



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD IZTAPALAPA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
POSGRADO EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

**“DETERMINACIÓN DEL PERFIL INFLAMATORIO DEL TEJIDO ADIPOSEO  
VISCERAL Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD HEPÁTICA  
ESTEATÓSICA ASOCIADA A LA DISFUNCIÓN METABÓLICA”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
**MAESTRO EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL**

PRESENTA

**B. E. RAMÓN ARTURO BELMONT HERNÁNDEZ**

MATRÍCULA: 2233803866

CORREO: belher\_2094ra@hotmail.com

COMITÉ TUTORAL:

CO-DIRECTORA: DRA. NATALIA NUÑO LÁMBARRI

CO-DIRECTORA: DRA. MINA KONIGSBERG FAINSTEIN

ASESORA: DRA. MAYRA DOMÍNGUEZ PÉREZ

JURADO:

PRESIDENTA: DRA. LETICIA BUCIO ORTIZ

VOCAL: DRA. KARINA MARTINEZ FLORES

VOCAL: DRA. ADRIANA ALARCON AGUILAR

SECRETARIA: DRA. MAYRA DOMINGUEZ PEREZ

Iztapalapa, Ciudad de México a 5 de diciembre de 2025

**“El Programa de Maestría en Biología Experimental de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT, registro 001481, en el Nivel Consolidado, y cuenta con apoyo del mismo Consejo, clave DAFCYT-2003IMPTNNN0020”.**

**Durante el transcurso de la Maestría en Biología Experimental, en la UAM Iztapalapa, conté con una beca CONACYT cuyo número de registro fue 4014336.**

## Índice

Resumen.....	1
Summary.....	3
1. Introducción.....	4
1.1. Obesidad y síndrome metabólico.....	4
1.2. Tejido adiposo visceral y mediadores inflamatorios.....	6
1.3. MASLD: definición, progresión y diagnóstico.....	7
1.4. Mecanismos moleculares de la inflamación.....	9
1.5. Citocinas y su papel en la inflamación y el metabolismo.....	10
1.5.1. IL-32.....	11
1.5.2. FGF21.....	12
1.5.3. YKL-40.....	13
2. Pregunta de investigación.....	14
3. Hipótesis.....	14
4. Objetivo general.....	15
5. Objetivos particulares.....	15
6. Metodología.....	15
6.1. Diseño del estudio y población.....	15
6.2. Obtención de las muestras.....	18
6.3. Procesamiento de las muestras.....	18
6.3.1. Técnica histológica.....	18
6.3.2. Tinción con hematoxilina-eosina (H&E) .....	19
6.3.3. Tinción tricrómica de Masson.....	19
6.4. Determinación de concentraciones séricas de citocinas.....	20
6.5. Análisis estadísticos.....	20
7. Resultados.....	21
7.1. Datos antropométricos.....	21
7.2. Evaluación histológica de la arquitectura hepática en controles vs. MASLD.....	21

7.3. Diferencias en parámetros de química sanguínea entre los grupos estudiados.....	24
7.4. Cuantificación de citocinas séricas.....	25
7.5. Patrones de correlación entre citocinas y variables de química sanguínea.....	26
8. Discusión de resultados.....	29
9. Conclusión.....	37
10. Referencias bibliográficas.....	39
11. Anexos.....	55
Anexo A: Abreviaturas.....	55
Anexo B: Cuestionario AUDIT.....	59

## Índice de tablas y figuras

Tabla 1: Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	16
Tabla 2: Datos antropométricos.....	21
Tabla 3: Datos de química sanguínea.....	25
Tabla 4: Concentraciones séricas de citocinas.....	26
Figura 1: Agrupación de pacientes.....	17
Figura 2: Evaluación morfológica de biopsias hepáticas.....	23
Figura 3: Evaluación histológica de fibrosis.....	24
Figura 4: Comparación de los niveles de citocinas séricas.....	26
Figura 5: Matrices de correlación del grupo control.....	28
Figura 6: Matrices de correlación del grupo MASLD.....	29

## Resumen

La enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica (MASLD por sus siglas en inglés Metabolic dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease) constituye una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial y su fisiopatología involucra no solo la obesidad, sino también alteraciones metabólicas y genéticas. La cohorte de este estudio consta de pacientes MASLD sometidos a colecistectomía, comparados con controles, los cuales fueron pacientes sin esteatosis ni fibrosis avanzada. El objetivo de este proyecto fue evaluar la existencia de cambios en los parámetros clínicos, bioquímicos, histológicos y moleculares entre los grupos. Así como explorar el papel de algunas citocinas séricas como IL-32, YKL-40 y FGF21 en la progresión de la enfermedad.

Los resultados mostraron que, los grupos presentaron características antropométricas similares y ambos presentaron sobrepeso. No se encontraron diferencias estadísticas en los parámetros bioquímicos ni se detectaron diferencias significativas en los niveles séricos de IL-32, YKL-40 y FGF21 entre ambos grupos.

