

---

---

## **Esteatosis hepática, grasa visceral y alteraciones metabólicas, en individuos con sobrepeso/obesidad aparentemente sanos.**

*Elena Ryder<sup>1</sup>, Volga Mijac<sup>2</sup>, Érika Fernández<sup>1</sup>, Nora Palazzi<sup>2</sup>, María Carolina Morales<sup>3</sup>, Lissette Connell<sup>1</sup>, Agner Parra<sup>1</sup>, Marlon Romero<sup>1</sup> y Nelson Fernández<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”,

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad del Zulia y

<sup>3</sup>Clínica Falcón. Maracaibo, Venezuela.

**Palabras clave:** esteatosis hepática, grasa visceral, obesidad, insulino-resistencia, lípidos, ultrasonido.

**Resumen.** La observación clínica indica que muchos obesos no presentan alteraciones metabólicas importantes, por lo que el objetivo del presente estudio fue comprobar si el sobrepeso/obesidad (SP/OB) simple, no asociado a otros factores de riesgo, se acompañaba de alteraciones metabólicas; o si estaba presente el fenómeno conocido como “paradoja de la obesidad”. A 30 individuos aparentemente sanos de Maracaibo, Venezuela, entre 20 y 59 años de edad, e índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, y a un grupo control de 11 individuos con IMC inferior a 25 kg/m<sup>2</sup>, se les realizó una historia clínica, medida de parámetros antropométricos, determinaciones basales de glicemia, insulina y lípidos, medición ultrasonográfica para esteatosis hepática y ultrasonografía e impedancia bioeléctrica para estimar la grasa visceral. El estudio demostró que solo en un tercio de los individuos con SP/OB, con elevado IMC y circunferencia de cintura (CC), se encontraron concentraciones elevadas de insulina, HOMA-IR y triglicéridos. A pesar de ello, la presencia de esteatosis hepática fue muy elevada (91%) en el grupo SP/OB, si se compara con 9% en el grupo control. La grasa visceral, en el grupo control, estuvo asociada a la CC y a la glicemia; sin embargo, no se relacionó con el IMC, insulina, HOMA-IR o HDLc; mientras que en el grupo SP/OB, aunque estadísticamente elevada en relación al grupo control, reveló una pérdida de estas asociaciones. Los resultados resaltan la importancia de investigar más la presencia de esteatosis hepática en los individuos con SP/OB, que la estimación de la grasa visceral, para identificar sujetos con alto riesgo cardiometabólico.

## **Hepatic steatosis, visceral fat and metabolic alterations in apparently healthy overweight/obese individuals.**

*Invest Clin 2014; 55(1): 3 - 14*

**Keywords:** hepatic steatosis, visceral fat, obesity, insulin resistance, ultrasound, Venezuela.

**Abstract.** Clinical observation indicates that many obese individuals do not display important metabolic alterations. Consequently, the objective of this study was to establish whether simple obesity, non concurrent with other important risk factors, was associated with metabolic alterations; or if the phenomenon known as “obesity paradox” was present. A clinical history, measurements of anthropometric and metabolic parameters and estimation of hepatic steatosis and visceral fat, were determined in 30, apparently healthy, individuals from Maracaibo, Venezuela, between 20 and 59 years of age and a body mass index (BMI) above 25 kg/m<sup>2</sup>, and compared to a lean control group of 11 individuals with BMI less than 25 kg/m<sup>2</sup>. The study demonstrated that only one third of overweight/obese individuals (OW/OB), with high body mass index (BMI) and waist circumference (WC), presented elevated values of insulin, HOMA-IR and triglycerides. Nevertheless, the presence of hepatic steatosis was elevated in the OW/OB group (91%) vs. 9% in the control group. The visceral fat in the lean control group was associated with both, WC and glycemia; however, it was not related to the BMI or insulin, HOMA-IR and HDLc. The visceral fat in the OW/OB group, although elevated in relation to the lean group, revealed a loss of these associations. In the OW/OB it was the BMI that was associated with insulin and HOMA-IR. The results emphasize the importance of investigating for the presence of hepatic steatosis, rather than visceral fat, in individuals with OW/OB, to identify subjects with high cardiometabolic risk.

*Recibido: 31-03-2013. Aceptado: 20-01-2014*

### **INTRODUCCIÓN**

Recientemente, la Asociación Médica Americana ha considerado la obesidad como una enfermedad por ser esta un proceso crónico asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y algunos cánceres, lo cual conduce a una reducción en la expectativa de vida (1). Los datos sobre el riesgo de desarrollar diabetes y de la morbilidad y mortalidad cardiovascular son exten-

sos, sin embargo, existen evidencias de que la presencia de sobrepeso u obesidad está asociada a menor mortalidad por falla cardíaca, hipertensión y enfermedad coronaria establecida y varias otras condiciones, lo que se ha convenido en llamar la “paradoja de la obesidad” (1, 2).

Sin embargo, Chrysant y Chrysant (3), en una revisión de 46 artículos pertinentes, encontraron que la mayoría de dichos estudios, no apoya la existencia de una paradoja de la obesidad, y aquellos que lo hacen, usa-

ron exclusivamente el IMC como medida de obesidad, lo cual consideran como un pobre discriminador de la grasa total del cuerpo.

