	50 (82)	0,7
SI	5 (15,6)	11 (18)	

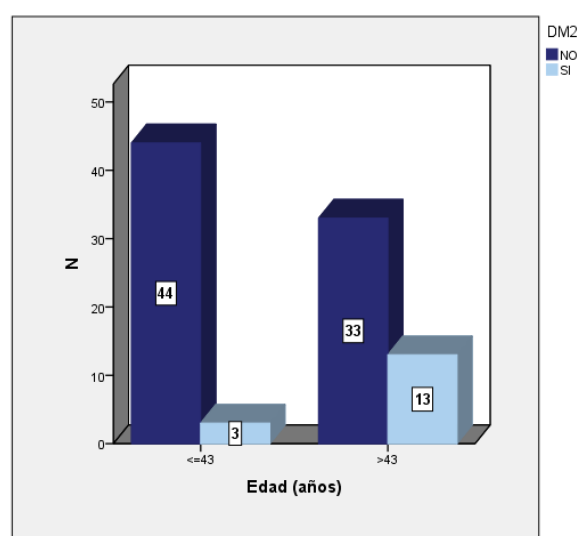
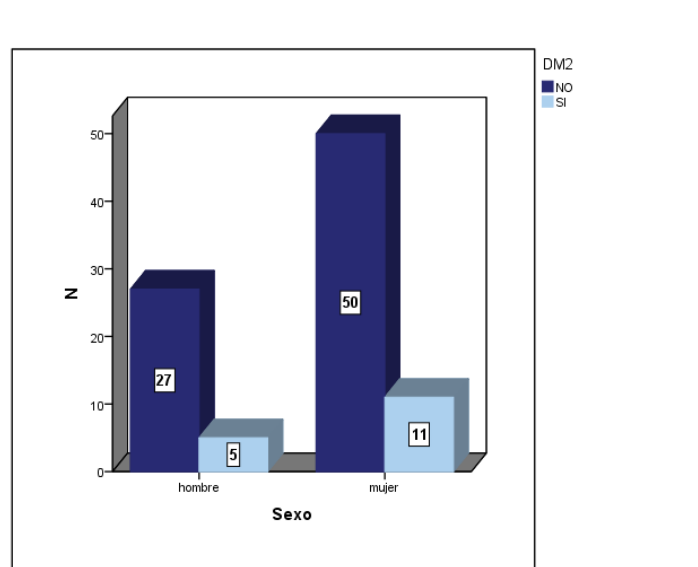


Figura 23. Diferencias de DM-2 por edad y sexo

- *Síndrome metabólico*

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de mayor con el de menor edad ni entre hombres y mujeres respecto a la presencia de SM definido por 3 o más criterios diagnósticos

Tabla 57. Síndrome metabólico (SM) según grupo de edad

SM	Edad		p
	≤ 43 N (%)	> 43 N (%)	
<3	26 (55,3)	27 (58,7)	0,74
≥3	21 (44,7)	19 (41,3)	

Tabla 58. Síndrome metabólico (SM) según sexo

SM	Hombre	Mujer	p
	N (%)	N (%)	
<3	18 (56,2)	35 (57,4)	0,91
≥3	14 (43,8)	26 (42,6)	

SM: síndrome metabólico

E. Hábitos de vida en función de edad y sexo

- *Ejercicio físico*

No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos, divididos según la mediana de edad y según el sexo, en cuanto a los hábitos de realización de ejercicio físico (3 horas semanales de ejercicio aeróbico) y hábito tabáquico

Tabla 59. Ejercicio físico según edad

EJERCICIO	Edad		p
	≤ 43 N (%)	> 43 N (%)	
NO	36 (92,3)	35 (92,1)	0,97
SI	3 (7,7)	3 (7,9)	

Tabla 60. Ejercicio físico según sexo

EJERCICIO	Hombre	Mujer	p
	N (%)	N (%)	
NO	23 (85,2)	48 (96)	0,091
SI	4 (14,8)	2 (4)	

- *Tabaco*

Tampoco observamos diferencias significativas en cuanto al hábito tabáquico en función de la edad ni el sexo

Tabla 61. Consumo de tabaco según edad

TABACO	Edad		p
	≤ 43 N (%)	> 43 N(%)	
NO	35 (89,7)	34 (91,9)	0,74
SI	4 (10,3)	3 (8,1)	

Tabla 62. Consumo de tabaco según sexo

TABACO	Hombre	Mujer	p
	N (%)	N (%)	
NO	24 (88,9)	45 (91,8)	0,67
SI	3 (11,1)	4 (8,2)	

F. Adipocitoquinas en función de edad y sexo

Al estratificar por sexos, los niveles de adiponectina fueron claramente superiores en las mujeres que, en los hombres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el resto no se aprecian diferencias significativas.

Tabla 63. Adipocitoquinas: diferencias entre sexos

	Hombre	Mujer	p
Leptina (ng/mL)	38,56 ± 23,33	70,27 ± 51, 55	0,1
Adiponectina (microg/mL)	4,33 ± 2,7	6,27 ± 3,31	0,02
Resistina (ng/mL)	10,19 ± 8,50	10,78 ± 9,31	0,82

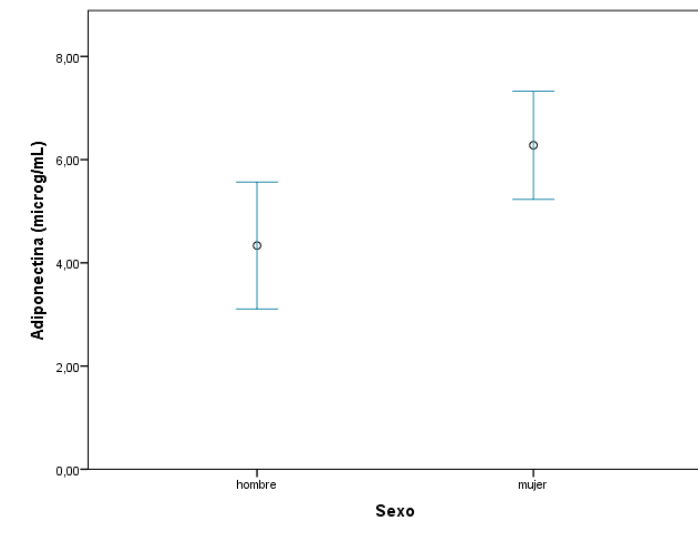


Figura 24. Adiponectina en función de sexo

Tabla 64. Adipocitoquinas: diferencias por edad

	≤ 43	> 43	p
Leptina (ng/mL)	58,46 ± 30,63	60,91 ± 61,74	0,83
Adiponectina (microg/mL)	5,34 ± 3,27	5,97 ± 3,21	0,44
Resistina (ng/mL)	10,66 ± 8,74	10,43 ± 9,42	0,92

G. Parámetros histopatológicos

- Estudio de esteatosis simple por edad y sexo

Si comparamos presencia de esteatosis simple por edad y sexo observamos que no existen diferencias significativas.

Tabla 65. Presencia de esteatosis simple según edad

		Esteatosis simple		Total
		No N(%)	Si N(%)	
$p = 0,87$				
Edad	≤ 43	37 (48,1)	10 (50)	47
	> 43	40 (51,9)	10 (50)	50
N total		77	20	97

Tabla 66. Presencia de esteatosis simple según sexo

		Esteatosis simple		Total
		No N(%)	Si N(%)	
$p = 0,91$				
Sexo	Hombre	26 (33,8)	7 (35)	33
	Mujer	51 (66,2)	13 (65)	64
N total		77	20	97

- **Estudio de NAS score por edad y sexo**

Se compara el NAS-score, en función del sexo y la mediana de edad, dividiendo la muestra en dos grupos según las diferentes puntuaciones. Observamos que no existen diferencias significativas entre hombres y mujeres al comparar la presencia de EHNA (NAS scores ≥ 5) en la biopsia hepática.

Tabla 67. Tabla de NAS score según grupo de edad

		Edad		Total
		≤ 43	> 43	
$p = 0.82$		N (%)	N (%)	
NAS	<5	32 (68,1)	36 (72)	68
	≥5	15 (31,9)	14 (28)	29
N total		47	50	97

Tabla 68. Tabla de NAS score según grupo de sexo

		Edad		Total
		Hombre N (%)	Mujer N (%)	
$p = 0.64$				
NAS	<5	22 (66,7)	46 (71,9)	68
	≥5	11 (33,3)	18 (28,1)	29
N total		33	64	97

Respecto a presencia de fibrosis hepática no aparecen diferencias significativas según sexo ni edad

Tabla 69. Presencia de fibrosis según el sexo

		Sexo		Total
		Hombre n (%)	Mujer n (%)	
$p = 1.00$				
Fibrosis	No	16 (48,5)	31 (48,4)	47
	Si	17 (51,5)	33 (51,6)	50
N total		33	64	97

Tabla 70. Presencia de fibrosis según edad

		Edad		Total
		≤ 43 n (%)	> 43 n (%)	
$p = 1,00$				
Fibrosis	No	23 (48,9)	24 (48)	47
	Si	24 (51,1)	26 (52)	50

Tabla 71. Presencia de fibrosis significativa según el sexo

		Sexo		Total
		Hombre n (%)	Mujer n (%)	
$p = 1,00$				
Fibrosis significativa	No	29 (87,9)	55 (85,9)	84
	Si	4(12,1)	9 (14,1)	13

Tabla 72. Presencia de fibrosis significativa según edad

		Edad		Total
		≤ 43 N(%)	> 43 N (%)	
$p = 0,77$				
Fibrosis significativa	No	40 (85,1)	44 (88)	84
	Si	7 (14,9)	6(12)	13

5.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Análisis de las diferentes variables estudiadas en función del diagnóstico de EHNA según el NAS-score (Kleiner) considerando presencia de EHNA si NAS-score ≥ 5 y del estadio de fibrosis.

5.2.1. Parámetros antropométricos: diferencias en función del NAS score y estadio de fibrosis

A. Peso, talla e IMC

No se aprecian diferencias significativas entre el peso y el IMC de los pacientes con y sin EHNA en la biopsia hepática.

Tabla 73. Diferencias en peso, talla e IMC según la presencia de esteatohepatitis no alcohólica (NAS score ≥ 5)

NAS SCORE	EHNA		p
	<5	≥ 5	
Peso (kg)	129,41 \pm 22,53	135,62 \pm 28,04	0,27
IMC (kg/m ²)	47,57 \pm 7,51	48,83 \pm 7,36	0,47

No se encuentran diferencias significativas en medidas de cintura entre los pacientes con y sin EHNA en la biopsia hepática.

Tabla 74. Diferencias en perímetro de cintura según presencia de esteatohepatitis

NAS SCORE	EHNA		p
	<5	≥ 5	
Cintura (cm)	112 \pm 9,64	114,86 \pm 9,86	0,18

En cuanto a la fibrosis tampoco se encuentran diferencias significativas respecto a peso e IMC.

Tabla 75. Fibrosis según peso

	Fibrosis		p
	No	Si	
Peso (kg)	129,24 ± 21,94	132,86 ± 26,18	0,6
IMC (kg/m ²)	47,52 ± 7,92	48,33 ± 7,02	0,61

B. Circunferencia de cintura

Se aprecia a continuación que la medida de la cintura se relaciona directamente con la presencia de fibrosis y de fibrosis significativa en la muestra de biopsia. Aquellos pacientes que presentan fibrosis en la biopsia hepática, tienen mayor perímetro abdominal que los que no presentan fibrosis, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 76. Perímetro de cintura: diferencias según presencia de fibrosis

	Fibrosis		p
	No	Si	
Cintura	108,82 ± 7,02	116,64 ± 10,47	<0,001

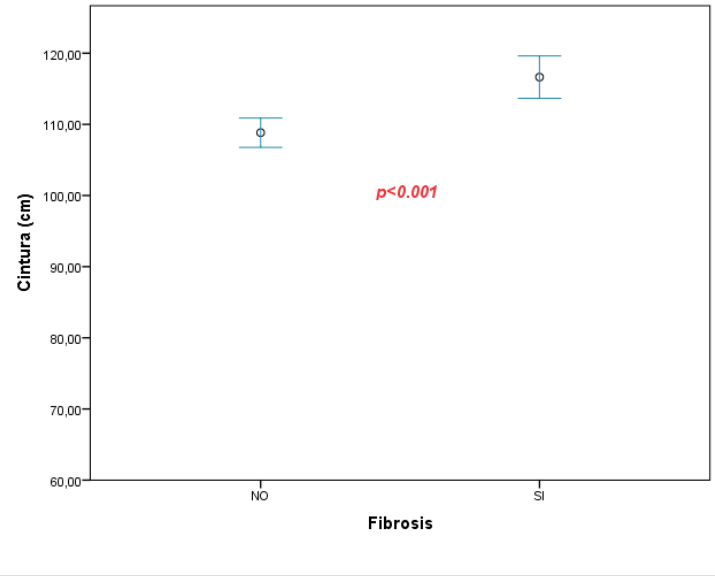


Figura 25. Media de cintura en cm: diferencias según presencia de fibrosis

Tabla 77. Perímetro de cintura: diferencias según presencia de fibrosis significativa

	Fibrosis significativa		<i>p</i>
	No	Si	
Cintura	110,20 ± 6,74	128,57 ± 10,18	<math>< 0,001</math>

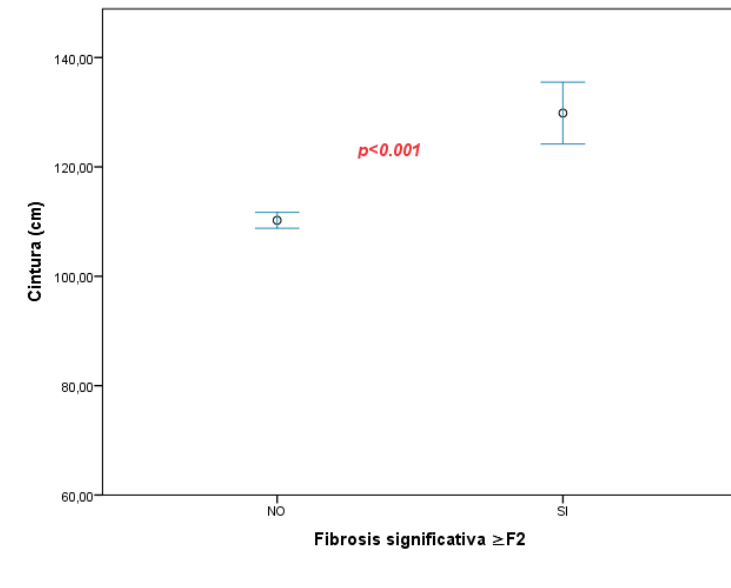


Figura 26. Media de cintura en cm: diferencias según presencia de fibrosis significativa

5.2.2. Análisis bioquímico/función hepática: diferencias en función del NAS score (EHNA) y estadio de fibrosis

En nuestra muestra hemos observado que los niveles de ALT son más altos y a su vez los niveles de albúmina significativamente más bajos en los pacientes con EHNA en la biopsia hepática. En el resto de variables bioquímicas no se observan aprecian diferencias significativas.