Sin embargo, los pacientes con MASLD presentaron alteraciones histológicas características de esteatosis macrovesicular y elevación significativa de ALT, confirmando la presencia de daño hepatocelular.

El análisis de correlación aportó información relevante: en controles, IL-32 se asoció positivamente con inflamación colestásica y daño hepatocelular subclínico, mientras que YKL-40 mostró relación positiva con IMC y AST. En pacientes con MASLD, YKL-40 se vinculó positivamente con dislipidemia, IL-32 se asoció positivamente con LDL y la relación AST/ALT, y FGF21 tuvo correlaciones positivas con triglicéridos y enzimas hepáticas y correlación negativa con los niveles de HDL. Estos patrones sugieren que, las citocinas evaluadas presentan relaciones diferenciadas con características metabólicas y hepáticas tanto en ambas condiciones, destacando su utilidad como posibles biomarcadores, aunque se requieren estudios funcionales y análisis de genes blanco para determinar si estas asociaciones implican un rol modulador para considerarlas biomarcadores potenciales.

En conclusión, nuestros resultados confirman que MASLD no depende exclusivamente de la obesidad, sino también de una respuesta inflamatoria. Además, las correlaciones positivas de IL-32, YKL-40 y FGF21 con parámetros clínicos y bioquímicos sugieren que estas citocinas desempeñan un papel relevante en la fisiopatología de la enfermedad, y constituyen una base sólida para su estudio como posibles reguladores funcionales de MASLD.

## Summary

Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD) is one of the leading causes of liver disease worldwide. Its pathophysiology involves obesity, metabolic alterations and genetic factors. This study compared MASLD patients who underwent cholecystectomy, with controls who showed neither steatosis nor advanced fibrosis. The project aimed to assess differences in clinical, biochemical, histological, and molecular parameters between the two groups, and to explore the role of selected serum cytokines (IL-32, YKL-40, and FGF21) in disease progression.

The results showed that both groups exhibited similar anthropometric characteristics and were classified as overweight. No statistical differences were found in biochemical parameters, and no differences were detected in serum levels of IL-32, YKL-40, or FGF21 between the groups. However, MASLD patients displayed histological alterations characteristic of macrovesicular steatosis and a significant elevation in ALT, confirming the presence of hepatocellular injury.

The correlation analysis provided relevant information: in controls, IL-32 was associated with cholestatic inflammation and subclinical hepatocellular injury, whereas YKL-40 was related to BMI and AST. In MASLD patients, YKL-40 was linked to dyslipidemia and an unfavorable lipid metabolism profile; IL-32 was associated with LDL and the AST/ALT ratio; and FGF21 showed trends toward correlations with triglycerides, HDL, and liver enzymes. Taken together, these patterns suggest that the evaluated cytokines exhibit differentiated relationships with metabolic and hepatic features in both controls and patients, although functional studies and analyses of downstream target genes are required to determine whether these associations reflect a modulatory role or indicate potential utility as biomarkers.

## **1. Introducción**

### **1.1. Obesidad y síndrome metabólico**

La obesidad es una condición caracterizada por un exceso de adiposidad, con una distribución y función del tejido graso que pueden ser normales o estar alteradas y cuyo origen es multifactorial (Rubino et al., 2025). Entre el principal determinante está el desequilibrio energético, que se refiere al aumento en la ingesta de calorías acompañado de un bajo gasto energético, favoreciendo un aumento en el almacenamiento de lípidos en los adipocitos. Este proceso conduce a la hipertrofia en los adipocitos, afectando el metabolismo de lípidos en estas células, dando como resultado una liberación de lípidos al torrente sanguíneo en donde viajan y se acumulan ectópicamente en otros órganos (Al-Mansoori et al., 2022). En el hígado, el almacenamiento ectópico de lípidos está estrechamente relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina y con una respuesta inflamatoria hepática (Patel et al., 2022). Por ello, la comunicación entre el tejido adiposo visceral y el tejido hepático desempeña un papel central en la progresión de estos desajustes metabólicos.

La obesidad representa una de las principales problemáticas de salud pública en México y a nivel mundial. En población adulta, más del 75 % presenta sobrepeso u obesidad, y las personas entre 40 y 60 años, la obesidad abdominal afecta hasta el 85 %. Además, entre 2000 y 2018, la prevalencia de obesidad en adultos aumentó un 42.2 %, mientras que la obesidad mórbida (grado III) casi se duplicó (+96.5 %) (Basto-Abreu et al., 2021; Pineda et al., 2021). En niños y adolescentes, las tasas también son alarmantes: el 37 % de los menores de 5 años tiene sobrepeso u obesidad, los escolares alcanzan hasta un 37.3 %, y los adolescentes llegan al 41.1%. Este fenómeno tiene consecuencias profundas: en 2021, el índice de masa corporal elevado (H-BMI) fue responsable de más de 118 000 muertes en México, lo que representó el 10.6 % del total de fallecimientos. Asimismo, provocó más de 4.2 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs), consolidándose como uno de los principales factores de carga de enfermedad en el país (Arreola-Ornelas et al., 2024).