Por otro lado, Bluher (4) refiere que aunque la mayoría de los individuos con obesidad, desarrolla insulino resistencia, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular, aproximadamente entre el 10 y el 25% de los individuos obesos es metabólicamente saludable y lo atribuye a que tienen preservada la sensibilidad a la insulina, relativamente baja masa de grasa visceral y función normal del tejido adiposo. En el caso de los hispanos, Samaropoulos y col. (5) encontraron que en un grupo de ellos, el fenotipo de obeso metabólicamente normal, estuvo presente en 41% de los individuos con sobrepeso y en 19% en los obesos y que entre los obesos, esta condición estuvo asociada con bajo tejido adiposo visceral y bajo contenido en grasa en el hígado.

La ciudad de Maracaibo, en Venezuela, exhibe altos índices de obesidad (6) y de síndrome metabólico (7); sin embargo, la observación clínica indica que muchos de los obesos no presentan alteraciones metabólicas importantes, por lo que el presente estudio tuvo como objetivo comprobar si en una muestra de esta población, la obesidad simple, no asociada a otros factores importantes de riesgo, es decir en individuos con sobre peso/obesidad (SP/OB), aparentemente sanos, estaba acompañada de alteraciones metabólicas tales como elementos del síndrome metabólico y su relación con la presencia de esteatosis hepática y grasa visceral, y establecer cual de estas estimaciones sería más útil para la determinación de riesgo cardiovascular.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 30 individuos (16 mujeres y 14 hombres) con sobrepeso/obesidad (SP/OB), con un IMC  $> 25 \text{ kg/m}^2$  y un gru-

po que denominamos control, con un IMC  $< 25 \text{ kg/m}^2$  (8 mujeres y 3 hombres), entre 20 y 59 años de edad, escogidos a través de convocatoria de participación voluntaria, quienes firmaron una hoja de consentimiento.

Se nota que hubo una mayor participación de las mujeres en ambos grupos, quienes voluntariamente estuvieron más dispuestas a someterse a todos los procedimientos que involucraba el proyecto. Todos los individuos cumplieron con los criterios de inclusión cuales fueron: no tener conocimiento de presentar hipertensión arterial, diabetes u otra enfermedad metabólica, no presentar infección aparente, referir una ingesta de alcohol menor a  $140 \text{ g/semana}$ , no haber sufrido hepatitis (determinado por la ausencia de anticuerpos contra el virus), no estar ingiriendo medicamentos que afecten el metabolismo de los carbohidratos y/o de los lípidos, y en el caso de las mujeres, no estar ingiriendo anticonceptivos orales. El proyecto fue aprobado por la Comisión de Ética del Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette" de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia.

A todos los individuos se les realizó una historia clínica completa. Se determinaron parámetros antropométricos como peso, talla y circunferencia de cintura (CC), y se calculó el IMC a través de la fórmula  $\text{IMC} = \text{peso (kg)}/\text{talla (cm)}^2$ . Se corroboró la ausencia de hipertensión arterial mediante su determinación con un esfigmomanómetro. Además se midió la cantidad de grasa visceral con un analizador de composición corporal por impedancia bioeléctrica (TANITA BC-554) y a través de ultrasonografía, de acuerdo a la técnica de Armellini y col. (8) a saber, con el paciente en decúbito supino se comprimió la pared abdominal con el transductor inmediatamente por encima del ombligo hasta lograr la visualización de la aorta; luego se liberó la presión ejercida hasta lo mínimo posible y con esa

imagen congelada en transversal, se midió la distancia en cm entre la pared anterior de la aorta y el músculo recto anterior.

La presencia de esteatosis hepática se evaluó mediante ecografía. Los criterios ecográficos evaluados para esteatosis hepática fueron: a) aumento de la ecogenicidad respecto al riñón; b) visualización de la pared de vasos portales y del diafragma; c) atenuación del sonido y d) hepatomegalia (9). Para la medida de esteatosis se consideró sin esteatosis, cuando existía adecuada ecogenicidad hepática y visualización óptima del diafragma y de las venas suprahepáticas; leve, cuando hubo incremento leve de la ecogenicidad, sin atenuación del sonido y visualización normal de los vasos y diafragma; moderado, cuando se observó incremento moderado de la ecogenicidad, leve alteración de las venas suprahepáticas y del diafragma y atenuación del sonido; severa, cuando había un aumento severo de la ecogenicidad, atenuación del sonido y no se visualizaban la pared de los vasos portales y el diafragma. Además se verificó la presencia de hepatomegalia mediante la medición del tamaño del lóbulo derecho del hígado.