Tabla 78. Comparación del NAS-score según las diferentes variables bioquímicas

	NAS-score		p
	<5	≥5	
AST (UI/L)	28,01 ± 18,59	32,48 ± 21,76	0,32
ALT (UI/L)	34,1 ± 20,92	51,3 ± 28,12	0,002
GGT (UI/L)	80,83 ± 84,28	82,92 ± 65,62	0,91
Albúmina (g/dl)	4,56 ± 0,44	4,34 ± 0,40	0,02
Plaquetas x 10 ³ / μl)	292,63 ± 79,63	287,37 ± 108,83	0,74
Ferritina (ng/ml)	124,45 ± 111,84	156,94 ± 100,50	0,26

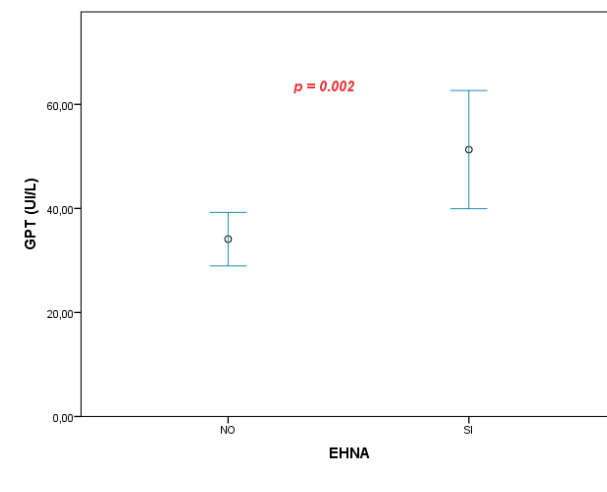


Figura 27. Valores de ALT en sangre en función del NAS-score

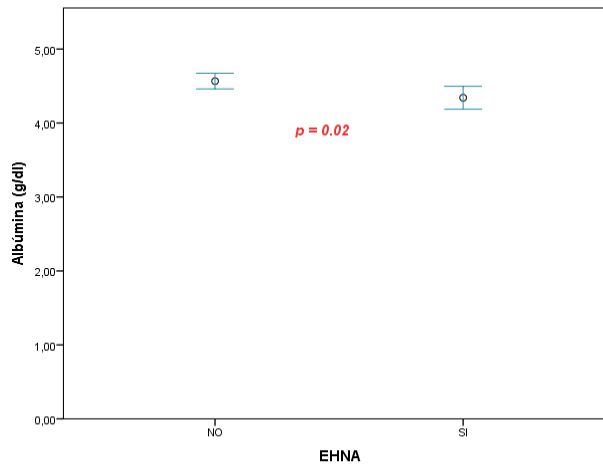


Figura 28. Valores de albúmina en sangre en función del NAS-score

Los niveles de albúmina y plaquetas en sangre se correlacionan de forma significativa con la presencia de fibrosis en la muestra de biopsia, como vemos a continuación (tabla 79) donde observamos que los niveles de albúmina y el recuento plaquetario son más bajos en presencia de fibrosis y de fibrosis significativa

Tabla 79. Comparación de la determinación de albúmina y plaquetas en sangre según la presencia o ausencia de fibrosis en biopsia hepática.

		Albúmina (g/dl) N=97	Plaquetas (x 10 ³ / μl) N= 97	Ferritina (UI/L) N=74
Fibrosis	No	4,73 ± 0,37	317,5 ± 75,17	137,36 ± 114,98
	Si	4,25 ± 0,36	265,14 ± 94,43	128,22 ± 104,71
p		<0,001	0,003	0,72

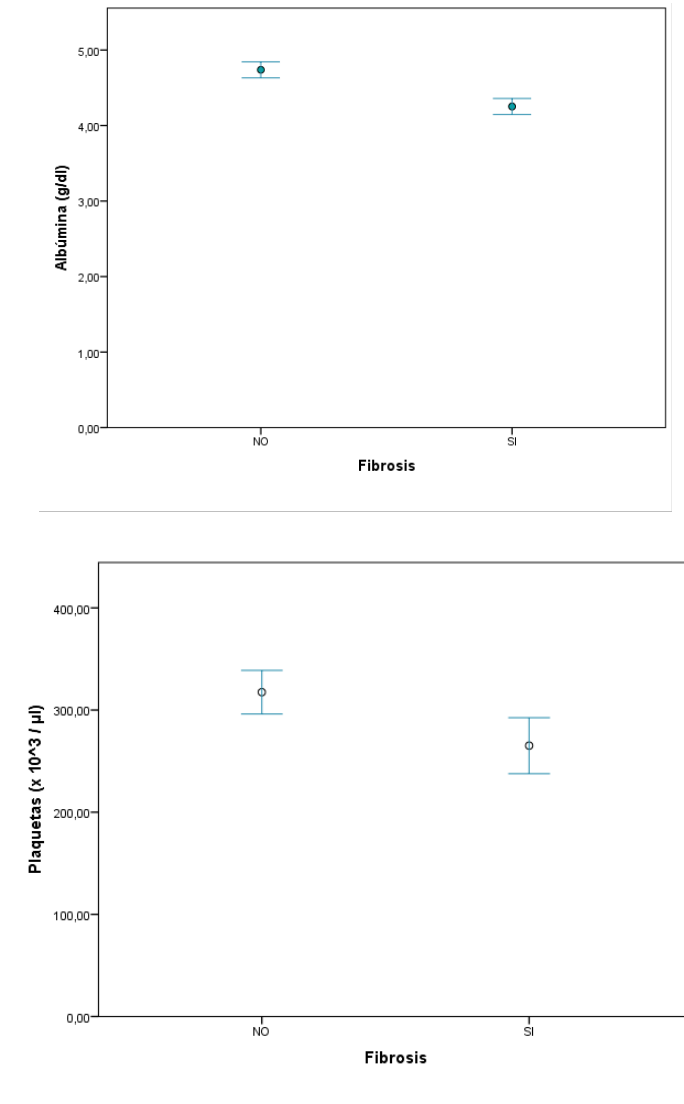


Figura 29. Albúmina y plaquetas: diferencias según la presencia de fibrosis

Tabla 80. Comparación de la determinación de albúmina y plaquetas en sangre según la presencia o ausencia de fibrosis significativa en biopsia hepática.

		Albúmina (g/dl)N=97	Plaquetas (x 10 ³ / μl) N= 97	Ferritina (UI/L) N=74
Fibrosis significativa	No	4,59 ± 0,4	310,74 ± 79,39	130,72 ± 107,50
	Si	3,93 ± 0,92	174,35 ± 48,29	149,87 ± 130,02
<i>P</i>		<0,001	<0,001	0,64

5.2.3. Factores de riesgo cardiovascular: diferencias en función del NAS-score y estadio de fibrosis

A. Tensión arterial sistólica y diastólica

No se observan diferencias significativas en la media de tensión arterial respecto a pacientes con o sin EHNA ni con o sin fibrosis en la biopsia, sin embargo, sí observamos que los pacientes con fibrosis significativa tienen mayores cifras de TAS.

Tabla 81. Tensión arterial: diferencias según presencia de EHNA

	NAS - score		p
	<5	≥5	
TAS (mmHg)	123 ± 26,83	137,22 ± 22,51	0,31
TAD (mmHg)	83 ± 19,87	89,44 ± 20,06	0,57

Tabla 82. Tensión arterial: diferencias según presencia de Fibrosis

	FIBROSIS		p
	NO	SI	
TAS (mmHg)	132,86 ± 21,04	132,39 ± 27,48	0,92
TAD (mmHg)	84,2 ± 17,5	82,7 ± 20,47	0,69

Tabla 83. Tensión arterial: diferencias según presencia de Fibrosis

	Fibrosis significativa		p
	NO	SI	
TAS (mmHg)	130,78 ± 23,79	144,14 ± 25,69	0,05
TAD (mmHg)	82,10 ± 18,74	91,42 ± 19,45	0,08

Tabla 84. Hipertensión arterial: diferencias según presencia de Fibrosis significativa

p = 0,11		HTA (N,%)		Total
		NO	SI	
Fibrosis significativa	No	48 (90,6)	35 (79,5)	83
	Si	5 (9,4)	9 (20,5)	14
N total		53 (100)	44 (100)	97

B. Dislipemia. Triglicéridos y colesterol

Se observa que los niveles de colesterol total y triglicéridos se encuentran más elevados en los pacientes con presencia de EHNA en la biopsia

Tabla 85. Colesterol y triglicéridos: diferencias según presencia de EHNA

	NAS - score		P
	<5	≥5	
Triglicéridos (mg/dl)	130,3 ± 58,72	185,82 ± 75,22	0,001
colesterol total (mg/dl)	157,71 ± 36,57	175,23 ± 34,18	0,03
LDL-colesterol (mg/dl)	92,45 ± 28,98	106,61 ± 35,19	0,09
HDL-colesterol (mg/dl)	36,6 ± 9,35	35,25 ± 11,17	0,60

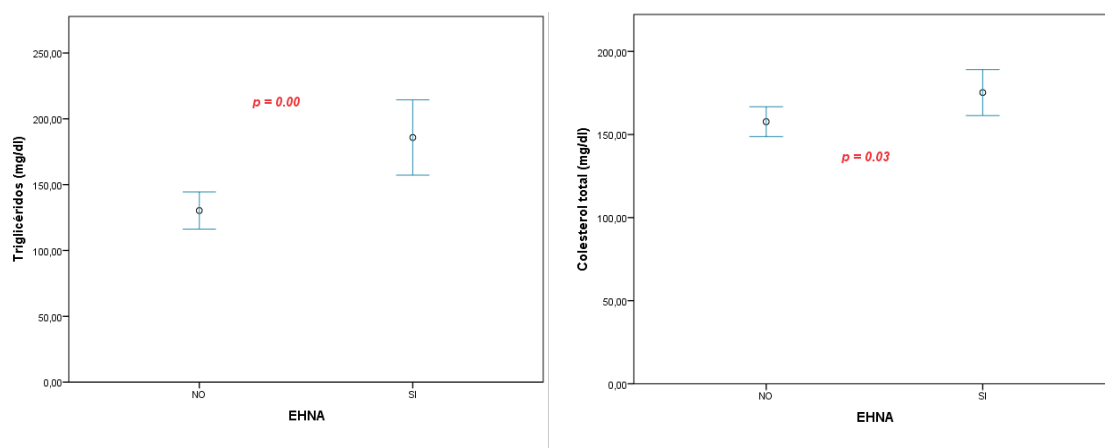


Figura 30. Medias de colesterol total y triglicéridos: diferencias según EHNA

Los niveles más elevados de triglicéridos se asocian significativamente a presencia de fibrosis en la biopsia sin diferencias en cuanto al colesterol total y sus fracciones HDL y LDL aunque no se observan diferencias en función de la fibrosis significativa

Tabla 86. Colesterol y triglicéridos: diferencias según presencia de Fibrosis

	Fibrosis		P
	NO	SI	
Triglicéridos (mg/dl)	122,48 ± 53,83	172 ± 73,48	0,001
colesterol total (mg/dl)	157,56 ± 35,28	167,76 ± 37,56	0,18
LDL (mg/dl)	90,34 ± 26,85	102,02 ± 34,27	0,10
HDL (mg/dl)	37,82 ± 9,7	34,52 ± 9,76	0,14

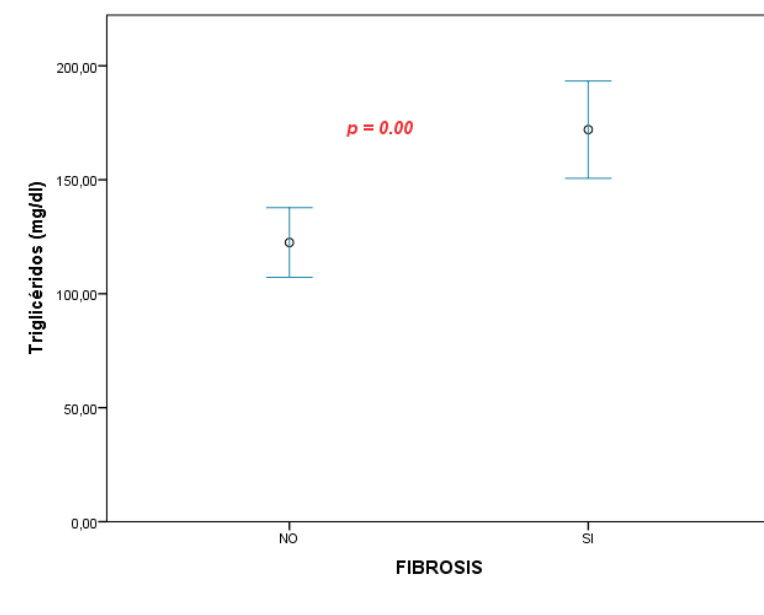


Figura 31. Triglicéridos: diferencias según fibrosis en la biopsia

Tabla 87. Colesterol y triglicéridos: diferencias según presencia de Fibrosis significativa

	Fibrosis significativa		P
	NO	SI	
Triglicéridos (mg/dl)	144,62 ± 68,63	160,78 ± 71,26	0,41
colesterol total (mg/dl)	165,42 ± 38,08	147,28 ± 22,01	0,08
LDL (mg/dl)	98,12 ± 31,68	78,25 ± 17,10	0,08
HDL (mg/dl)	36,62 ± 10,06	33,44 ± 7,56	0,36

C. Metabolismo hidrocarbonado

Los pacientes con EHNA y fibrosis en la biopsia hepática muestran de forma significativa mayor resistencia a la insulina medida por el HOMA-IR en el caso de pacientes con EHNA y mayores niveles de insulina en caso de fibrosis

Tabla 88. Metabolismo de la glucosa: diferencias según la presencia de EHNA

	NAS - score		P
	<5	≥5	
Glucosa (mg/dl)	107,86 ± 37,71	106,53 ± 20,52	0,86
Insulina (μU/mL)	11,53 ± 7,25	17,28 ± 8,32	0,001
HOMA	3,14 ± 2,36	4,61 ± 2,81	0,01

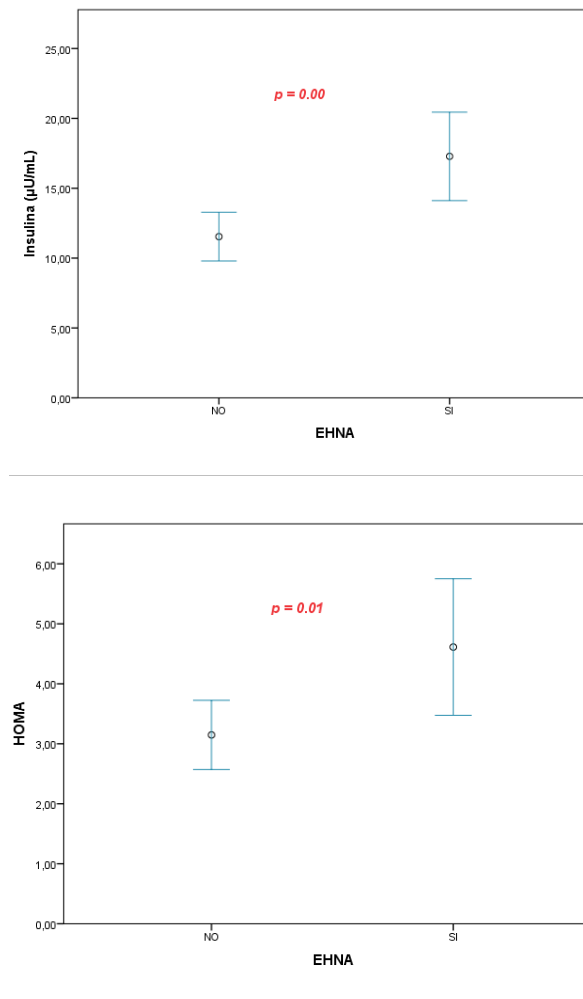


Figura 32. Resistencia a la insulina mediante la determinación del HOMA: diferencias según la presencia de EHNA.