A cada individuo se le extrajo una muestra de sangre en ayunas, para la determinación de leucocitos y parámetros bioquímicos como glicemia, triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDLc), por métodos espectrofotométricos (Human GmbH, Germany) e insulina por quimioluminiscencia (Immunolite 1000, Siemens Diagnostics, USA). El cálculo de HOMA-IR (*Homeostasis model assessment*, por sus siglas en inglés) se hizo a través de la ecuación establecida por Matthews y col. (10). Se consideraron los siguientes puntos de corte: sobrepeso/obesidad: IMC  $>25$  kg/m<sup>2</sup>; circunferencia de cintura:  $<94$  cm para los hombres y  $91$  cm para las mujeres (11); glicemia  $<110$  mg/dL; triglicéridos  $<150$  mg/dL; HDLc  $>40$  mg/dL para los hombres y  $>50$  mg/dL

para las mujeres según lo establecido por el ATP III (12); Insulina  $<11$   $\mu$ U/mL (13); HOMA-IR  $<2,6$  (14) y grasa visceral  $<6$  cm (15).

### Análisis estadístico

Los resultados obtenidos fueron ordenados y analizados estadísticamente mediante el programa InStat 3. Se aplicó el test no paramétrico de Mann Whitney para datos no apareados para el análisis de los valores obtenidos entre dos grupos de individuos, controles y con SP/OB; ANOVA de dos colas, para datos no paramétricos, con post test de Kriskal Wallis, para comparar los valores de los diferentes parámetros estudiados y la presencia de esteatosis en sus diferentes grados y la correlación de Spearman, para datos no paramétricos, para apreciar la asociación entre grasa visceral y otros índices de obesidad como IMC y CC, y parámetros antropométricos y bioquímicos. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como significativo.

## RESULTADOS

Las características antropométricas y metabólicas encontradas en estos dos grupos de individuos están reflejadas en la Tabla I.

Se pudieron observar diferencias significativas en los valores antropométricos como IMC y CC, así como en las variables bioquímicas con valores de insulina e índice HOMA más elevados en el grupo SP/OB, sin diferencias en las cifras de glicemia, triglicéridos, ni HDLc. Sin embargo, en los individuos con SP/OB, solo 33% (10/30) presentó valores de insulina superiores a 11 (cifra considerada como punto de corte para estimar hiperinsulinemia) y un índice HOMA-IR superior a 2,6. Por otro lado, aunque el valor promedio de TG para los SP/OB no fue significativamente superior al de los controles, 26,7% (8/30) de éstos

**TABLA I**  
CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y METABÓLICAS DEL GRUPO ESTUDIADO

Parámetro	Sobrepeso/Obesidad F/M = 16/14	Controles F/M = 8/3	p
Edad (años)	37,5 ± 11 (33,4 – 41,6)	36,6 ± 13,9 (27,3-45,9)	0,93
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	35,2 ± 3,9 (33,8-36,7)	<b>22,4 ± 1,7 (21,3-23,6)</b>	0,0001
CC (cm)	109,9 ± 12,3 (105 -114)	<b>80,5 ± 9,7 (73,9-87,0)</b>	0,0001
Glicemia (mg/dL)	87,8 ± 8,5 (84,7-91,0)	82,4 ± 10,1 (75,7-89,2)	0,21
Insulina (μU/mL)	12,41 ± 9,3 (8,9-15,9)	<b>5,42 ± 4,7 (2,3-8,5)</b>	0,005
HOMA-IR	2,8 ± 2,2 (2,0-3,6)	<b>1,2 ± 1,1 (0,3-1,6)</b>	0,006
TG (mg/dL)	135,3 ± 65,8 (110-159)	98,2 ± 41,1 (70,3-126,0)	0,66
HDLc (mg/dL)	42,4 ± 9,3 (38,9-45,8)	47,6 ± 12,4 (39,3-55,9)	0,17
Esteatosis leve (%)	43	0,1	
Esteatosis moderada (%)	48	0	
Hepatometría (cm)	14,1 ± 1,6 (13,2-14,9)	13,9 ± 1,5 (12,5-15,3)	0,95
Grasa visceral (cm) (ultrasonido)	5,1 ± 1,8 (4,3-5,9)	<b>2,5 ± 1,3 (1,6-3,4)</b>	0,0001
Grasa visceral (%) (impedancia bioeléctrica)	13,1 ± 5,2 (11,1-15,1)	<b>4,6 ± 2,9 (2,5-6,7)</b>	0,0001
Leucocitos (×10 <sup>3</sup> /mL)	7,5 ± 1,9 (6,7-8,3)	6,3 ± 1,2 (5,5-7,0)	0,09

IMC = índice de masa corporal. CC = circunferencia cintura. HOMA-IR = *homeostasis model assessment*. TG = triglicéridos. HDLc = colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. F/M = femenino/masculino. Los valores están expresados en promedio ± desviación estándar (95% IC).

tuvo valores de TG por encima de 150 mg/dL.

Cuando clasificamos cada grupo según el sexo, se observó que los hombres del grupo **control** tenían una CC más elevada que las mujeres (84,4±6,8 cm vs 74,9±6,2 cm; p=0,02), mientras que en el grupo **SP/OB** esta diferencia no fue significativa (105,5±12,75 cm vs 97,1±16,4 cm). También se observó una elevación de la glicemia en los hombres con respecto a las mujeres tanto en el grupo **control** (90,4±5,7 vs 77,1±10,0 mg/dL; p=0,02) como en el grupo **SP/OB**: (90,5±8,2 vs 81,7±5,9 mg/dL; p=0,002).

La presencia de esteatosis hepática estuvo claramente incrementada en el grupo de **SP/OB**, ya que solo se observó un caso

de esteatosis leve en el grupo control, mientras que 91% de los **SP/OB** presentó esteatosis: 43% leve y 48% moderada. No se encontró ningún caso de esteatosis severa. Tampoco hubo diferencias en la dimensión del lóbulo hepático.

Los valores de grasa visceral estuvieron significativamente más elevados en el grupo **SP/OB**, tanto medida por ultrasonido, como por impedancia bioeléctrica. Los hombres con esteatosis leve presentaron cifras superiores de grasa visceral a las de las mujeres (6,35±0,78 cm vs 3,54±1,2 cm), pero este hallazgo no fue observado entre los individuos con esteatosis moderada.

La cantidad de leucocitos no alcanzó una diferencia significativa entre los dos grupos, y estaban en límites normales.

En la Tabla II se observan los valores de los diferentes parámetros antropométricos clasificados según la ausencia de esteatosis y con la presencia de esteatosis leve o moderada. Se puede notar que no hubo diferencia significativa en la edad de los individuos controles sin esteatosis y los **SP/OB** con esteatosis. En cuanto al IMC y la CC, estos aumentaron en forma significativa en presencia de esteatosis leve o moderada, al igual que la grasa visceral. En cuanto a la dimensión del lóbulo hepático derecho en relación a la presencia de esteatosis, ésta no mostró diferencias significativas.

En cuanto a los parámetros bioquímicos (Tabla III) no se observaron alteraciones de la glicemia ni de los lípidos en relación con el grado de esteatosis; sin embargo, los valores de insulina, y en consecuencia los del HOMA-IR, estuvieron significativamente elevados, sobre todo en los casos de esteatosis moderada.

Cuando se establecieron las correlaciones entre los parámetros antropométricos y bioquímicos en los individuos clasificados en **controles** y **SP/OB**, tomando en cuenta varios índices de obesidad como GV, IMC y

CC, se nota que en los **controles** la GV (medida por ultrasonido) presentó una correlación positiva solo con el coeficiente de cintura como parámetro antropométrico ( $r=0,86$ ;  $p=0,002$ ) y con la glicemia como parámetro bioquímico ( $r=0,72$ ;  $p=0,002$ ), correlaciones que se perdieron en los **SP/OB**. La asociación entre la GV medida por ambos métodos (ultrasonido e impedancia bioeléctrica) fue altamente significativa y se mantuvo en los **SP/OB** ( $r=0,82$ ;  $p=0,004$  y  $r=0,58$ ;  $p=0,008$ , respectivamente). El IMC no se asoció con ningún parámetro en los **controles**, mientras que en los **SP/OB**, además de asociarse con la circunferencia de cintura ( $r=0,64$ ;  $p=0,0001$ ) lo hizo con dos parámetros del síndrome metabólico, como son la insulina ( $r=0,39$ ;  $p=0,037$ ) y el HOMA-IR ( $r=0,37$ ;  $p=0,044$ ). La CC en los **controles** sí se asoció tanto con la glicemia ( $r=0,86$ ;  $p=0,0016$ ) como con los triglicéridos ( $r=0,75$ ;  $p=0,015$ ) y con la GV medida por ultrasonido ( $r=0,80$ ;  $p=0,011$ ), pero estas asociaciones no se mantuvieron en los **SP/OB**, mientras que la asociación con el IMC fue, en estos casos, altamente significativa ( $r=0,64$ ;  $p=0,0001$ ).

**TABLA II**  
VALORES DE DIFERENTES PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS SEGÚN EL GRADO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA

Grado de esteatosis	Edad <sup>a</sup> años	IMC <sup>b</sup> Kg/m <sup>2</sup>	CC <sup>c</sup> cm	Grasa visceral <sup>d</sup> (ultrasonido) cm	Hígado <sup>e</sup> cm
A. No esteatosis N = 10 (F/M = 6/4)	31,9 ± 8,8 (25,6-38,2)	26,0 ± 5,7 (21,9-30,1)	85,8 ± 13,3 (76,3-95,3)	2,6 ± 1,3 (1,6-3,6)	13,4 ± 1,1 (12,4-14,4)
B. Esteatosis leve N = 11 (F/M = 6/5)	40,2 ± 11,6 (32,4-47,9)	32,1 ± 4,5 (29,1-35,1)	103,5 ± 9,5 (97,1-109,8)	4,6 ± 1,7 (3,4-5,7)	13,8 ± 1,7 (12,7-15,0)
C. Esteatosis moderada N = 10 (F/M = 6/4)	37,2 ± 12,3 (28,4-46,0)	36,4 ± 3,8 (33,7-39,2)	111,9 ± 12,6 (102,9-120,9)	5,8 ± 1,7 (4,6-7,0)	14,9 ± 1,6 (13,3-16,4)
p (ANOVA)	0,262	0,0014	0,0007	0,0006	0,175

IMC = índice de masa corporal; CC = circunferencia de cintura; hígado = dimensión del lóbulo derecho; F/M = femenino/masculino.