Tabla 89. Metabolismo de la glucosa: diferencias según la presencia de Fibrosis

	Fibrosis		P
	No	Si	
Glucosa (mg/dl)	107,78 ± 29,1	107,19 ± 38,06	0,93
Insulina (µU/mL)	11,37 ± 5,78	15,17 ± 9,45	0,01
HOMA	3,08 ± 1,80	4,03 ± 3,12	0,07

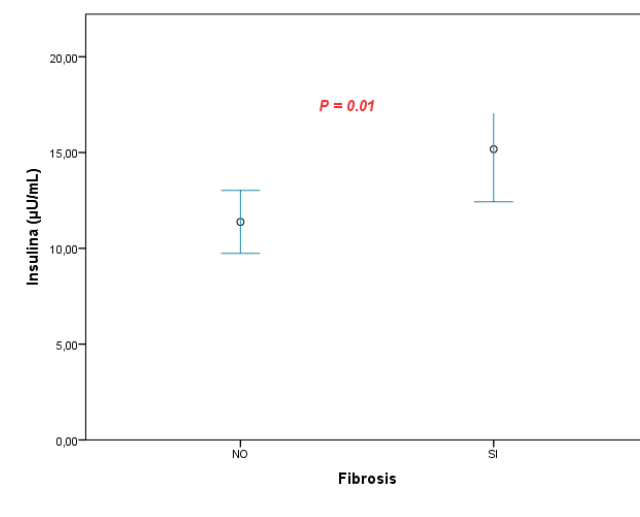


Figura 33. Diferencias de medidas de insulina en relación a presencia de fibrosis

Si comparamos por presencia de fibrosis significativa los pacientes con ella muestran mayor resistencia a insulina medida por HOMA además de mayores niveles de insulina basal

Tabla 90. Metabolismo de la glucosa: diferencias según la presencia de Fibrosis significativa

	Fibrosis significativa		P
	No	Si	
Glucosa (mg/dl)	104,97 ± 26,74	121,71 ± 58,86	0,08
Insulina (µU/mL)	12,26 ± 7,23	19,61 ± 9,53	<0,001
HOMA	3,25 ± 2,43	5,27 ± 2,71	<0,001

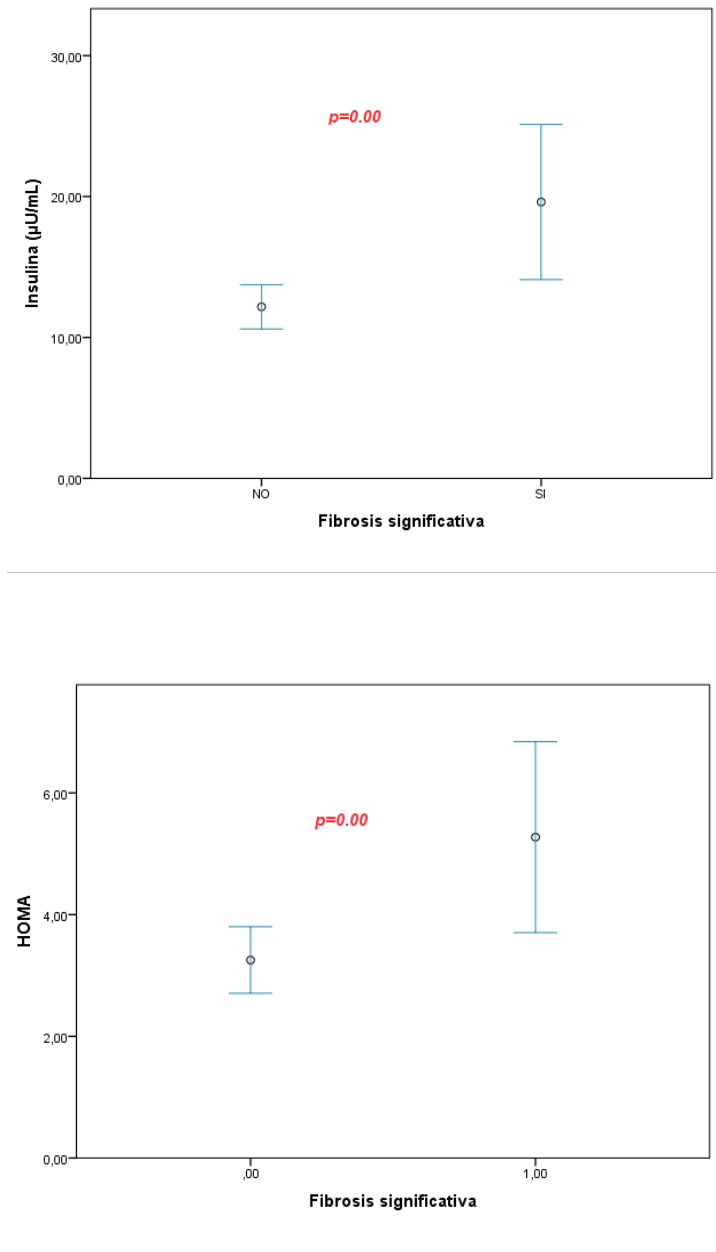


Figura 34. Diferencias de medidas de insulina y HOMA en relación a presencia de fibrosis significativa

D. Síndrome metabólico

No se encuentran diferencias significativas entre los pacientes con SM (con 3 o más criterios diagnósticos) con y sin EHNA en la biopsia, sin embargo, si hay diferencias entre pacientes con y sin fibrosis significativa

Tabla 91. Comparación del NAS según la presencia o ausencia de S. Metabólico

SM	NAS - score(N,%)		0,24
	<5	≥5	
<3	41 (61,2)	12 (46,2)	0,24
≥3	26 (38,8)	14 (53,8)	

Tabla 92. Comparación de la fibrosis según presencia o ausencia de S. Metabólico

SM	Fibrosis(N,%)		p
	No	Si	
<3	26 (56,5)	27 (57,4)	0,1
≥3	20 (43,5)	20 (42,6)	

Tabla 93. Comparación de la fibrosis significativa según presencia o ausencia de S. Metabólico

SM	Fibrosis significativa (N,%)		p
	No	Si	
<3	49 (62)	4 (28,6)	0,02
≥3	30 (38)	10 (71,4)	

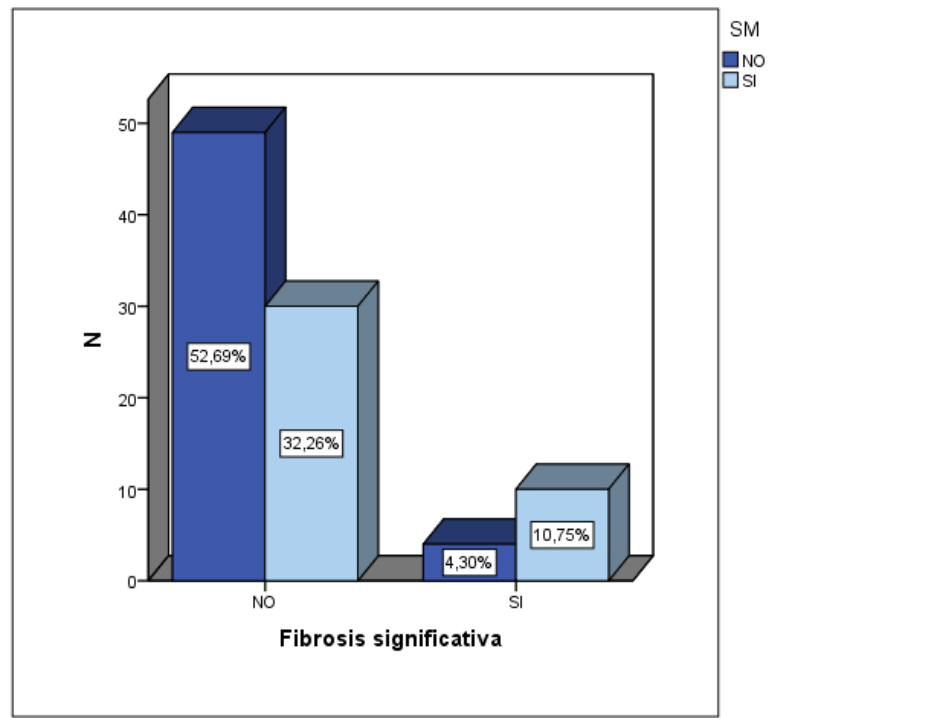


Figura 35. Relación entre el síndrome metabólico (SM) y la presencia de fibrosis significativa

5.2.4. Índices no invasivos

Al correlacionar las medias de valores de índices no invasivos en pacientes con y sin EHNA, se encuentran diferencias significativas sólo con el índice LAP y en el caso de fibrosis y fibrosis significativa los resultados son significativos con todos los índices estudiados (FIB₄, NAFLD, APRI) lo que demuestra la excelente correlación entre dichos índices no invasivos de fibrosis y los hallazgos de la biopsia hepática.

Tabla 94. Índices no invasivos de esteatosis en relación con esteatohepatitis en biopsia

	NAS - score		P
	<5	≥5	
FLI	96,55 ± 5,83	99,06 ± 0,87	0,11
LAP	4,32 ± 0,45	4,62 ± 0,32	0,01
HSI	56,03 ± 8,49	55,81 ± 7,76	0,91

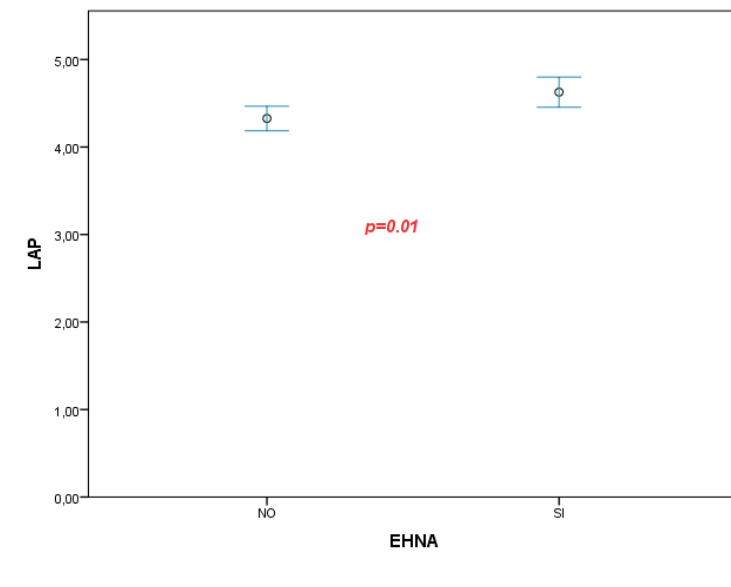


Figura 36. Índice LAP en relación con esteatohepatitis en la biopsia

Tabla 95. Índices no invasivos de fibrosis en relación con fibrosis en biopsia

	Fibrosis		P
	NO	SI	
FIB4	0,64 ± 0,26	0,84 ± 0,53	0,03
NAFLD	-1,46 ± 1,22	-0,39 ± 1,91	<0,001
APRI	0,002 ± 0,001	0,003 ± 0,002	0,03

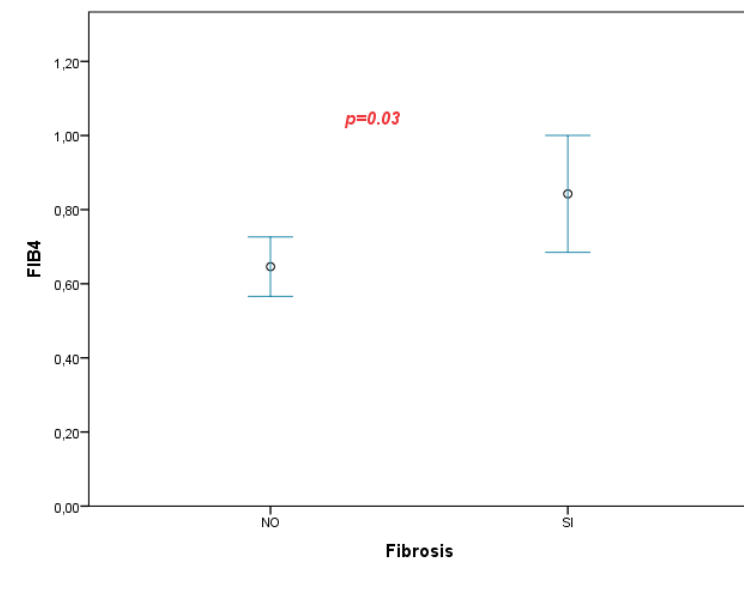


Figura 37. Índice FIB4 en relación con fibrosis

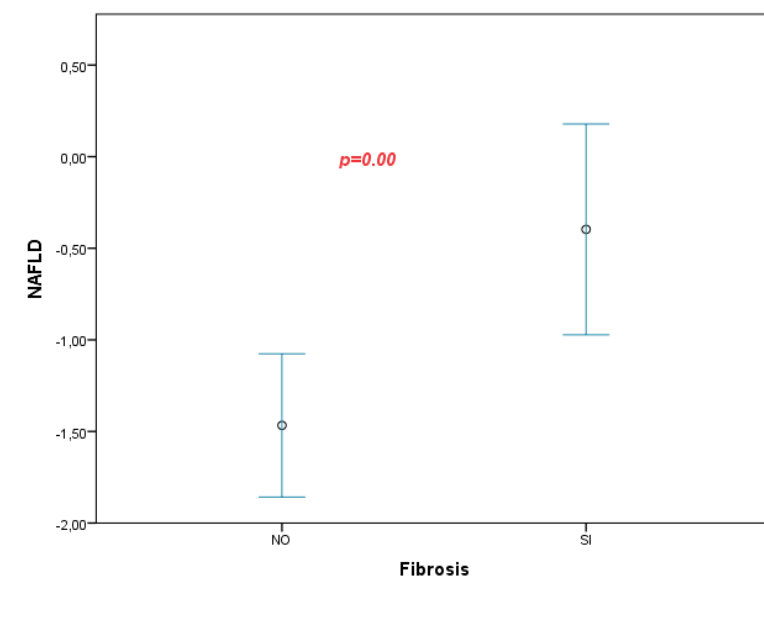


Figura 38. Índice NAFLD en relacion con fibrosis

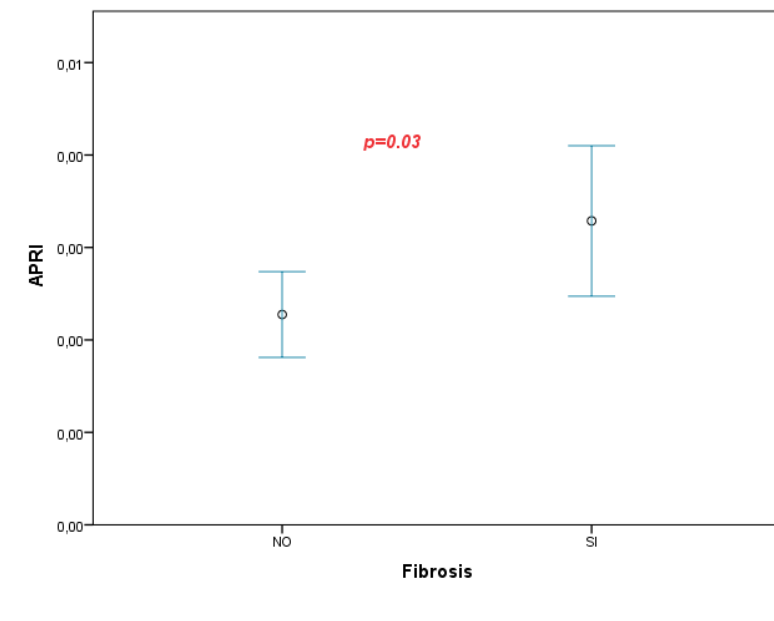


Figura 39. Índice APRI en relación con fibrosis

Tabla 96. Índices no invasivos de esteatosis en relación con fibrosis significativa en biopsia

	Fibrosis significativa		P
	NO	SI	
FIB4	0,65 ± 0,24	1,027 ± 0,77	<0,001
NAFLD	-1,37 ± 1,32	1,49 ± 1,38	<0,001
APRI	0,002 ± 0,001	0,005 ± 0,004	<0,001