Los valores están expresados en promedio ± D.E. (95% IC).

La significancia (p) entre las columnas fue: <sup>a</sup>A vs B = 0,105; A vs C = 0,49; B vs C = 0,44. <sup>b</sup>A vs B = 0,036; A vs C = 0,0005; B vs C = 0,029. <sup>c</sup>A vs B = 0,0039; A vs C = 0,0003; B vs C = 0,09. <sup>d</sup>A vs B = 0,0035; A vs C = 0,0011; B vs C = 0,09. <sup>e</sup>A vs B = 0,71; A vs C = 0,09; B vs C = 0,15.

**TABLA III**  
VALORES DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS SEGÚN EL GRADO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA

Grado de esteatosis	Glicemia <sup>a</sup>	Insulina <sup>b</sup>	HOMA-IR <sup>c</sup>	Triglicéridos <sup>d</sup>	HDLc <sup>e</sup>
A. No esteatosis N= 10 (F/M = 7/3)	81,3 ± 9,2 (74,7-87,9)	7,1 ± 5,4 (3,2-10,9)	1,6 ± 1,2 (0,8-2,5)	97,8 ± 42,3 (67,5-128,1)	47,8 ± 10,5 (42,3-57,3)
B. Esteatosis leve N = 11 (F/M = 6/5)	87,2 ± 5,7 (83,4-9,1)	7,1 ± 2,6 (5,3-8,9)	1,7 ± 0,6 (1,2-2,1)	130,4 ± 73,0 (81,4-179,5)	41,4 ± 12,1 (33,2-49,5)
C. Esteatosis moderada N = 10 (F/M = 6/4)	86,8 ± 8,8 (80,5-93,1)	16,5 ± 10,9 (8,6-24,3)	3,7 ± 2,4 (1,9-5,4)	118,8 ± 42,7 (88,6-148,9)	43,0 ± 5,5 (39,1-46,9)
p (ANOVA)	0,276	0,058	0,049	0,405	0,141

Los valores están expresados en promedio ± D.E. (95% IC). F/M = femenino/masculino.

La significancia (p) entre las columnas fue: <sup>a</sup> A vs B = 0,105; A vs C = 0,307; B vs C = 0,307. <sup>b</sup> A vs B = 0,81; A vs C = 0,035; B vs C = 0,051. <sup>c</sup> A vs B = 0,92; A vs C = 0,035; B vs C = 0,035. <sup>d</sup> A vs B = 0,22; A vs C = 0,19; B vs C = 0,99. <sup>e</sup> A vs B = 0,158; A vs C = 0,161; B vs C = 0,57.

## DISCUSIÓN

El estudio muestra que en individuos con SP/OB, étnicamente clasificados como hispanos, con elevados IMC y CC, solo alrededor de un tercio de ellos presentó alteraciones importantes en los parámetros bioquímicos relacionados con el síndrome metabólico, como valores de insulina, índice HOMA-IR y TG por encima de los puntos de corte establecidos para esta población. También los valores de HDLc pueden considerarse bajos en el grupo SP/OB, ya que 75% de los hombres y 57% de las mujeres, estuvieron por debajo del punto de corte; sin embargo, este fenómeno, aunque menos pronunciado, se observó entre los controles: un 44% de los hombres y 20% de las mujeres presentaron niveles bajos de HDLc. Este hallazgo de valores de HDLc bajos, es bastante común entre los hispanos y está bien documentado en diversos trabajos realizados en Venezuela (7, 17, 18).

Estos resultados no avalan la presencia, en este grupo poblacional, hispanos adultos, sin alteraciones cardiovasculares, libres de hipertensión arterial, antecedentes de hepatitis o con infección aguda, de lo que se ha llamado “paradoja de la obesidad”, puesto que, a pesar de que solo alrededor de un tercio de la población estudia-

da tenía alteraciones bioquímicas, la presencia de esteatosis hepática fue muy elevada en el grupo SP/OB, ya que prácticamente la totalidad (91%) la presentó, si se compara con un solo caso observado entre los controles, y es conocido que la esteatosis hepática es un factor predisponente para su evolución a procesos patológicos hepáticos más severos.

Los grados de esteatosis leve y moderada se presentaron en la misma proporción, pero no se observó ningún caso de esteatosis severa. Esta patología estuvo asociada a un aumento en la grasa visceral, evidente desde el nivel de esteatosis leve (Tabla II). La esteatosis no tuvo relación con la edad, pero si con los parámetros antropométricos índice de masa corporal y circunferencia de cintura, desde su nivel leve.

Por otro lado, también se encontró que índices antropométricos como el IMC, la CC y la GV estaban asociados con la esteatosis, aún en estadio leve. En cuanto al papel de ciertos valores antropométricos en la predicción de hígado graso, Abe y col. (19), han establecido valores óptimos para la circunferencia de cintura (85 cm para los hombres y 80 cm para las mujeres) para estimar riesgo para hígado graso, ya que consideran estos valores como marcadores efectivos para la detección de esteatosis he-

pática. En este trabajo se encontró que los individuos con esteatosis tenían cifras de CC más elevadas que las mencionadas por dichos autores; sin embargo hay que considerar que ellos estudiaron individuos asiáticos, cuyos valores normales de CC son mucho más bajos que los establecidos para los latinos (11).