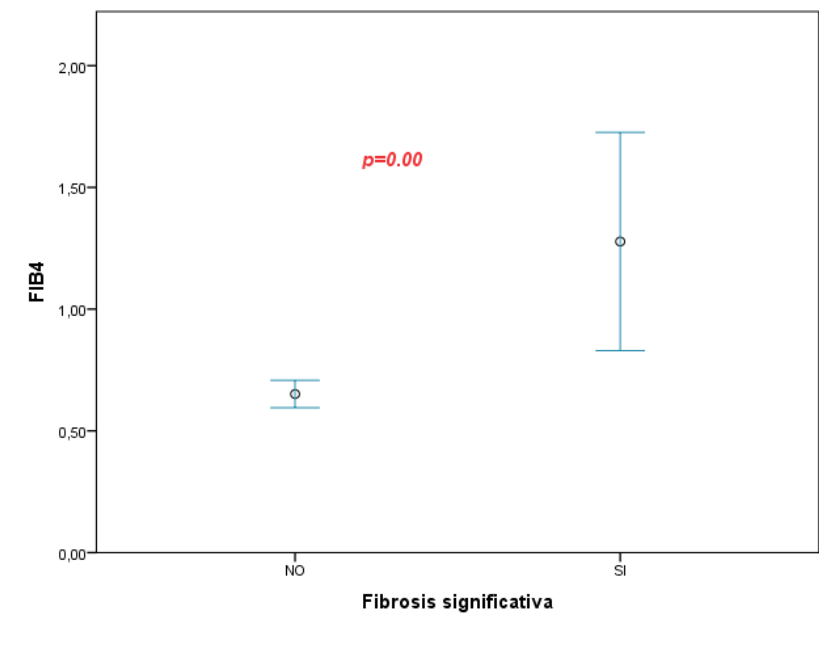


Figura 40. Índice FIB4 en relación a fibrosis significativa

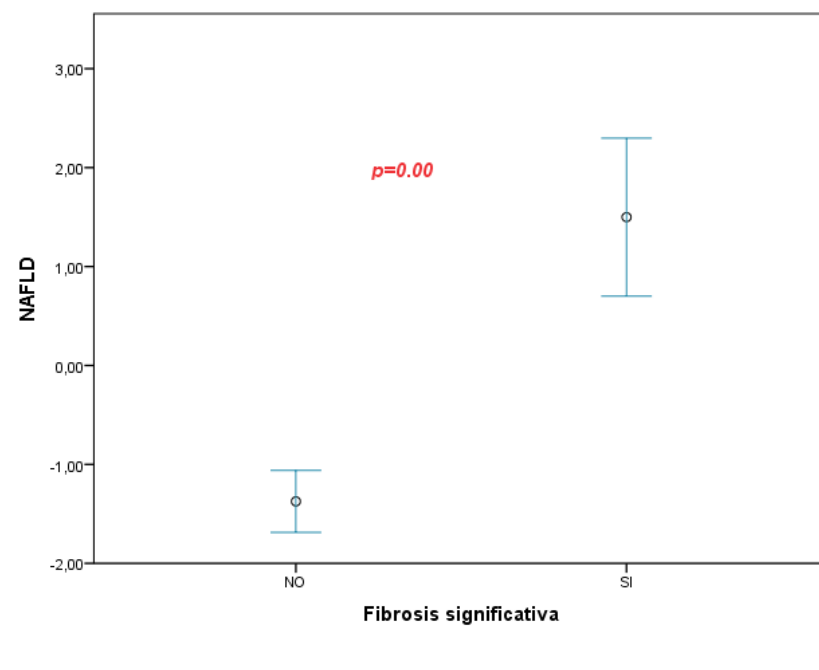


Figura 41. Índice NAFLD en relacion a fibrosis significativa

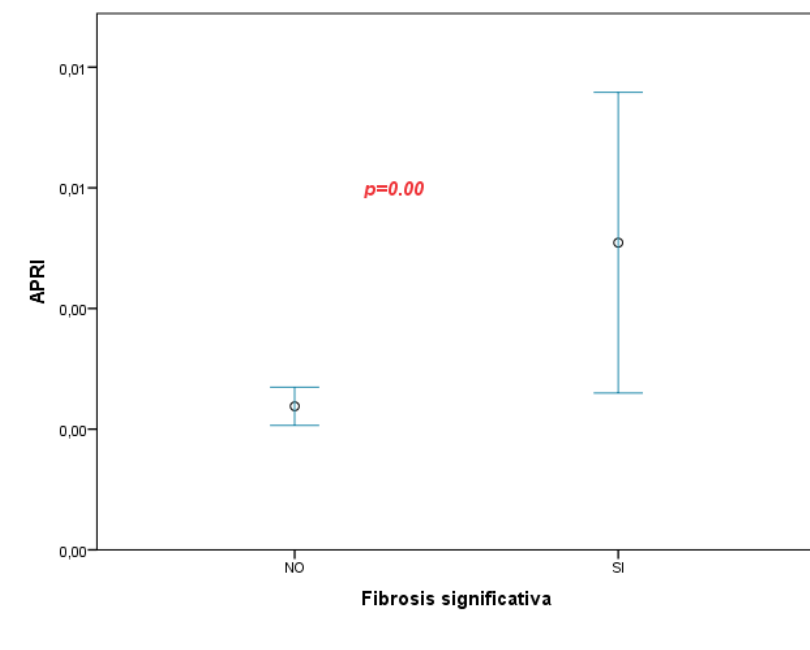


Figura 42. Índice APRI con relación a fibrosis significativa

5.2.5. Modelo de regresión logística

Análisis con el Modelo de Regresión Logística

Después de realizar el análisis univariado y descartar variable de confusión como edad y sexo, analizamos como variables dependientes la presencia de EHNA, la presencia de fibrosis y fibrosis significativa valorada por biopsia hepática

Se realizaron tres modelos de regresión logística para cada una de las variables dependientes y obtuvimos las **odds ratio** de los factores de riesgo que, finalmente, están asociados al diagnóstico de EHNA, fibrosis y fibrosis significativa obteniéndose los siguientes resultados:

A. EHNA(NAS-score>5)

Observamos que las únicas variables con asociación independiente a la EHNA fue la RI valorada por el HOMA (OR 1,5; IC 95% 1,03-2,27)

Tabla 97. Modelo regresión logística para EHNA

	B	Error estándar	Sig.	Exp (B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Inferior	Superior
HOMA	,427	,202	,035	1,532	1,031	2,275

B. FIBROSIS HEPÁTICA

En cambio, los factores con asociación independiente a la presencia de fibrosis fueron los niveles de adiponectina como factor protector (OR 0,61-, IC 95% 0,36-1,01) y como factor de riesgo el perímetro de la cintura que traduce obesidad central o visceral con un OR de 1,5 (IC 95% 1,56-2,07)

Tabla 98. Modelo regresión para fibrosis hepática

	B	Error estándar	Sig	Exp (B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Adiponectina (microg/ml)	-,492	,259	,058	,612	,368	0,99
Cintura (cm)	,436	,151	,004	1,546	1,151	2,078

C. FIBROSIS SIGNIFICATIVA

En el modelo de regresión logística para la fibrosis significativa solo el perímetro de la cintura se mantiene en el modelo con un OR de 2,22 (IC 95% 1,07-1,41)

Tabla 99. Modelo regresión logística para fibrosis significativa

	B	Error estándar	Sig.	Exp (B)	95% C.I. para EXP (B)	
					Inferior	Superior
Cintura (cm)	,206	,071	,004	1,229	1,111	1,411

5.2.6. Índices no invasivos de EHGNA: correlación con la biopsia hepática. Curvas ROC

A. CURVAS ROC – INDICES DE ESTEATOSIS

Observamos que el índice FLI es el que presenta mayor área bajo la curva para el diagnóstico de esteatosis valorada con biopsia hepática.

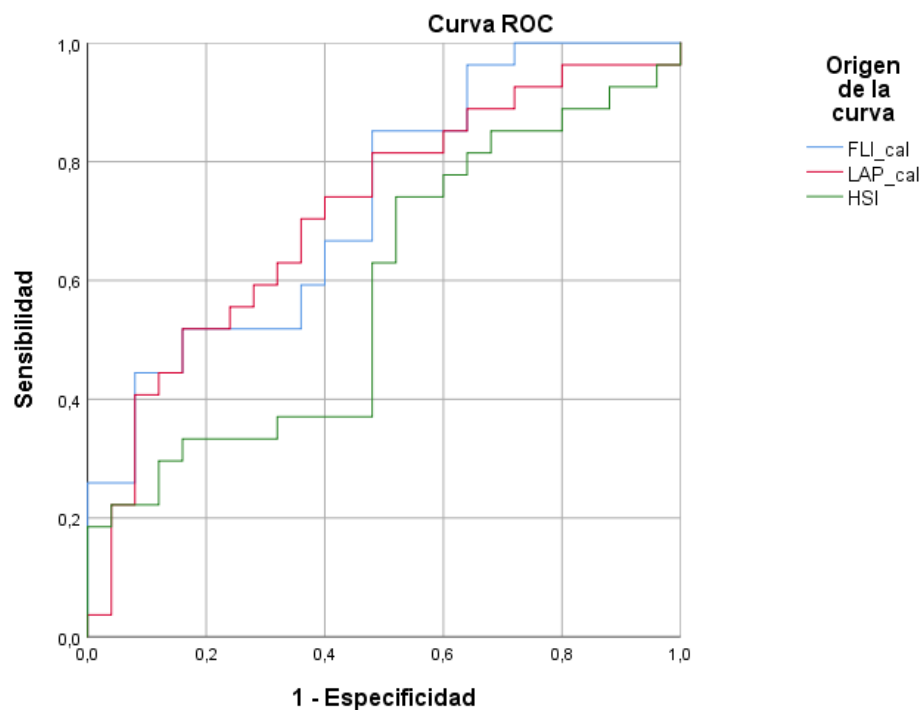


Figura 43. Curva ROC índices de esteatosis

Tabla 100. Áreas bajo la curva índices esteatosis

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
FLI	,730	,069	,004	,595	,866
LAP	,714	,072	,008	,573	,855
HSI	,584	,080	,301	,426	,741

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

B. CURVAS ROC – ÍNDICES DE FIBROSIS

La exactitud diagnóstica de los índices no invasivos de fibrosis alcanza mayores áreas bajo la curva que los de esteatosis, siendo el NFS el que presenta el mayor área bajo la curva (0,94; $p < 0,0001$).

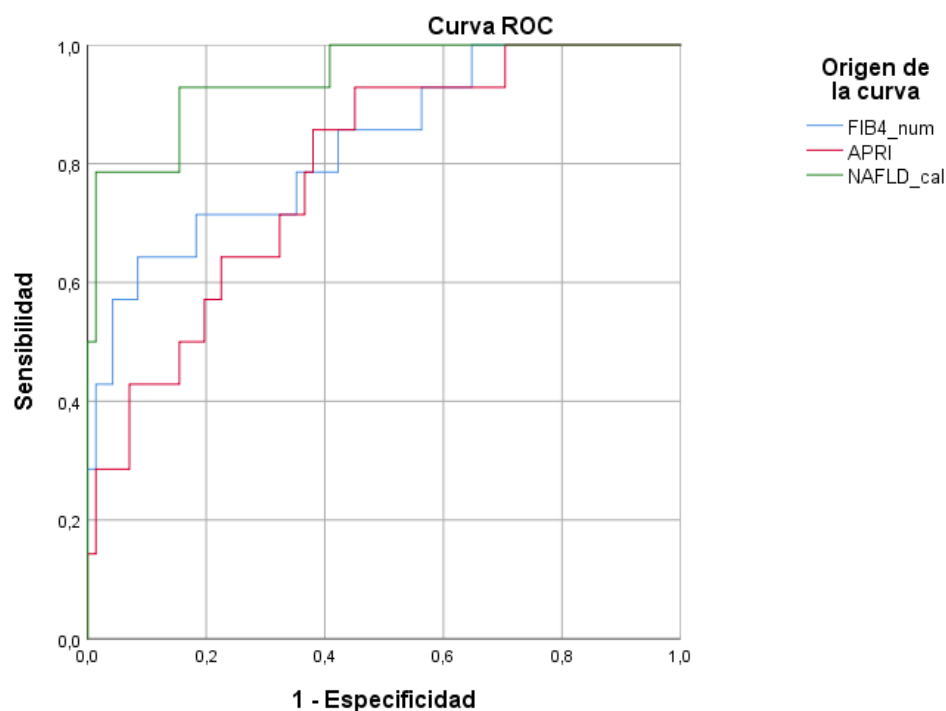


Figura 44. Curvas ROC índices de fibrosis

Tabla 101. Áreas bajo la curva índices de fibrosis

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
FIB4	,831	,063	,000	,708	,954
APRI	,788	,062	,001	,667	,909
NAFLD	,945	,032	,000	,882	1,000

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

6. DISCUSIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA) representa un complejo espectro de enfermedades que abarcan desde la esteatosis simple (EH) a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis, cirrosis e incluso hepatocarcinoma. La EH se caracteriza por la presencia de esteatosis sin evidencia de inflamación significativa ni fibrosis, mientras que la segunda se asocia a inflamación lobulillar, balonización de los hepatocitos y en ocasiones fibrosis. La cirrosis es el estadio final de la enfermedad que puede complicarse con hepatocarcinoma incluso en estadios precirróticos (176).

Existe una estrecha relación entre la obesidad y la EHGNA, desde un punto de vista epidemiológico ya que el 90% de la población con obesidad mórbida está afectada por la EHGNA, una tasa claramente superior al 25% observado en la población general. (177).

Existen múltiples estudios que demuestran la eficacia de la cirugía bariátrica como tratamiento de la EHGNA en el contexto de obesidad mórbida. La cirugía bariátrica hace referencia a varios tipos de intervenciones quirúrgicas que restringen mecánicamente la ingesta de alimentos, como el bypass gástrico (más comúnmente el bypass gástrico en Y de Roux, RYGB), la derivación biliopancreática, la banda gástrica y la gastrectomía en manga. En nuestra serie se realizó la derivación biliopancreática de Scopinaro, con un porcentaje de mujeres de 66%, cifra similar a otros estudios sobre cirugías de derivación biliopancreática (estudios de la técnica quirúrgica) como la serie de Scopinaro con 67,7% de mujeres (170).

En nuestra serie, de 97 pacientes obesos intervenidos quirúrgicamente de cirugía bariátrica por obesidad grado III, un 96% presentan algún grado de EHGNA demostrado mediante biopsia hepática realizada durante la cirugía, mientras que

en otros estudios con pacientes sometidos a cirugía bariátrica describen una prevalencia entre el 68 y el 95% (178–183). En nuestra cohorte, un total de 20 pacientes (20.6%) presentan EH y 29 (29.9%) EHNA, concordante con el 20-60% de EHNA de otros estudios en poblaciones similares (170-175). La relevancia del diagnóstico de EHNA radica en el hecho de que los pacientes presentan ya una enfermedad más avanzada y aproximadamente el 41% de ellos desarrollarán estadios más avanzados de fibrosis (19). En nuestra cohorte observamos que 50 pacientes (51.5%) presentan algún grado de fibrosis, y fibrosis significativa ($\geq F_2$) está presente en el 13,4% de los pacientes, cifras similares a las encontradas por Meneses y col, en cuyo estudio describen un 17,3% de fibrosis significativa, todos ellos con EHNA (178).

La importancia de este estudio radica en el hecho de conocer la prevalencia de EHGNA y su severidad valorada por biopsia hepática, (método diagnóstico gold standard) en pacientes con obesidad mórbida con objeto de establecer recomendaciones sobre el screening de EHGNA en esta población en función de los factores de riesgo asociados como vamos a comentar a continuación.

6.1. Factores de riesgo cardiovascular, pruebas de función hepática y adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida previamente a la cirugía bariátrica

6.1.1. Factores de riesgo cardiovascular

La evidencia disponible indica que la obesidad, medida clásicamente con el índice de masa corporal, y la obesidad abdominal, ya sea medida sólo con el perímetro de

la cintura o con el perímetro de la cintura corregido con la altura, se asocian con riesgo de enfermedad coronaria y aumento de mortalidad(144).

En nuestro estudio, realizado en 97 pacientes obesos grado III, menos de la mitad (43%) presentaban SM, definidos por cumplir 3 o más criterios de éste según el consenso de 2009 (27), es decir que la mayoría de pacientes se pueden considerar obesos metabólicamente sanos.

En el estudio DARIOS se mostró una asociación significativa, independiente de la edad, entre las medidas de obesidad y los factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, DM-2, HTA e hipercolesterolemia) (144), sin embargo en nuestro estudio y tratándose de todos pacientes con obesidad grado III la mayor parte no presenta más de dos criterios de síndrome metabólico. El 29% presenta solo uno o dos criterios. En otros estudios se describe que un subgrupo de aproximadamente el 10-30% de los individuos obesos es metabólicamente sano a pesar de tener una acumulación excesiva de grasa corporal (184-186).

Durante los últimos años, se ha prestado una mayor atención al debate sobre los diferentes perfiles metabólicos de las personas obesas y algunos estudios han destacado el concepto de obesidad metabólicamente sana (MHO), que indica individuos obesos pero metabólicamente sanos con un perfil de riesgo inflamatorio y metabólico favorable. La definición más común de MHO hasta ahora, se basa simplemente en la ausencia de factores de riesgo incluidos en el síndrome metabólico. Sin embargo, hasta la fecha, se sabe poco sobre los factores que retrasan la aparición o protegen a los individuos obesos del desarrollo de alteraciones metabólicas (187) que probablemente se deba a factores genéticos. Son necesarios estudios que analicen conjuntamente la interacción de factores genéticos y ambientales en los diferentes fenotipos de la enfermedad lo que permitiría no solo un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad, sino también personalizar el tratamiento mediante el desarrollo de modelos de medicina personalizada o de precisión.

a. DM-2 y resistencia a la insulina

El riesgo de aparición de alteración del metabolismo de la glucosa y DM-2 es variable entre los individuos obesos (188). En nuestro estudio solo el 16.5% de pacientes presentaban DM-2. Estos hallazgos son similares a los observados en el estudio de Neeland y col. en el que 11.5% de una cohorte de 732 pacientes obesos eran diabéticos, y afirman que el aumento del IMC que se asocia a la DM-2 a nivel poblacional, no discrimina adecuadamente el riesgo de diabetes entre los individuos obesos. De hecho, muchas personas obesas parecen ser resistentes al desarrollo de la enfermedad metabólica y son considerados MHO (188). Con respecto a la edad en el grupo de mayores de 43 años observamos mayor prevalencia de pacientes diabéticos que en los de menor edad, asociación ya bien documentada en estudios previos (189).

Entre los pacientes con DM-2, la prevalencia de EHGNA se estima en un 40-70%, y la prevalencia de EHNA alrededor del 22% (20). En España, la prevalencia de DM-2 es del 13,8% (24), lo que situaría las tasas estimadas de EHGNA en alrededor del 5,5-9,7%. Por otra parte, está demostrada la relación entre la resistencia a la insulina en las personas con DM-2 y la fibrosis hepática (HR= 1,53;95%CI: 1,1-2,2; p = 0,026) (93). En la mayoría de estudios, los pacientes con DM-2 tienden a presentar etapas más avanzadas de EHGNA, particularmente fibrosis avanzada. En un metanálisis se demuestra como la DM-2 se relaciona con una mayor incidencia de eventos hepáticos severos (cirrosis, complicaciones cardiovasculares y mortalidad) (HR 2,25, 95%CI 1,83-2,76, $p < 0.001$) (190). Por tanto, la presencia de DM-2 empeora el pronóstico de los pacientes con EHGNA.

a. Hipertensión arterial (HTA)

Respecto a la HTA casi la mitad de pacientes de nuestra serie (45.4%) presentan HTA. Lee y colaboradores analizaron una muestra de 523 pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica, y observaron un 28.7% de pacientes sin diabetes ni HTA(191), mientras que en nuestro estudio EL 48,4% de pacientes no presentaban

ni HTA ni DM-2. En dicho estudio el 16.9% de pacientes son considerados como hemos comentado MHO (definido como obesidad sin DM-2, HTA y triglicéridos < 150mg/dl), cifras similares a nuestro estudio en el que 26,8% de los pacientes estudiados se consideraron MHO. Se desconoce la prevalencia real de individuos MHO entre los pacientes obesos grado III sometidos a cirugía bariátrica dada la escasa evidencia disponible. Del mismo modo, se sabe poco sobre las características que subyacen al perfil metabólicamente favorable del fenotipo MHO entre los pacientes con obesidad mórbida o sometidos a cirugía bariátrica. Los datos de estudios preliminares sugieren que la disminución de la distribución de la grasa visceral y el aumento del peso y la adiponectina al nacer pueden conducir al fenotipo MHO(192).

b. Dislipemia

La dislipidemia es una comorbilidad frecuente en la obesidad. El fenotipo dislipidémico, comúnmente asociado a la obesidad, se caracteriza por un aumento de los niveles de triglicéridos (TG), una disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un cambio en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) hacia una composición más proaterogénica (LDL pequeñas y densas).

En nuestra cohorte, casi la mitad (49,5%) de pacientes presenta niveles de triglicéridos mayor o igual a 150mg/dl. Siendo los niveles de colesterol y triglicéridos los que se encuentran más elevados de forma significativa en pacientes con presencia de EHNA en la biopsia y solo los niveles de triglicéridos, en pacientes con fibrosis. Aproximadamente el 60-70% de los pacientes con obesidad son dislipidémicos. En particular, la obesidad en niños y adultos jóvenes también conlleva una mayor prevalencia de triglicéridos elevados y una disminución de los niveles de HDL (193)

El perfil lipídico de rutina analiza los componentes más frecuentemente evaluados para distinguir entre los sujetos MHO y los obesos metabólicamente enfermos (MUO). Incluso en presencia de obesidad, los sujetos MHO suelen tener parámetros lipídicos séricos dentro del rango recomendado, de forma similar a los

sujetos de peso normal metabólicamente sanos. Por el contrario, se suelen encontrar cambios proaterogénicos en el perfil lipídico de los sujetos MUO y sujetos metabólicamente enfermos con peso normal (194). Los investigadores del Women's Health Study realizaron un seguimiento de 25.626 mujeres durante diez años y demostraron que las mujeres obesas con dislipidemia tenían un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (ECV) en comparación con las mujeres obesas sin dislipidemia. Los autores no encontraron diferencias en el riesgo de ECV entre las mujeres obesas y las de peso normal sin dislipidemia (195). De forma similar, en el estudio prospectivo danés Diet, Cancer and Health, se observó que los sujetos obesos con hipercolesterolemia tienen un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular agudo que los sujetos obesos o de peso normal sin hipercolesterolemia (196).

c. Síndrome metabólico

La presencia de SM es de los factores de riesgo cardiovasculares más importantes actualmente y que más impacta en la supervivencia. Dentro de los criterios diagnósticos para identificar sujetos con SM, se considera la obesidad central o visceral como parámetro fundamental para el diagnóstico del mismo (143). En nuestros pacientes la medida de la circunferencia de cintura se relaciona directamente con la presencia de fibrosis y fibrosis significativa, no siendo así para la EHNA, esto confirma la importancia de la distribución central de la grasa ya que la grasa visceral es un órgano endocrino metabólicamente activo que segrega citoquinas proinflamatorias contribuyendo al desarrollo de la EHGNA y formas más avanzadas de la enfermedad. El papel de la grasa visceral en los trastornos cardiometabólicos y la EHGNA ha sido extensamente estudiado. La grasa visceral está directamente relacionada con la gravedad de la inflamación hepática en la EHGNA y es un factor predictivo de la esteatohepatitis y fibrosis, independientemente de la resistencia a la insulina. El perímetro de la cintura se

utiliza como marcador de adiposidad visceral; sin embargo, no puede discriminar suficientemente entre la grasa subcutánea y la visceral (197)

Analizando otros factores de riesgo cardiovascular, Diez y col. concluyen en su estudio que la RI (medida por HOMA-IR), el perímetro de la cintura y el SM están relacionados con los hallazgos histopatológicos en pacientes con obesidad mórbida y EHGNA (198), lo que concuerda con nuestro trabajo en el que también la RI es un factor asociado a la presencia de EHNA y fibrosis significativa. Además observamos en el análisis multivariante que la RI es un factor de riesgo independiente de EHNA (OR 1,5; IC 95% 1,03-2,27).

El tejido adiposo contribuye al aumento del recambio de AGL y a la RI. Este mecanismo fisiopatológico parece operar específicamente en presencia de un tejido adiposo visceral aumentado, ya que los adipocitos viscerales son más sensibles a la lipólisis estimulada por catecolaminas que los adipocitos subcutáneos. No obstante, existen pruebas de que la grasa hepática puede estar asociada a la RI, independientemente de la grasa intraabdominal. Los hombres delgados no diabéticos con un aumento de la grasa hepática, cuantificado por resonancia magnética, presentan una RI hepática y del tejido adiposo, expresada por una alterada supresión de la producción de glucosa y de AGL en suero por parte de la insulina, en comparación con sujetos con un IMC y grasa intraabdominal similares, pero con un nivel bajo de grasa hepática(199). Por último, la acumulación de grasa ectópica sea cual sea su localización, puede contribuir a la fisiopatología de la EHGNA a través de la liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias.

En resumen, la noción de que la RI está estrechamente relacionada con la acumulación de grasa en el hígado está bien probada, pero también hay pruebas de que la RI puede promover la progresión de la esteatosis simple a EHNA y fibrosis. En los pacientes con HGNA, la RI está significativamente asociada a la gravedad de la fibrosis por lo que se puede considerar un factor patogénico clave en esta enfermedad (85).

En cuanto a otros factores de riesgo cardiovascular, en varios estudios se han observado resultados que relacionan diferentes factores con la presencia de EHNA. Así, Dixon et al investigaron una cohorte de 105 pacientes e identificaron dos factores predictivos independientes: la RI y la HTA (180). Boza et al encontraron diferentes factores asociados a EHNA, aunque tan sólo la RI fue factor predictivo independiente (200). Otro estudio reciente en una cohorte de 48 pacientes se observó que solamente la DM-2 es un factor independiente asociado a EHNA (201).

Por otra parte, en nuestro estudio observamos que la presencia de HTA se asocia con la fibrosis significativa. Los niveles de angiotensina II pueden contribuir a la fibrosis hepática observada en los pacientes con EHGNA que padecen HTA. Un posible mecanismo es que la angiotensina II aumente la producción de la citoquina profibrogénica convertidora de factor de crecimiento β_1 (TGF- β_1), lo que contribuye a la activación de las células estrelladas hepáticas. El bloqueo de la angiotensina II puede ser un método potencial para reducir la expresión de TGF- β_1 , reduciendo así la fibrosis hepática (180). Powell et al. (202) han demostrado una relación estadísticamente significativa entre la herencia de genotipos productores de TGF- β_1 y angiotensinógeno elevados y el desarrollo de fibrosis hepática progresiva en pacientes con hepatitis C crónica.

6.1.2. Pruebas de función hepática

En nuestro trabajo, los parámetros de función hepática que se asocian con la presencia de EHNA en la biopsia hepática son los niveles elevados de ALT, , del HOMA-IR, de colesterol-LDL y triglicéridos. Los resultados de los estudios publicados hasta la fecha muestran que el parámetro de función hepática que presenta más asociación con la presencia de EHNA es la ALT, y en menor medida la AST y GGT (203) Nuestro estudio revela que la mayoría de los pacientes con EHGNA tienen aminotransferasas séricas (ALT o AST) normales en el momento de su diagnóstico. Aunque los niveles elevados de ALT (media de $51,3 \pm 28,12$ UI/L)

presentan asociación a EHNA, más de la mitad de los que tenían EHNA tenían enzimas hepáticas normales. Además, la normalidad de las enzimas hepáticas no excluye la existencia de una fibrosis avanzada en estos pacientes, ya que hemos observado un valor de ALT normal en el 75% y de AST en el 87,5% de los que presentaban fibrosis avanzada o cirrosis.

6.1.3. Papel de las adipocitoquinas

La adiponectina es una adipocitoquina que se encuentra en el plasma sérico humano en una concentración de entre 3 y 30 µg/ml. Está inversamente relacionada con el acúmulo graso, especialmente el acúmulo visceral y presenta relación inversa con la resistencia a la insulina. En pacientes obesos generalmente esta adipocitoquina presenta niveles séricos más bajos (204)

Numerosos estudios han investigado en humanos, animales y en modelos in vitro los mecanismos patogénicos y moleculares mediante los que la adiponectina influye en la obesidad, RI, EHGNA y otros componentes del SM (205).

Nuestros resultados muestran, al igual que en otros trabajos, que las concentraciones de adiponectina, en esta población de obesos grado III, son mayores en mujeres que en varones (206–208).

En general, las mujeres sanas sin obesidad tienen niveles de adiponectina más altos que los hombres, como se ha informado anteriormente (209). Las hormonas sexuales, incluidos los estrógenos, la progesterona y los andrógenos, pueden afectar al nivel de adiponectina en plasma (207).

La concentración plasmática de adiponectina está inversamente asociada con el peso corporal, el IMC y, sobre todo con la obesidad central, y la resistencia a la insulina. Los niveles de adiponectina son, por tanto, fuerte e inversamente asociados con el riesgo de SM y la disfunción hepática con una relación inversa entre las concentraciones de adiponectina y el IMC, así como en el índice cintura cadera, lo que es un reflejo de la obesidad central (210).

En nuestro estudio los valores de adiponectina fueron significativamente más bajos en pacientes con fibrosis hepática con respecto a los pacientes sin fibrosis ($4,94 \pm 2,91$ microg/mL vs $6,55 \pm 3,47$ microg/mL respectivamente), no habiendo diferencia significativa en pacientes con EHNA. Sin embargo, en un meta-análisis de 28 estudios se concluyó que la adiponectina es un biomarcador de la progresión de EHGNA a esteatohepatitis porque las diferencias en los niveles de adiponectina sérica entre los controles y los pacientes con EHGNA son menos pronunciadas que con los de EHNA(211), demostrándose así que la hipoadiponectinemia puede desempeñar un papel fisiopatológico en la progresión de la esteatosis simple a la EHNA mientras que su papel en el desarrollo de la esteatosis simple aún no está claro.

En nuestro estudio, tras el análisis multivariante hemos observado como factor protector de fibrosis a los niveles elevados de adiponectina. En varios estudios se han asociado los niveles reducidos de adiponectina sérica de forma independiente a una mayor probabilidad de padecer EHNA y también a fibrosis hepática (212). Asimismo, en nuestra cohorte hemos demostrado una asociación inversa entre los niveles séricos de adiponectina y el estadio de fibrosis. Otros autores también han documentado que los niveles bajos de adiponectina es un factor de riesgo independiente para la fibrosis avanzada en pacientes con EHGNA(213). En otro estudio, los niveles de adiponectina se correlacionaron bien con los marcadores de fibrosis hepática, incluida la elastografía transitoria, en pacientes con EHGNA (214). Es posible que los pacientes con DM-2 y EHGNA desarrollen esteatohepatitis y fibrosis progresiva debido a la falta de regulación de la adiponectina sobre el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), que desempeña un papel importante en la patogénesis y progresión de la fibrosis (213)

La leptina es el mediador químico del cerebro responsable de las condiciones de desequilibrio energético, como la obesidad. La variable más importante que determina las concentraciones de leptina circulante es la masa grasa corporal (215).

En nuestro estudio hemos observado que los niveles de leptina sérica en mujeres es superior a la de los hombres aspecto ya documentado por otros autores (216,217). La diferencia entre varones y mujeres en los niveles de leptina circulante puede deberse al menos a dos mecanismos: mayor proporción de tejido adiposo y mayor tasa de producción de leptina por unidad de masa de tejido adiposo en mujeres (218). La leptina es una de las adipocinas que se presenta en el suero en proporción a la cantidad de tejido adiposo y se traduce a partir del gen LEP. Muchos estudios anteriores han revelado resultados controvertidos entre los polimorfismos del gen LEP y los niveles de leptina en diferentes edades y etnias (219–221). Duan y colaboradores demostraron que Los polimorfismos del gen LEP se asocian de forma independiente con los niveles de leptina en las mujeres obesas de Taiwán (222).

Así pues, el estado de obesidad puede modificar los niveles de leptina directa o indirectamente a través de la transcripción genética. El polimorfismo rs7799039 (-2548G/A) influye en la expresión de la leptina, posiblemente a nivel transcripcional, y por tanto, también en los niveles de secreción adiposa de la hormona (223). Tanto la obesidad como el sexo femenino pueden ejercer efectos modificadores en la transcripción de dicho gen, especialmente en las mujeres obesas.

El papel de la resistina en la relación entre la obesidad humana y la DM-2 es hasta ahora cuestionable (216). La sobreexpresión de resistina en modelos de ratones condujo a RI y deterioro en la supresión de los niveles de AGL. Se ha descrito una asociación inversa entre la resistina y el contenido de grasa hepática en individuos no diabéticos (224). En los casos de EHGNA histológicamente confirmada, algunos autores han informado de niveles de resistina circulante más elevados en pacientes con EHGNA que en los controles. Sin embargo, otros autores informaron de niveles de resistina similares entre los pacientes con EHGNA. A pesar de las diferencias entre los ratones y los seres humanos en lo que respecta a la resistina y de las pruebas no concluyentes de que la resistina circule en la EHGNA humana, los datos existentes apoyan que la resistina puede desempeñar un papel local a nivel

hepático en la inflamación y la fibrosis. Sin embargo, se necesitan más estudios en este sentido (225).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres ni al comparar los valores de resistina por media de edad. La falta de asociación observada con la resistina puede explicarse por el hecho de que la población de nuestro estudio estaba formada por individuos con obesidad grado III, pero en gran porcentaje sin complicaciones metabólicas (57% sin SM), y que las alteraciones de la señalización de adipocinas y citoquinas, así como el metabolismo del hierro, pueden estar relacionadas con el desarrollo de una disfunción metabólica más avanzada.

6.2. Lesiones histopatológicas hepáticas en pacientes con obesidad mórbida en el análisis anatómico-patológico de cuña hepática obtenida durante la cirugía bariátrica

La prevalencia de EHGNA alcanza cifras superiores al 25% de la población occidental, y es hasta 4,6 veces más frecuente en la población obesa (14,15). Es difícil determinar la prevalencia real de esta enfermedad, porque es habitualmente indolente hasta estadios avanzados y existe un número significativo de pacientes con EHGNA y perfil hepático analítico normal.

La obesidad es el más común y bien documentado factor de riesgo para EHGNA. Este riesgo aumenta desde sobrepeso a obesidad severa. Ya en estudios con biopsia se describió hace varias décadas que los sujetos con obesidad tienen casi 10 veces más prevalencia de EHNA que los delgados. La EHNA se encontró en el 18,5% de los pacientes obesos y en el 2,7% de los pacientes con normopeso (226).