Hoenig y col. (20) encontraron que el porcentaje de grasa en el hígado estaba asociado con el síndrome metabólico, independientemente de la grasa visceral, pero en pacientes de alto riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que en este trabajo se reporta asociación con los valores elevados de insulina y del índice HOMA-IR, elementos del síndrome metabólico, en individuos con SP/OB, adultos jóvenes, sin alteración vascular aparente, libres de hipertensión arterial, ni antecedentes de hepatitis o infecciones agudas. Esta asociación fue significativa desde el estadio de esteatosis leve. Estos hallazgos concuerdan con los de Sinn y col. (21) quienes consideran que el hígado graso no alcohólico, es un predictor de insulino resistencia, haciendo caso omiso del número de elementos del síndrome metabólico que existan.

Sin embargo, otras alteraciones metabólicas tales como la elevación de la glicemia y la disminución de la HDLc, descritas por otros autores (22-24) no fueron significativas en los individuos de este estudio. Bajos niveles de HDLc se observaron en ambos grupos puesto que es un hallazgo general en la población venezolana (7, 17, 18). En cuanto a los TG, la asociación no fue significativa. Esto pudiera ser debido al número de casos analizado, el cual fue limitado a individuos muy cercanos a la normalidad, pero también a que en ninguno de los individuos la esteatosis era severa, y es solo cuando el exceso de TG sobrepasa la capacidad del hígado de acumularlos cuando se comienzan a segregarse las VLDL cargadas de TG (25), o que no estábamos en presencia

del efecto dual descrito por Taskinen y col. (26). Estos autores han demostrado que para que se manifieste hipertrigliceridemia en sujetos obesos, se requiere la existencia de defectos metabólicos duales como incremento en la secreción hepática de TG, por efecto de un aumento de la grasa del hígado, involucrando también un aumento de la grasa subcutánea abdominal, más una severa alteración del metabolismo de las partículas VLDL1 cargadas de triglicéridos, asociada a un aumento en los niveles de apoCIII.

El uso de la ultrasonografía para la estimación de la esteatosis ha sido objeto de discusión; sin embargo se trata de un método fácilmente aplicable a la clínica y ha sido usado y validado en muchos trabajos y es útil especialmente para estudios epidemiológicos (9, 22, 23, 27-29) y sobre todo si ha sido practicado por un mismo profesional, de reconocida experiencia y con el mismo equipo, como fue realizado en este estudio.

Aunque la ultrasonografía tampoco es un método usado normalmente para cuantificar la cantidad de grasa, varios autores (30-33) demostraron que puede ser un método alternativo para determinar la adiposidad visceral. Kim y col. en Corea (31) sugieren 4,7 cm y 3,4 cm de grasa visceral para hombres y mujeres, respectivamente, como punto de corte para predecir la presencia de enfermedad cardiovascular y varias enfermedades metabólicas. Navarro y col. en Venezuela (16) han establecido, en hombres, con altos porcentajes de sensibilidad y especificidad, que 6 cm sería el punto de corte, para predecir hiperglicemia e insulino resistencia, hipertrigliceridemia y bajo HDLc.

En el presente trabajo, la medida de grasa visceral, en el grupo SP/OB fue casi tres veces superior a la obtenida en los controles, sin embargo no superaron, en total, los 6 cm establecidos como punto de corte, aunque en algunos individuos con esteato-



sis fue ligeramente superior a este valor. Esta grasa visceral estimada ya sea a través de ultrasonografía, así como por impedancia bioeléctrica, en el grupo control, estuvo asociada tanto a parámetros antropométricos como a la CC, hecho reportado anteriormente por otros autores (34, 35), como a parámetros bioquímicos como los valores de glicemia; sin embargo no se relacionó con el IMC ni con otros parámetros asociados al síndrome metabólico como insulina, HOMA-IR y HDLc. Sorpresivamente la medida de grasa visceral en el grupo SP/OB, aunque estadísticamente elevada en relación al grupo control, reveló una pérdida de estas asociaciones. Por otro lado, en los SP/OB fue el IMC el que se relacionó en forma significativa con la insulina y el HOMA-IR. Cabría preguntarse, si como sugieren algunos autores, la distribución de la grasa corporal, elemento que incide en el cálculo del IMC, estaría jugando un papel importante en la presencia de IR (36, 37). Patel y Abate (35), en su estudio sobre la relación de adiposidad general y regional con sensibilidad a la insulina, en un grupo de individuos no diabéticos con diferentes grados de obesidad, concluyeron que la grasa subcutánea juega un papel mayor en la IR relacionada con la obesidad, en comparación con la grasa visceral o retroperitoneal. También Campos y col. al estudiar una población similar de individuos obesos, sugieren que la IR observada, probablemente no esté definida por IR hepática por aumento de la lipólisis de la grasa visceral, sino que en esta IR estaría involucrada la grasa subcutánea (38). Esto apoyaría la opinión de Taskinen y col. (26) en cuanto a la participación de la grasa subcutánea en las alteraciones observadas.