En pacientes con IMC > 35 kg/m² la biopsia hepática demostró que el 80,2% tenían EHGNA, incluido el 65,9% con esteatosis (grado 1-3) y el 14,3% con esteatohepatitis y/o fibrosis (227).

En nuestro estudio, hemos observado que el 96% de pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica tienen algún grado de EHGNA, en concreto, 20,6% esteatosis simple sin EHNA y 29,9% EHNA, resultados comparables a los de Bedossa et al en

el que 77% presentaron esteatosis, de al menos grado 1 y 34% con EHNA (228). En una revisión de 12 estudios sobre EHGNA/EHNA en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica, se documentó una enorme discrepancia en la prevalencia de EHNA en individuos con obesidad mórbida o grado III, a pesar de que el diseño del estudio y los datos demográficos de los pacientes eran bastante similares en todos los estudios (23). La prevalencia de EHNA oscilaba entre el 24% (229) al 98% (230), con una prevalencia global del 37%. Esta discrepancia se puede explicar por diferencias étnicas o dietéticas/de estilo de vida asociadas. De hecho, si se tiene en cuenta sólo los estudios de EE.UU., hay una prevalencia más uniforme de EHNA, con una prevalencia relativamente menor. (23) Por otro lado, las prevalencias más altas se encontraron en las series de pacientes hispanos (mexicanos) y griegos (230,231). Otro estudio con datos en población brasileña mostró una prevalencia intermedia (232). De hecho nuestros resultados son comparables a estudios en pacientes europeos (Bedossa et al) comentados anteriormente y españoles como los de Ferrer (136) en 76 pacientes obesos, de los que 88% presentan EHGNA, de ellos 38,8% tenían EHNA y 61,2% solo con esteatosis o el estudio de Aller et al en el que compara pacientes con sobrepeso y obesidad, en el grupo de pacientes con obesidad el 59.3% presenta EHNA y 17.9% esteatosis simple (233).

Si tenemos en cuenta la distribución por sexos, en general, la prevalencia de EHGNA es mayor en los hombres que en las mujeres en edad reproductiva, el mecanismo patogénico puede ser que los hombres tienen generalmente una mayor masa de grasa visceral abdominal incluso con IMC normal (234). Sin embargo, tras la menopausia, esta diferencia en cuanto al género se reduce o desaparece (235). En una cohorte de 39.151 japoneses, la prevalencia media de EHGNA durante un periodo de doce años fue del 26% en los hombres y del 12,7% en las mujeres, y aunque la prevalencia de EHGNA aumentó anualmente en ambos sexos, sólo las mujeres experimentaron un aumento relacionado con la edad, observándose la mayor prevalencia en el grupo de edad de 60-69 años (236), por el contrario la prevalencia de EHGNA se mantuvo constante en los hombres de 30 a 60 años. La disparidad entre sexos en función de la edad se ha atribuido en gran medida a los cambios hormonales que se producen en las mujeres como consecuencia de la

menopausia. De hecho, el estado de la menopausia se asocia a cambios en la composición corporal, en concreto, al aumento del perímetro de la cintura ajustado al IMC y a los niveles de grasa intraabdominal, que se asocian a un mayor riesgo de enfermedades metabólicas (237). En 2008 Chen y cols. publicaron un estudio realizado sobre 26.527 pacientes que describió que la prevalencia de EHGNA es del 31% en hombres y el 16% en mujeres, pero aunque no describen diferencias respecto a edad media e IMC para ambos sexos, sí se describe diferencias entre hombres y mujeres mayores de 50 años con respecto a los niveles de ALT, mayores en el grupo de mujeres (238). En nuestra serie, el 28,1% de mujeres presentaron EHNA ($NAS \geq 5$), teniendo en cuenta que un 42,2% de mujeres son menores de 44 años (en su mayoría premenopaúsicas), lo cual puede influir en dichos resultados. Este porcentaje de EHNA es menor que en los hombres pero no observamos diferencias significativas ni en la edad ni en la distribución por sexo. En nuestra cohorte, un 51,5% de individuos tienen algún grado de fibrosis, 13 (13,4%) pacientes presentan fibrosis significativa ($F \geq 2$) y 8,3% tienen fibrosis avanzada ($F > 3$), resultados similares a otras series donde se observa una prevalencia entre el 3-11% de fibrosis avanzada en pacientes con obesidad grado III (229,239,240). La cirrosis fue un hallazgo infrecuente, ya que sólo se diagnosticó en dos pacientes, misma cifra descrita en el estudio de Ong et al , en el que los pacientes con fibrosis avanzadas son 9% del total pero solo 2 pacientes con cirrosis (229). Sin embargo, esta proporción puede no reflejar la verdadera prevalencia de la cirrosis en este grupo de pacientes, ya que la selección de pacientes con características clínicas y de laboratorio compatibles con cirrosis puede haber ocurrido durante la evaluación preoperatoria de estos pacientes, excluyéndolos de la cirugía bariátrica. No obstante, este estudio pone de manifiesto que la cirrosis puede pasar desapercibida en el preoperatorio si sólo se utilizan datos clínicos y de laboratorio.

6.3. Utilidad de los índices no invasivos de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes con obesidad mórbida previamente a la cirugía bariátrica y validación de los mismos con la biopsia hepática como gold estándar

La cirugía bariátrica ha demostrado ser eficaz para conseguir una pérdida de peso sostenida en los pacientes y puede revertir los factores de riesgo que contribuyen a la patogénesis de la EHGNA, múltiples estudios describen la resolución de esteatosis con resultados que varían entre un 80 a 91%, disminución de EHNA entre 81 a 85% y de la fibrosis desde 33% a 75% (132,241,242). La presencia de una enfermedad hepática avanzada en el preoperatorio de cirugía bariátrica en obesos grado III podría influir en la estrategia de tratamiento de la obesidad, la evaluación preoperatoria e incluso la técnica operatoria. La gastrectomía en manga ha sido la opción preferida en estos casos; sin embargo, algunos pacientes con cirrosis descompensada, hipertensión portal o várices gástricas/esofágicas podrían requerir un trasplante de hígado antes de la cirugía bariátrica o realizarse ambos procedimientos a la vez. Una revisión sistemática de cirugía bariátrica en 122 pacientes con cirrosis (97% cirrosis Child-Pugh A) describió un 1,6% de mortalidad temprana y un 2,45% de mortalidad tardía relacionada con la cirugía. Cabe destacar la ausencia de mortalidad asociado a la cirugía entre 41 pacientes con cirrosis a los que se les practicó una gastrectomía en manga (243)

Los individuos con indicación de cirugía bariátrica suelen presentar factores de riesgo cardiovascular en el contexto de un SM y es frecuente el hallazgo de depósito anormal de grasa en el hígado, constituyendo así una población de alto riesgo de presentar EHGNA. Por ello, la posibilidad de un diagnóstico precoz y previo a la cirugía de la obesidad de EHGNA podría conllevar beneficios relevantes, como una valoración de los riesgos/indicación de la cirugía bariátrica, el pronóstico y la evolución de la enfermedad (244).

Las pruebas no invasivas para la detección de EHGNA cobran en este sentido una gran importancia tanto para el cribado como para el seguimiento de los pacientes con obesidad grado III, especialmente en los programas de cirugía bariátrica.

En nuestro estudio evaluamos la exactitud diagnóstica de tres índices no invasivos de esteatosis y tres de fibrosis:

6.3.1. Índices no invasivos de esteatosis

Al comparar los valores obtenidos del cálculo de los índices no invasivos de esteatosis (índices FLI, LAP y HSI) en pacientes con EHGNA y utilizando la biopsia hepática obtenida durante la cirugía de la obesidad como método diagnóstico de referencia, observamos que el índice FLI es el que presenta mayor área bajo la curva para el diagnóstico de esteatosis valorada con biopsia hepática. En un estudio de nuestro grupo de trabajo (122), observamos que el índice FLI es el más sensible para el diagnóstico de esteatosis avanzada, en especial en las subpoblaciones de paciente diabéticos y obesos. En el estudio de Bedogni y cols (171), de modo similar se observa que el IMC y la circunferencia abdominal fueron los mayores predictores de EHGNA, variables incluidas en la fórmula para el cálculo del FLI.

El índice no invasivo de esteatosis HSI presentó en nuestro estudio menor área bajo la curva que los otros índices de esteatosis, comparado con biopsia y por lo tanto una menor especificidad y sensibilidad, datos similares a los observados en el estudio de Concon et al, donde los resultados de la puntuación HSI para la detección de esteatosis (en pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica) demostraron una alta sensibilidad (99%), pero una baja especificidad (244). Lind et al., analizan el índice HSI en diferentes contextos, y concluyen que su precisión diagnóstica es mayor en las poblaciones de alto riesgo en comparación con las de bajo riesgo de esteatosis (245).

6.3.2. Índices no invasivos de fibrosis

En el caso de fibrosis los resultados obtenidos con los tres índices de fibrosis estudiados (FIB4, NFS, APRI), demuestran que la exactitud diagnóstica de estos

índice alcanza mayores áreas bajo la curva que los de esteatosis, comparado con biopsia, siendo el NFS el que presenta mayor precisión diagnóstica (área bajo la curva 0,94; $p < 0,0001$). De Carli et al (246) evaluaron en su estudio seis pruebas no invasivas para la evaluación de la fibrosis hepática en un número significativo de pacientes con obesidad mórbida, demostrando que el APRI y el FIB4 son índices con alta precisión diagnóstica, hallazgos en concordancia con nuestros resultados: AUC FIB4: 0.83 (IC95% 0.70-0.95%), AUC APRI: 0.78 (IC95% 0.66-0.90). Por otro lado, el NFS en su estudio no ha demostrado la mejor precisión, y el APRI es el que presenta mayor exactitud diagnóstica para fibrosis avanzada en pacientes sometidos a cirugía bariátrica al igual que otras series en pacientes con obesidad grado III como la serie brasileña de De Cleva (247).

Un metaanálisis realizado por Xiao et al. demostró que la puntuación del índice FIB-4 tiende a presentar una precisión superior a la del APRI y comparable a la del NFS; por lo tanto, también podría considerarse como una opción para el cribado de la fibrosis de forma no invasiva (111).

En nuestro grupo de trabajo hemos demostrado que el FIB-4 es altamente específico para el diagnóstico de fibrosis hepática en las diferentes subpoblaciones de riesgo(248). En otros trabajos, estos índices no invasivos de fibrosis han demostrado además asociación con el pronóstico de EHGNA valorado por la mortalidad hepática y cardiovascular incluso determinando cambios en el estadio de fibrosis a lo largo del tiempo. Por otra parte, como se ha observado en otros estudios, el NFS tiene un valor predictivo negativo mayor para la fibrosis avanzada que el valor predictivo positivo correspondiente. Por lo tanto, su mayor utilidad en la práctica clínica sería para excluir la presencia de fibrosis avanzada(122).

El índice de fibrosis NFS se utiliza tradicionalmente para definir a los pacientes con EHGNA con riesgo de fibrosis avanzada y, por tanto, candidatos a una biopsia hepática ya que presenta un alto valor predictivo negativo (1,4). En nuestra serie el NFS demostró ser el índice con mayor precisión diagnóstica para fibrosis con mayor área bajo la curva (0,94; $p < 0,0001$). Los resultados de un meta-análisis concluyen que el índice NFS tiene una buena correlación con la presencia de

detección de la fibrosis avanzada en la biopsia (249). También en el trabajo de Angulo et al. (174), en el que se desarrolló y validó el NFS, se observó una alta precisión diagnóstica y un valor predictivo positivo muy alto, aunque con una zona gris muy amplia (resultado indeterminado del 25%).

Otros estudios en poblaciones similares a la nuestra, difieren en los resultados obtenidos con el índice NFS, como describe Concon en su estudio, en el que el NFS mostró resultados similares a los del APRI, presentando una utilidad similar en la práctica clínica para descartar la fibrosis avanzada, pero también fallando en la detección de la fibrosis no significativa (244). Singh et al., en un estudio con 1.319 individuos con EHGNA demostrada por biopsia, observan que el NFS presenta una especificidad del 93% y una sensibilidad del 44% (250), lo que demuestra su escasa utilidad en una población de alto riesgo. Ahora bien, no es habitual que los pacientes con fibrosis avanzada, que presentan riesgo de insuficiencia hepática crónica, se sometan a una cirugía bariátrica electiva. Es de capital importancia descartar una cirrosis avanzada ya que una cirrosis en estadios de Child-Pugh B o C incrementa la mortalidad postoperatoria considerándose una contraindicación para la cirugía. Aunque hay una clara escasez de estudios que analicen específicamente la cirugía de pérdida de peso en pacientes cirróticos, hay estudios que abordan los resultados de la cirugía bariátrica y de los pacientes cirróticos por separado. Los estudios encuentran tasas de mortalidad más elevadas en los pacientes de mayor edad, en los varones y en los procedimientos realizados en centros de bajo volumen (251).

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con obesidad grado III o mórbida que son sometidos a un procedimiento de cirugía bariátrica presentan como factor de riesgo cardiovascular más frecuente la dislipemia, en concreto la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de HDL-colesterol.
2. El 45% de los pacientes de nuestra serie presentaron HTA y el 17% DM-2 siendo ésta más frecuente en pacientes de mayor edad. En global el 43% presentaron criterios de SM aunque el 30% de los hombres y el 70% de las mujeres se consideraron obesos metabólicamente sanos ya que no presentaban ni HTA ni dislipemia ni DM-2. En cuanto a los niveles de adipocitoquinas observamos niveles de leptina más altos que en la población general y de adiponectina más bajos, siendo esta diferencia más pronunciada en mujeres.
3. La mayoría de los pacientes con obesidad mórbida de nuestra serie presentaron algún tipo de lesión histológica hepática en relación con la EHGNA: Un 30% de los pacientes presentaron una NAS-score > 5 es decir esteatohepatitis. La mitad presentaron algún grado de fibrosis con fibrosis significativa hasta en el 13,4% de los pacientes. Solo presentaron cirrosis dos pacientes y en los dos casos compensada. No existen diferencias significativas en la presentación de EHNA (NAS \geq 5), Fibrosis y fibrosis significativa ni en la edad ni en la distribución por sexo.
4. Los factores de riesgo cardiovascular asociados a la EHGNA fueron la obesidad central valorada mediante el perímetro de la cintura, y la presencia de HTA, que se asociaron con la presencia de fibrosis y de fibrosis significativa.
5. Los parámetros de función hepática que se asocian con la presencia de EHNA en la biopsia hepática son los niveles elevados de ALT, del HOMA-IR, de colesterol-LDL y triglicéridos siendo el HOMA el único factor que se asocia de forma independiente a la esteatohepatitis.
6. Los pacientes con fibrosis hepática en la biopsia presentan niveles más bajos de plaquetas y de albúmina y más altos de triglicéridos e insulina. La presencia de

fibrosis significativa se asoció de igual modo que la EHNA con mayor resistencia a la insulina (HOMA) y la presencia de SM.

Las concentraciones de adiponectina, en esta población de obesos grado III son mayores en mujeres que en varones y son significativamente más bajas en pacientes con fibrosis hepática con respecto a los pacientes sin fibrosis, no habiendo diferencia significativa en pacientes con EHNA. Los niveles elevados de adiponectina son un factor protector independientes de fibrosis.

La obesidad central valorada por el perímetro de la cintura es la única variable independientes asociada con fibrosis y fibrosis significativa lo que manifiesta la importancia de la distribución de la grasa corporal en relación con la EHGNA

7. El HSI es el índice no invasivo de esteatosis con menor especificidad y sensibilidad comparado con la biopsia.

Los índices no invasivos de fibrosis presentan mayor sensibilidad y especificidad que los índices de esteatosis comparados con biopsia, siendo el NFS el que presenta mayor precisión diagnóstica con alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de fibrosis por lo que podría ser una herramienta no invasiva útil para descartar grados avanzados de fibrosis hepática en pacientes con obesidad mórbida que van a ser sometidos a cirugía de la obesidad.

8. BIBLIOGRAFIA

1. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. junio de 2016;64(6):1388-402.
2. Martín-Domínguez V, González-Casas R, Mendoza-Jiménez-Ridruejo J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. agosto de 2013;105(7):409-20.
3. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming «NAFLD» to «MAFLD». *Liver Int*. junio de 2020;40(6):1254-61.
4. 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*. junio de 2012;55(6):2005-23.
5. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. julio de 2020;73(1):202
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* [Internet]. junio de 2018 [citado 29 de septiembre de 2021];71(6). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>
7. Balmer ML, Dufour JF. [Non-alcoholic steatohepatitis - from NAFLD to MAFLD]. *Ther Umsch*. abril de 2011;68(4):183-8.
8. Carmelo García Monzón. Enfermedad Hepática grasa no alcohólica. En: *Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas AEG*. 3era ed. CIBERehd. 2010; p. 815-24.

9. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. julio de 2005;129(1):113-21.
10. Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. febrero de 2010;51(2):595-602.
11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases: *Hepatology*, Vol. XX, No. X, 2017. *Hepatology*. enero de 2018;67(1):328-57.
12. Overview | Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 13 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49>
13. 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*. junio de 2011;9(6):524-530.e1; quiz e60.
14. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Crocè LS, Tiribelli C, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology*. noviembre de 2007;46(5):1387-91.
15. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. enero de 2017;37 Suppl 1:81-4.
16. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. noviembre de 2013;10(11):686-90.
17. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. enero de 2010;22(1):24-32.
18. Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, et al. High

Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* julio de 2018;16(7):1138-1145.e5.

19. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.

20. 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.* enero de 2011;140(1):124-31.

21. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* noviembre de 2008;28(4):339-50.

22. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA.* 24 de marzo de 2020;323(12):1175-83.

23. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol.* octubre de 2006;45(4):600-6.

24. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* enero de 2012;55(1):88-93.

25. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol.* 2009;8 Suppl 1:S4-8.

26. Chisholm J, Seki Y, Toouli J, Stahl J, Collins J, Kow L. Serologic predictors of nonalcoholic steatohepatitis in a population undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* agosto de 2012;8(4):416-22.

27. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.

Circulation. 20 de octubre de 2009;120(16):1640-5.

28. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. Gastroenterol Hepatol. mayo de 2018;41(5):328-49.

29. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Yu XX, Pandey SK, et al. Diacylglycerol acyltransferase 1 anti-sense oligonucleotides reduce hepatic fibrosis in mice with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. febrero de 2008;47(2):625-35.

30. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. agosto de 2015;149(2):389-397.e10.

31. Hardy T, Oakley F, Anstee QM, Day CP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum. Annu Rev Pathol. 23 de mayo de 2016;11:451-96.

32. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. Hepatology. junio de 2011;53(6):1874-82.

33. Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver--from homeostasis to disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. febrero de 2016;13(2):88-110.

34. Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, Feldstein AE. Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. Dig Dis Sci. mayo de 2016;61(5):1294-303.

35. De Luis DA, Lopez Mongil R, Gonzalez Sagrado M, Lopez Trigo JA, Mora PF, Castrodeza Sanz J, et al. Prevalence of metabolic syndrome with International Diabetes Federation Criteria and ATP III Program in patients 65 years of age or older. J Nutr Health Aging. mayo de 2010;14(5):400-4.

36. Albornoz López, Raúl, Pérez Rodrigo, Iciar. Nutrition and metabolic syndrome. Nutr clín diet hosp. 2012;32:92-7.

37. de Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Aller R, Izaola O, Conde R. Metabolic syndrome and ALA54THR polymorphism of fatty acid-binding protein 2 in obese

patients. *Metabolism*. mayo de 2011;60(5):664-8.

38. Murillo FC, Pérez-Ruiz MR, Baila-Rueda L. Síndrome metabólico: concepto, epidemiología, etiopatogenia y complicaciones. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. octubre de 2013;11(40):2402-9.

39. Aganović I, Dusek T. [Metabolic syndrome in patients with hypertension]. *Lijec Vjesn*. diciembre de 2006;128(11-12):333-6.

40. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. julio de 1985;28(7):412-9.

41. Laclaustra Gimeno M, Bergua Martínez C, Pascual Calleja I, Casasnovas Lenguas JA. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. enero de 2005;5(4):3D-10D.

42. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. agosto de 2014;28(4):637-53.

43. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. marzo de 2014;43(1):1-23.

44. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. noviembre de 2014;2(11):901-10.

45. Kechagias S, Ernerson A, Dahlqvist O, Lundberg P, Lindström T, Nystrom FH, et al. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut*. mayo de 2008;57(5):649-54.

46. Moore JB, Gunn PJ, Fielding BA. The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 10 de diciembre de 2014;6(12):5679-703.

47. Song M, Schuschke DA, Zhou Z, Chen T, Pierce WM, Wang R, et al. High fructose feeding induces copper deficiency in Sprague-Dawley rats: a novel mechanism for obesity related fatty liver. *J Hepatol*. febrero de 2012;56(2):433-40.

48. Petta S, Marchesini G, Caracausi L, Macaluso FS, Cammà C, Ciminnisi S, et al. Industrial, not fruit fructose intake is associated with the severity of liver fibrosis in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* diciembre de 2013;59(6):1169-76.
49. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology.* febrero de 2012;55(2):429-36.
50. Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G, Amoruso DC, Ribecco MT, Romano A, et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. *Hepatology.* noviembre de 2010;52(5):1652-61.
51. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* julio de 2013;59(1):138-43.
52. Machado MV, Cortez-Pinto H. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. *Int J Mol Sci.* 1 de abril de 2016;17(4):481.
53. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* marzo de 2016;63(3):764-75.
54. Dibner C, Gachon F. Circadian Dysfunction and Obesity: Is Leptin the Missing Link? *Cell Metab.* 1 de septiembre de 2015;22(3):359-60.
55. Bhat G, Baba CS, Pandey A, Kumari N, Choudhuri G. Life style modification improves insulin resistance and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 27 de julio de 2012;4(7):209-17.
56. Makkonen J, Pietiläinen KH, Rissanen A, Kaprio J, Yki-Järvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol.* mayo de 2009;50(5):1035-42.

57. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. diciembre de 2004;40(6):1387-95.
58. Gallego-Durán R, Ampuero J, Funuyet J, Romero-Gómez M. [Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: who is affected and what can we do for them?]. *Gastroenterol Hepatol*. noviembre de 2013;36(9):587-96.
59. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. diciembre de 2008;40(12):1461-5.
60. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. junio de 2011;53(6):1883-94.
61. Dongiovanni P, Anstee QM, Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Curr Pharm Des*. 2013;19(29):5219-38.
62. Hernaez R. Genetic factors associated with the presence and progression of nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Gastroenterol Hepatol*. enero de 2012;35(1):32-41.
63. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Bachiller R, Pacheco D. Cardiovascular risk factors and adipocytokines levels after two hypocaloric diets with different fat distribution in obese subjects and rs6923761 gene variant of glucagon-like peptide 1 receptor. *J Endocrinol Invest*. septiembre de 2014;37(9):853-9.
64. de Luis DA, Pacheco D, Aller R, Izaola O, Bachiller R. [Roles of rs 6923761 gene variant in glucagon-like peptide 1 receptor on weight, cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in morbid obese patients]. *Nutr Hosp*. 1 de abril de 2014;29(4):889-93.
65. de Luis DA, Aller R, de la Fuente B, Primo D, Conde R, Izaola O, et al. Relation of the rs6923761 gene variant in glucagon-like peptide 1 receptor with weight,

cardiovascular risk factor, and serum adipokine levels in obese female subjects. *J Clin Lab Anal.* marzo de 2015;29(2):100-5.

66. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Fatty acid-binding protein 2 Ala54Thr genotype is associated with insulin resistance and leptin levels changes after a high monounsaturated fat diet in obese non-diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* junio de 2013;36(6):402-6.

67. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Conde R, Eiros Bouza JM. Genetic variation in the beta 3-adrenoreceptor gene (Trp64Arg polymorphism) and its influence on anthropometric parameters and insulin resistance under a high monounsaturated versus a high polyunsaturated fat hypocaloric diet. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(4):303-9.

68. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Role of G308 promoter variant of tumor necrosis factor alpha gene on weight loss and metabolic parameters after a high monounsaturated versus a high polyunsaturated fat hypocaloric diets. *Med Clin (Barc).* 7 de septiembre de 2013;141(5):189-93.

69. Aller R, De Luis DA, Izaola O, González Sagrado M, Conde R, Pacheco D, et al. Lys656Asn polymorphism of leptin receptor, leptin levels and insulin resistance in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* marzo de 2012;16(3):335-41.

70. Aller R, de Luis DA, Pacheco D, Velasco MC, Conde R, Izaola O, et al. Influence of G1359A polymorphism of the cannabinoid receptor gene (CNR1) on insulin resistance and adipokines in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp.* octubre de 2012;27(5):1637-42.

71. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Castro MJ. Interaction of -55CT polymorphism of UCP3 gene with Trp64Arg polymorphism of beta3adrenoreceptor gene on insulin resistance in obese patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* mayo de 2012;16(5):610-6.

72. Kantartzis K, Peter A, Machicao F, Machann J, Wagner S, Königsrainer I, et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene. *Diabetes.* noviembre de 2009;58(11):2616-23.

73. Peng XE, Wu YL, Lin SW, Lu QQ, Hu ZJ, Lin X. Genetic variants in PNPLA3 and risk of non-alcoholic fatty liver disease in a Han Chinese population. *PLoS One*. 2012;7(11):e50256.
74. Lin YC, Chang PF, Chang MH, Ni YH. A common variant in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Am J Clin Nutr*. febrero de 2013;97(2):326-31.
75. Gorden A, Yang R, Yerges-Armstrong LM, Ryan KA, Speliotes E, Borecki IB, et al. Genetic variation at NCAN locus is associated with inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease in morbid obesity. *Hum Hered*. 2013;75(1):34-43.
76. Wang CW, Lin HY, Shin SJ, Yu ML, Lin ZY, Dai CY, et al. The PNPLA3 I148M polymorphism is associated with insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in a normoglycaemic population. *Liver Int*. octubre de 2011;31(9):1326-31.
77. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. mayo de 2013;14(5):417-31.
78. Sookoian S, Pirola CJ. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis. *Obes Surg*. noviembre de 2013;23(11):1815-25.
79. Jones H, Sprung VS, Pugh CJA, Daousi C, Irwin A, Aziz N, et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. octubre de 2012;97(10):3709-16.
80. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci*. 14 de mayo de 2014;15(5):8591-638.
81. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. agosto de 2016;65(8):1038-48.

82. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From «two hit theory» to «multiple hit model». *World J Gastroenterol*. 21 de julio de 2018;24(27):2974-83.
83. Zheng KI, Fan JG, Shi JP, Wong VWS, Eslam M, George J, et al. From NAFLD to MAFLD: a «redefining» moment for fatty liver disease. *Chin Med J (Engl)*. 5 de octubre de 2020;133(19):2271-3.
84. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, Bue-Valleskey JM, Hoogwerf BJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. noviembre de 2017;19(11):1630-4.
85. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des*. junio de 2010;16(17):1941-51.
86. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. noviembre de 2009;13(4):545-63.
87. Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. septiembre de 2015;48(13-14):923-30.
88. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. marzo de 2019;92:82-97.
89. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr*. abril de 2015;4(2):109-16.
90. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. febrero de 2014;59(2):713-23.
91. Pang Y, Kartsonaki C, Turnbull I, Guo Y, Clarke R, Chen Y, et al. Diabetes, Plasma Glucose, and Incidence of Fatty Liver, Cirrhosis, and Liver Cancer: A Prospective Study of 0.5 Million People. *Hepatology*. octubre de 2018;68(4):1308-18.
92. Burgeiro A, Cerqueira MG, Varela-Rodríguez BM, Nunes S, Neto P, Pereira FC, et al. Glucose and Lipid Dysmetabolism in a Rat Model of Prediabetes Induced by a High-

Sucrose Diet. *Nutrients*. 21 de junio de 2017;9(6):E638.

93. Aller R, Sigüenza R, Pina M, Laserna C, Antolín B, Burgueño B, et al. Insulin resistance is related with liver fibrosis in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease proven biopsy and Mediterranean diet pattern as a protective factor. *Endocrine*. junio de 2020;68(3):557-63.

94. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. julio de 2006;116(7):1793-801.

95. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med*. febrero de 2005;11(2):183-90.

96. Yin X, Zheng F, Pan Q, Zhang S, Yu D, Xu Z, et al. Glucose fluctuation increased hepatocyte apoptosis under lipotoxicity and the involvement of mitochondrial permeability transition opening. *J Mol Endocrinol*. diciembre de 2015;55(3):169-81.

97. 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*. marzo de 2005;81(3):555-63.

98. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. enero de 1997;46(1):3-10.

99. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. febrero de 2018;22(1):23-37.

100. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. agosto de 2001;7(8):947-53.

101. Poordad FF. The role of leptin in NAFLD: contender or pretender? *J Clin Gastroenterol*. diciembre de 2004;38(10):841-3.

102. Summers LKM, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia*. marzo de 2002;45(3):369-77.

103. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 14 de agosto de 2018;24(30):3361-73.
104. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int*. septiembre de 2020;40(9):2082-9.
105. Caballería L, Saló J, Berzigotti A, Planas R, Vila C, Huertas C, et al. [Non-alcoholic fatty liver: position document of the Catalan Society of Gastroenterology]. *Gastroenterol Hepatol*. julio de 2014;37(6):372-83.
106. Adams LA, Chan WK. Noninvasive Tests in the Assessment of NASH and NAFLD Fibrosis: Now and Into the Future. *Semin Liver Dis*. 11 de junio de 2020;
107. Altamirano J, Qi Q, Choudhry S, Abdallah M, Singal AK, Humar A, et al. Non-invasive diagnosis: non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:31.
108. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. abril de 2019;156(5):1264-1281.e4.
109. Donato H, França M, Candelária I, Caseiro-Alves F. Liver MRI: From basic protocol to advanced techniques. *Eur J Radiol*. agosto de 2017;93:30-9.
110. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. febrero de 2017;152(3):598-607.e2.
111. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. noviembre de 2017;66(5):1486-501.
112. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D,

- et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. enero de 2012;55(1):199-208.
113. Romero-Gómez M. Non-alcoholic steatohepatitis. *Med Clin (Barc)*. 5 de septiembre de 2022;S0025-7753(22)00403-1.
114. Wong VWS, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol*. enero de 2018;33(1):79-85.
115. 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*. junio de 2005;41(6):1313-21.
116. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System—A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. enero de 2020;18(1):216-225.e5.
117. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol*. mayo de 2013;58(5):1007-19.
118. Vuppalanchi R, Jain AK, Deppe R, Yates K, Comerford M, Masuoka HC, et al. Relationship between changes in serum levels of keratin 18 and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. diciembre de 2014;12(12):2121-2130.e1-2.
119. Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology*. julio de 2011;54(1):145-52.
120. Stern C, Castera L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. *Hepatol Int*. enero de 2017;11(1):70-8.

121. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* noviembre de 2014;40(10):1209-22.
122. Tafur Sánchez CN, Durá Gil M, Alemán Domínguez del Río A, Hernández Pérez CM, Mora Cuadrado N, Gómez de la Cuesta S, et al. Utilidad práctica de los índices no invasivos en la esteatosis hepática metabólica. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* noviembre de 2021;S253001642100224X.
123. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care.* marzo de 2017;40(3):419-30.
124. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* junio de 2016;150(8):1835-48.
125. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* octubre de 2017;67(4):829-46.
126. Abenavoli L, Milic N, Peta V, Alfieri F, De Lorenzo A, Bellentani S. Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. *World J Gastroenterol.* 7 de diciembre de 2014;20(45):16831-40.
127. NICE guideline [NG49]. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management | Guidance and guidelines [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49>
128. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* enero de 2017;66(1):142-52.
129. Semmler G, Datz C, Reiberger T, Trauner M. Diet and exercise in NAFLD/NASH: Beyond the obvious. *Liver Int.* octubre de 2021;41(10):2249-68.
130. Barb D, Portillo-Sanchez P, Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism - Clinical and Experimental.* 1 de agosto de 2016;65(8):1183-95.
131. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al.

Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 6 de mayo de 2010;362(18):1675-85.

132. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology*. octubre de 2020;159(4):1290-1301.e5.

133. Chauhan M, Singh K, Thuluvath PJ. Bariatric Surgery in NAFLD. *Dig Dis Sci*. febrero de 2022;67(2):408-22.

134. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, et al. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr*. junio de 2013;67(6):573-85.

135. Valdés S, Maldonado-Araque C, García-Torres F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, et al. Ambient temperature and prevalence of obesity in the Spanish population: The Di@bet.es study. *Obesity (Silver Spring)*. noviembre de 2014;22(11):2328-32.