Por otro lado, Fabbrini y col. (39) encuentran que las cifras de insulina son superiores en individuos con alto contenido de grasa intrahepática en comparación con

controles, pero no había diferencias entre aquellos con bajo y alto contenido de grasa visceral. Así, estos autores consideran que es la grasa intrahepática y no la visceral, la que está unida a las complicaciones de la obesidad, contradiciendo lo descrito por otros autores, quienes atribuyen a la grasa visceral preponderancia en este concepto (40,41). También en el presente estudio se demuestra que es la esteatosis la que se relaciona más con alteración de los parámetros bioquímicos y no la grasa visceral. Del mismo modo, Wicklow y col. (42) y Lee y col. (43) proponen que la grasa hepática es un factor de riesgo más importante que la grasa visceral en relación a su asociación con el síndrome metabólico.

El estudio tiene una limitación importante. El número de individuos analizados fue limitado (y por lo tanto algunos resultados pueden que no alcanzaran o se encontraban al límite de la significancia estadística), ya que no todos los individuos, considerados sin dolencias aparentes, estaban dispuestos a someterse a dos estudios ultrasonográficos. Por lo tanto, se debería incrementar el número de casos para una evaluación más exhaustiva.

En el presente trabajo podemos concluir que individuos hispanos con SP/OB, sin enfermedad clínica aparente, presentaron alteraciones metabólicas solo en un 30%, sin embargo fue evidente una elevada frecuencia de esteatosis hepática, asociada a hiperinsulinemia e insulino resistencia y a un incremento de la grasa visceral. Esta última, a pesar de mostrar algunas asociaciones en los controles, no parece estar relacionada con las alteraciones metabólicas observadas en el grupo SP/OB. Por lo que sería recomendable investigar más sobre la presencia de esteatosis en los individuos con SP/OB, que la estimación de grasa visceral, para identificar sujetos con alto riesgo cardiometabólico.

## AGRADECIMIENTOS

Al MgSc Anyelo Durán de la Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, por las determinaciones de anticuerpos contra el virus de hepatitis y a la Lic. Gioconda Barboza del Laboratorio IZERH de Maracaibo, por su colaboración en la determinación de insulina. La realización de este trabajo fue posible gracias a una subvención del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad del Zulia, Programa No. CC-0440-10.

## REFERENCIAS

1. **Dixon JB, Lambert GW.** The obesity paradox-A reality that requires explanation and clinical interpretation. *Atherosclerosis* 2013; 226: 47-48.
2. **McAuley PA, Blair SN.** Obesity paradoxes. *J Sport Sci* 2011; 29: 773-782.
3. **Chrysant SG, Chrysant GS.** New Insights into the true nature of the obesity paradox and the lower cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7: 85-94.
4. **Bluher M.** Are there still healthy obese patients? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 341-346.
5. **Samaropoulus XF, Hairston KG, Anderson A, Haffner SM, Lorenzo C, Montez M, Norris JM, Scherzinger AL, Chen YD, Wagenknecht LE.** A metabolically healthy obese phenotype in hispanic participants in the IRAS family study. *Obesity (Silver Spring)* 2013; Feb 18. doi: 10.1002/oby.20326. Epub ahead of print.
6. **Bermúdez V, Pacheco M, Rojas J, Córdova E, Velazquez R, Carrillo D, Parra MG, Toledo A, Añez R, Fonseca E, Paris Marcano R, Cano C, López Miranda J.** Epidemiologic behavior of obesity in the Maracaibo City metabolic syndrome prevalence study. *PLoS ONE* 2012; 7(4):e35392.
7. **Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbaran T, Campos G, Calmon G, Clavel E, Castillo-Florez S, Goldberg R.** Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed hispanics in Zulia state, Venezuela. *Diab Res Clin Prac* 2005; 69: 63-77.
8. **Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, Procacci C, Bosello O.** The contribution of sonography to the measurement of intrabdominal fat. *J Clin Ultrasound* 1990; 18:563-567.
9. **Csendes GP, Paolinelli GP, Busel MD, Venturelli AV, Rodríguez J.** Hígado graso: ultrasonido y correlación anatomopatológica. *Rev Chil Radiol* 2004; 10 (2): 50-52.
10. **Mathews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Traher D, Turner R.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
11. **Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, González A, Figueredo R, Juárez XE, Uriza G, Gómez AM, Ponte CI.** Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93:243-247.
12. **Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2486-2496.
13. **Fernandez V, Clavell E, Villasmil JJ, Calmon G, Raleigh X, Morales LM, Campos G, Ryder E, Silva E.** Niveles basales de insulina en una población del estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin* 2006; 47: 167-177.
14. **Buccini G, Wolfthal DL.** Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulino secreción derivados de la formula HOMA y del programa HOMA2. Interpretación de los datos. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2008; 45(1): 3-21.
15. **Garmendia ML, Lera L, Sanchez H, Uauy R, Albala C.** Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 2009; 137: 1409-1416.
16. **Navarro E, Mijac V, Florez H, Ryder E.** Medición ultrasonográfica de grasa visceral intrabdominal en hombres obesos. Asocia-

- ción con alteración de lípidos sericos e insulínemia. *Arch Latinoam Nutr* 2010; 60(2): 130-167.
17. **Consenso Venezolano de Lípidos.** International Lipid Information Bureau. Capítulo Venezuela. Parke Davis, 2000. pp 1-39.
  18. **Campos G, Ryder E, Diez-Ewald M, Rivero F, Fernandez V, Raleigh X, Arocha-Piñango CL y grupo FRICVE.** Prevalencia de obesidad e hiperinsulinemia en una población aparentemente sana de Maracaibo, Venezuela y su relación con las concentraciones de lípidos y lipoproteínas del suero. *Invest Clin* 2003; 44: 5-19.
  19. **Abe N, Honda S, Jahng D.** Evaluation of waist circumference cut-off values as a marker for fatty liver among Japanese workers. *Saf Health Work* 2012; 3: 287-293.
  20. **Hoening MR, Cowin G, Buckley R, McHenry C, Coulthard A.** Liver fat percent is associated with metabolic risk factors and the metabolic syndrome in high-risk vascular cohorte. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7:50 doi:10.1186/1743-7075-7-50.
  21. **Sinn DH, Gwak GY, Park HN, Kim JE, Min YW, Kim KM, Kim YJ, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC.** Ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:561-567.
  22. **Karnikowski M, Cordova C, de Oliveira RJ, de Oliveira-Karnikowski MG, de Toledo-Nobrega O.** Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo Med J* 2007; 125: 333-337.
  23. **Soresi M, Noto D, Cefalu AB, Martini S, Vigna GB, Fonda M, Manzato E, Cattin L, Fellin R, Aversa MR, Notarbartolo A.** Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in Italy: results from a multicentric study of the Italian Arteriosclerosis society. *Acta Diabetol* 2013; 50 (2): 241-249.
  24. **Rijkkelijkhuizen JM, Doesburg T, Girman CJ, Mari A, Rhodes T, Gastaldelli A, Nipels G, Dekker JM.** Hepatic fat is not associated with beta cell function or postprandial free fatty acid response. *Metabolism* 2009; 58: 196-203.
  25. **Goldberg IJ, Ginsberg HN.** Ins and outs modulating hepatic triglyceride and development of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1343-1346.
  26. **Taskinen MR, Adiels M, Westeracka J, Soderlund S, Kahri J, Lundbom N, Lundbom J, Hakkarainen A, Olofsson SO, Orho-Melander M, Borén J.** Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 2144-2150.
  27. **Scatarige JC, Scott WW, Donovan PJ, Siegelman SS, Sanders RC.** Fatty infiltration of the liver: ultrasonographic and computed tomographic correlation. *J Ultrasound Med* 1984; 3: 9-14.
  28. **Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallji S, Younossi Y, Lam B, Srishord M.** Non alcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91:319-327.
  29. **Lazo M, Hemaiez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, Koteish A, Brancati FL, Clark JM.** Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1984. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 38-45.
  30. **Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azien S, Zanella MT, Ferreira SR.** Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res* 2003; 11:1488-1494.
  31. **Kim SK, Kim HJ, Hur KY, Choi SH, Ahn ChW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB, Cha BS.** Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nut* 2004; 79:593-599.
  32. **De Lucia Rolfe E, Sleight A, Finucane FM, Braje S, Stolk RP, Cooper C, Sharp SJ, Wareham NJ, Ong KK.** Ultrasound measurements of visceral and subcutaneous abdominal thickness to predict abdominal adiposity among older men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:625-631.
  - 33.

- Berker D, Koparal S, Isik S, Pasaoglu L, Aydin Y, Erol K, Delibasi T, Guler S. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16:99-105.
34. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJG, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 788-793.
35. Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients* 2013; 5: 2019-2027.
36. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance-causative or correlative? *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl 1): S71-77.
37. Wagenknecht LE, Langefeld CD, Scherzinger AL, Norris JM, Haffner SM, Saad ME, Bergman RN. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes* 2003; 52: 2490-2496.
38. Campos G, Fernández V, Fernández E, Molero E, Morales LM, Raleigh X, Connell L, Ryder E. Association of free fatty acids with the insulin-resistant state but not with central obesity in individuals from Venezuela. *Invest Clin* 2010; 51: 115-126.
39. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, Okunade A, Klein S. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:15430-15435.
40. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, Hsu Ir, Chiu JD, Kabir M, Hucking K, Ader M. Why visceral fat is bad: mechanism of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 (Sup 1): 16S-19S.
41. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444(7121): 881-887.
42. Wicklow BA, Wittmeier KDM, MacIntosh AC, Sellers EAC, Ryner L, Serrai H, Dean HJ, McGavock M. Metabolic consequences of hepatic steatosis in overweight and obese adolescents. *Diabetes Care* 2012; 35: 905-910.
43. Lee J, Chung DS, Kang JH, Yu BY. Comparison of visceral fat and liver fat as risk factors of metabolic syndrome. *J Korean Med Sci* 2012; 27:184-189.