136. Ferrer Márquez M, Mar Rico Morales M del, Carvia Pousaillè C, Gálvez Miras A, Casado Martín M, Velasco Albendea J, et al. Prevalencia y factores asociados a la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. *Cirugía Española*. diciembre de 2008;84(6):313-7.

137. Miquilena Colina ME, García Monzón C. [Obesity and liver disease]. *Gastroenterol Hepatol*. octubre de 2010;33(8):591-604.

138. Juan Luis Gutiérrez-Fisac, Fernando Rodríguez-Artalejo. La obesidad como pandemia del siglo XXI. En: *La obesidad como pandemia del siglo XXI*. España; 2013. p. 25-38.

139. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 20 de enero de 2010;303(3):235-41.

140. James WPT. Obesity—a modern pandemic: the burden of disease. *Endocrinol Nutr*. 2013;60 Suppl 1:3-6.

141. Vandevijvere S, Chow CC, Hall KD, Umali E, Swinburn BA. Increased food

energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. *Bull World Health Organ.* 1 de julio de 2015;93(7):446-56.

142. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. [Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study]. *Med Clin (Barc).* 3 de mayo de 2003;120(16):608-12.

143. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* abril de 2012;13(4):388-92.

144. Félix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Díez JM, Dégano IR, de León AC, Guembe MJ, et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. *BMC Public Health.* 5 de junio de 2013;13:542.

145. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* junio de 2016;69(6):579-87.

146. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr.* marzo de 2017;64 Suppl 1:15-22.

147. González CA, Argilaga S, Agudo A, Amiano P, Barricarte A, Beguiristain JM, et al. [Sociodemographic differences in adherence to the Mediterranean dietary pattern in Spanish populations]. *Gac Sanit.* junio de 2002;16(3):214-21.

148. Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes.* marzo de 2012;23(2):124-8.

149. Aguilera CM, Olza J, Gil A. Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood. *Nutr Hosp.* septiembre de 2013;28 Suppl 5:44-55.

150. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota.

Lancet Diabetes Endocrinol. marzo de 2015;3(3):207-15.

151. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci U S A. 2 de agosto de 2005;102(31):11070-5.

152. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 21 de diciembre de 2006;444(7122):1027-31.

153. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. Nutrients. 7 de noviembre de 2019;11(11):E2690.

154. Parker R, Kim SJ, Im GY, Nahas J, Dhesi B, Vergis N, et al. Obesity in acute alcoholic hepatitis increases morbidity and mortality. EBioMedicine. julio de 2019;45:511-8.

155. Wong VWS, Chu WCW, Wong GLH, Chan RSM, Chim AML, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. Gut. marzo de 2012;61(3):409-15.

156. Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, Kayashima E, Mitsumune T, Taniguchi H, et al. Roles of alcohol consumption in fatty liver: a longitudinal study. J Hepatol. abril de 2015;62(4):921-7.

157. Ajmera VH, Terrault NA, Harrison SA. Is moderate alcohol use in nonalcoholic fatty liver disease good or bad? A critical review. Hepatology. junio de 2017;65(6):2090-9.

158. Sookoian S, Castaño GO, Pirola CJ. Modest alcohol consumption decreases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of 43 175 individuals. Gut. marzo de 2014;63(3):530-2.

159. Chang Y, Ryu S, Kim Y, Cho YK, Sung E, Kim HN, et al. Low Levels of Alcohol Consumption, Obesity, and Development of Fatty Liver With and Without Evidence of

Advanced Fibrosis. *Hepatology*. marzo de 2020;71(3):861-73.

160. Hwang S, Ren T, Gao B. Obesity and binge alcohol intake are deadly combination to induce steatohepatitis: A model of high-fat diet and binge ethanol intake. *Clin Mol Hepatol*. octubre de 2020;26(4):586-94.

161. Yan AW, Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome associated with alcoholic liver disease. *World J Hepatol*. 27 de abril de 2012;4(4):110-8.

162. Rogers CQ, Ajmo JM, You M. Adiponectin and alcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life*. diciembre de 2008;60(12):790-7.

163. Wang Y, Zhou M, Lam KSL, Xu A. Protective roles of adiponectin in obesity-related fatty liver diseases: mechanisms and therapeutic implications. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. marzo de 2009;53(2):201-12.

164. Mahli A, Hellerbrand C. Alcohol and Obesity: A Dangerous Association for Fatty Liver Disease. *Dig Dis*. 2016;34 Suppl 1:32-9.

165. Loomba R, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 de diciembre de 2009;30(11-12):1137-49.

166. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*. enero de 2014;24(1):42-55.

167. Kehagias I, Zygomalas A, Karavias D, Karamanakos S. Sleeve gastrectomy: have we finally found the holy grail of bariatric surgery? A review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. diciembre de 2016;20(23):4930-42.

168. Juan Carlos Ruiz de Adana, Raquel Sanchez Santos. *Cirugía de la obesidad mórbida*. 2da ed. 2012.

169. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for

adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* septiembre de 1995;222(3):339-50; discussion 350-352.

170. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg.* septiembre de 1998;22(9):936-46.

171. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2 de noviembre de 2006;6:33.

172. Kahn HS. The «lipid accumulation product» performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord.* diciembre de 2005;5(1):26.

173. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* julio de 2010;42(7):503-8.

174. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* abril de 2007;45(4):846-54.

175. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* junio de 2006;43(6):1317-25.

176. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology.* marzo de 2011;53(3):810-20.

177. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol.* 28 de julio de 2014;20(28):9330-7.

178. Meneses D, Oliveira A, Corripio R, Méndez MDC, Romero M, Calvo-Viñuelas I, et al. Prevalence and predictors of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid

obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 30 de julio de 2021;S2530-0164(21)00180-4.

179. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, Rabl C, Posselt AM, Ciofica R, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology*. junio de 2008;47(6):1916-23.

180. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. julio de 2001;121(1):91-100.

181. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Komorowski R, Wallace J, Surapaneni SN, Franco J, et al. A noninvasive clinical scoring model predicts risk of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. junio de 2010;20(6):685-91.

182. Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, Charney DA, Kotler DP. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am J Gastroenterol*. febrero de 2007;102(2):399-408.

183. Morita S, Neto DDS, Morita FHA, Morita NK, Lobo SMA. Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis Risk Factors in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes Surg*. diciembre de 2015;25(12):2335-43.

184. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*. 11 de agosto de 2008;168(15):1609-16.

185. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 11 de agosto de 2008;168(15):1617-24.

186. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr*. octubre de 2010;64(10):1043-51.

187. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, 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 Endocr Disord*. 1 de febrero de 2014;14:9.
188. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA*. 19 de septiembre de 2012;308(11):1150-9.
189. Jiménez Mejías E, Olvera Porcel MC, Amezcua Prieto C, Olmedo-Requena R, Martínez Ruiz V, Jiménez Moleón JJ. [Effect of age on the prevalence of diabetes mellitus in Spain between 2001 and 2012]. *Nutr Hosp*. 1 de junio de 2014;29(6):1335-8.
190. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med*. abril de 2020;17(4):e1003100.
191. Lee CJ, Clark JM, Asamoah V, Schweitzer M, Magnuson T, Lazo M. Prevalence and characteristics of individuals without diabetes and hypertension who underwent bariatric surgery: lessons learned about metabolically healthy obese. *Surg Obes Relat Dis*. febrero de 2015;11(1):142-6.
192. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab*. julio de 2005;90(7):4145-50.
193. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. agosto de 2013;7(4):304-83.
194. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. marzo de 2019;92:71-81.
195. Song Y, Manson JE, Meigs JB, Ridker PM, Buring JE, Liu S. Comparison of Usefulness of Body Mass Index Versus Metabolic Risk Factors in Predicting 10-Year Risk of Cardiovascular Events in Women. *The American Journal of Cardiology*.

diciembre de 2007;100(11):1654-8.

196. Jensen MK, Chiuve SE, Rimm EB, Dethlefsen C, Tjønneland A, Joensen AM, et al. Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation*. 17 de junio de 2008;117(24):3062-9.

197. Jakobsen MU, Berentzen T, Sørensen TIA, Overvad K. Abdominal obesity and fatty liver. *Epidemiol Rev*. 2007;29:77-87.

198. Díez-Rodríguez R, Ballesteros-Pomar MD, Calleja-Fernández A, González-De-Francisco T, González-Herráez L, Calleja-Antolín S, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome are related to non-alcoholic fatty liver disease, but not visceral adiposity index, in severely obese patients. *Rev Esp Enferm Dig*. diciembre de 2014;106(8):522-8.

199. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. julio de 2002;87(7):3023-8.

200. 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*. septiembre de 2005;15(8):1148-53.

201. Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg*. noviembre de 2003;138(11):1240-4.

202. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. abril de 2000;31(4):828-33.

203. Drolz A, Wolter S, Wehmeyer MH, Piecha F, Horvatits T, Schulze Zur Wiesch J, et al. Performance of non-invasive fibrosis scores in non-alcoholic fatty liver disease with and without morbid obesity. *Int J Obes (Lond)*. octubre de 2021;45(10):2197-204.

204. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines

in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab.* julio de 2014;25(7):348-55.

205. 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.* 28 de diciembre de 2014;20(48):18070-91.

206. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond).* agosto de 2002;103(2):137-42.

207. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* junio de 2000;20(6):1595-9.

208. Ortega-Azorín C, Carrasco P, Francés F, Guillén M, Ignacio González J, Saiz C, et al. Asociaciones de la concentración de adiponectina sérica con parámetros antropométricos, bioquímicos y presión arterial en población de alto riesgo cardiovascular. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* agosto de 2007;19(4):174-80.

209. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J ichiro, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999. *Biochem Biophys Res Commun.* 31 de agosto de 2012;425(3):560-4.

210. Boutari C, Mantzoros CS. Adiponectin and leptin in the diagnosis and therapy of NAFLD. *Metabolism.* febrero de 2020;103:154028.

211. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* marzo de 2011;60(3):313-26.

212. Savvidou S, Hytiroglou P, Orfanou-Koumerkeridou H, Panderis A, Frantzoulis P, Goulis J. Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterol.* septiembre de 2009;43(8):765-72.

213. Leite NC, Salles GF, Cardoso CRL, Villela-Nogueira CA. Serum biomarkers in

type 2 diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis. *Hepatol Res.* mayo de 2013;43(5):508-15.

214. Balmer ML, Joneli J, Schoepfer A, Stickel F, Thormann W, Dufour JF. Significance of serum adiponectin levels in patients with chronic liver disease. *Clin Sci (Lond).* 5 de agosto de 2010;119(10):431-6.

215. Speakman JR, Stubbs RJ, Mercer JG. Does body mass play a role in the regulation of food intake? *Proc Nutr Soc.* noviembre de 2002;61(4):473-87.

216. de Luis DA, 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.* febrero de 2011;26(1):91-6.

217. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord.* agosto de 2003;27(8):875-88.

218. Hellström L, Wahrenberg H, Hruska K, Reynisdottir S, Arner P. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *J Intern Med.* abril de 2000;247(4):457-62.

219. Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, Kimura R, Nakazawa M, et al. The serum leptin level and body mass index in Melanesian and Micronesian Solomon Islanders: focus on genetic factors and urbanization. *Am J Hum Biol.* agosto de 2011;23(4):435-44.

220. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 15 de julio de 2005;162(2):101-14.

221. Wang TN, Huang MC, Chang WT, Ko AMS, Tsai EM, Liu CS, et al. G-2548A polymorphism of the leptin gene is correlated with extreme obesity in Taiwanese aborigines. *Obesity (Silver Spring).* febrero de 2006;14(2):183-7.

222. Duan D, Jhang J, Wu S, Teng M, Hsu L, Ko Y. Modification effect of sex and obesity on the correlation of *LEP* polymorphisms with leptin levels in Taiwanese obese women. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. marzo de 2020 [citado 13 de junio de

2022];8(3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.1113>

223. Hoffstedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, Arner P. A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Horm Metab Res.* julio de 2002;34(7):355-9.

224. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* marzo de 2006;91(3):1081-6.

225. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* agosto de 2016;65(8):1062-79.

226. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology.* noviembre de 1990;12(5):1106-10.

227. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, Bohon A, Zografakis JG, Dan A. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis.* febrero de 2015;11(1):137-41.

228. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology.* noviembre de 2012;56(5):1751-9.

229. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* marzo de 2005;15(3):310-5.

230. Stratopoulos C, Papakonstantinou A, Terzis I, Spiliadi C, Dimitriades G, Komesidou V, et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg.* septiembre de 2005;15(8):1154-60.

231. Sepúlveda-Flores RN, Vera-Cabrera L, Flores-Gutiérrez JP, Maldonado-Garza H, Salinas-Garza R, Zorrilla-Blanco P, et al. Obesity-related non-alcoholic steatohepatitis and TGF-beta1 serum levels in relation to morbid obesity. *Ann Hepatol.* marzo de 2002;1(1):36-9.

232. Lima MLRP, Mourão SCO, Diniz MTC, Leite VHR. Hepatic histopathology of patients with morbid obesity submitted to gastric bypass. *Obes Surg.* mayo de 2005;15(5):661-9.
233. Aller R, Burgueño Gomez B, Sigüenza R, Fernández-Rodríguez C, Fernández N, Antolín B, et al. Comparative study of overweight and obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enferm Dig.* abril de 2019;111(4):256-63.
234. García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol.* noviembre de 2000;33(5):716-24.
235. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther.* junio de 2017;34(6):1291-326.
236. Kojima SI, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol.* 2003;38(10):954-61.
237. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med.* 28 de julio de 2008;168(14):1568-75.
238. Chen Z wen, Chen L ying, Dai H lei, Chen J hua, Fang L zheng. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B.* agosto de 2008;9(8):616-22.
239. Ooi GJ, Burton PR, Doyle L, Wentworth JM, Bhathal PS, Sikaris K, et al. Modified thresholds for fibrosis risk scores in nonalcoholic fatty liver disease are necessary in the obese. *Obes Surg.* 2017;27(1):115-25.
240. Alqahtani SA, Golabi P, Paik JM, Lam B, Moazez AH, Elariny HA, et al. Performance of Noninvasive Liver Fibrosis Tests in Morbidly Obese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Surg.* mayo de 2021;31(5):2002-10.

241. Furuya CK, de Oliveira CPMS, 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*. abril de 2007;22(4):510-4.
242. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. mayo de 2019;17(6):1040-1060.e11.
243. Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A Systematic Review of Bariatric Surgery in Patients with Liver Cirrhosis. *Obes Surg*. agosto de 2015;25(8):1518-26.
244. Concon MM, Gestic MA, Utrini MP, Chaim FDM, Chaim EA, Cazzo E. Should routine liver biopsy be considered in bariatric surgical practice? An analysis of the limitations of non-invasive nafld markers. *Arq Gastroenterol*. marzo de 2022;59(1):110-6.
245. Lind L, Johansson L, Ahlström H, Eriksson JW, Larsson A, Risérus U, et al. Comparison of four non-alcoholic fatty liver disease detection scores in a Caucasian population. *World J Hepatol*. 27 de abril de 2020;12(4):149-59.
246. de Carli MA, de Carli LA, Correa MB, Junqueira G, Tovo CV, Coral GP. Performance of noninvasive scores for the diagnosis of advanced liver fibrosis in morbidly obese with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. marzo de 2020;32(3):420-5.
247. de Cleve R, Duarte LF, Crenitte MRF, de Oliveira CPM, Pajacki D, Santo MA. Use of noninvasive markers to predict advanced fibrosis/cirrhosis in severe obesity. *Surg Obes Relat Dis*. mayo de 2016;12(4):862-7.
248. Tafur Sánchez CN, Durá Gil M, Alemán Domínguez Del Río A, Hernández Pérez CM, Mora Cuadrado N, de la Cuesta SG, et al. The practical utility of non-invasive indices in metabolic hepatic steatosis. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. julio de 2022;69(6):418-25.
249. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests

for liver disease severity. *Ann Med.* diciembre de 2011;43(8):617-49.

250. Singh A, Gosai F, Siddiqui MT, Gupta M, Lopez R, Lawitz E, et al. Accuracy of Noninvasive Fibrosis Scores to Detect Advanced Fibrosis in Patients With Type-2 Diabetes With Biopsy-proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol.* diciembre de 2020;54(10):891-7.

251. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* octubre de 2011;9(10):897-901.