La obesidad también tiene un efecto indirecto sobre las enfermedades cardiovasculares, particularmente la cardiopatía coronaria, a través de factores metabólicos intermedios. Se estima que la hipertensión y la DM2 explican aproximadamente el 55 % del impacto total de la obesidad en la enfermedad cardiovascular (Gill et al., 2021). En términos de salud, la obesidad no solo contribuye directamente a un mayor riesgo de mortalidad y enfermedades crónicas como DM2, hipertensión, cardiopatía isquémica y accidentes vasculares (entre las principales causas de muerte en México), sino que también actúa como un factor que favorece su desarrollo y progresión de estas condiciones (Pérez Noriega et al., 2006).

El síndrome metabólico (MetS, por sus siglas en inglés Metabolic Syndrome) puede entenderse como una agrupación de disfunciones metabólicas que incluyen resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, obesidad central e hipertensión. Su patogénesis implica factores genéticos como adquiridos y se asocia significativamente con un mayor riesgo de desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares (Fahed et al., 2022).

El MetS constituye un problema de salud pública de gran magnitud en México. En la última década su prevalencia en adultos se ha estimado entre 44 % y 60 %, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados. Además, se ha observado un incremento sostenido desde 2006 hasta 2016 y solo una ligera reducción en 2018. Se estima que 36.5 millones de adultos mexicanos presentan MetS, y aproximadamente dos millones tienen alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (DMT2) y en la próxima década, 2.5 millones de padecerá una enfermedad cardiovascular (Ortiz-Rodríguez et al., 2022; Rojas-Martínez et al., 2021). Factores como el sobrepeso, la obesidad abdominal, y los estilos de vida sedentarios se han identificado como determinantes clave del desarrollo de MetS.

Entre sus componentes más frecuentes, destacan la obesidad abdominal, la hipoalfalipoproteinemia y la hipertensión, afectando predominantemente a mujeres (Macías et al., 2021).

## **1.2. Tejido adiposo visceral y mediadores inflamatorios**

Inicialmente el tejido adiposo visceral (VAT, por sus siglas en inglés Visceral Adipose Tissue) era considerado como un reservorio energético, sin embargo, hoy se reconoce como uno de los órganos endocrinos más grandes del cuerpo y como un tejido activo en procesos de señalización celular más allá de su función de almacenamiento energético. El VAT alberga una densa red de células inmunes residentes —como macrófagos, linfocitos T y B, células dendríticas, NK, eosinófilos, mastocitos e ILC2— que en condiciones fisiológicas mantienen la homeostasis metabólica mediante la secreción controlada de citocinas antiinflamatorias y la promoción del fenotipo M2 de los macrófagos (Kolb, 2022; Medina-Urrutia et al., 2024).

En condiciones de obesidad, este tejido experimenta inflamación estéril, desencadenada por estrés metabólico, hipoxia y muerte adipocitaria. Estos procesos generan moléculas señalizadoras conocidas como DAMPs (damage-associated molecular patterns), que activan respuestas inmunes locales y sistémicas (Kolb, 2022). Durante la expansión del TAV en la obesidad, la hipoxia y muerte celular favorecen la infiltración de macrófagos y otras células inflamatorias adoptando un fenotipo proinflamatorio (Galic et al., 2010). Estas células forman estructuras características denominadas crown-like structures (CLS) alrededor de los adipocitos necróticos y liberan citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1 e IL-1 $\beta$ , generando un microambiente inflamatorio que impulsa la resistencia a la insulina y la disfunción metabólica (Alexaki, 2024; Klein & Varga, 2018; Revelo et al., 2014). En contraste, las ILC2 contribuyen al mantenimiento del metabolismo saludable y a la preservación de la homeostasis al inducir eosinófilos y macrófagos M2 mediante la secreción de IL-5 e IL-13 y la liberación de péptidos metionina-enkefalina que favorecen la termogénesis (Englebort et al., 2024).

Además de los cambios en la infiltración de macrófagos y linfocitos, las adipocinas también juegan un papel clave en la función del VAT. Adipocinas como la leptina, la visfatina y la resistina tienen efectos proinflamatorios, mientras que la adiponectina tiene propiedades antiinflamatorias y su producción se encuentra disminuida en la obesidad. Esta desregulación contribuye al estado inflamatorio crónico en el tejido adiposo. Asimismo, esta inflamación no se limita a este órgano, sino que tiene efectos sistémicos, contribuyendo a la patogénesis de enfermedades cardiovasculares, autoinmunes y metabólicas como la MASLD (Izaola, 2015; Vega-Robledo & Rico-Rosillo, 2019).

### **1.3. MASLD: definición, progresión y diagnóstico**

En 2023 se propuso el cambio de nomenclatura de NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) a MASLD, con el fin de resaltar la fuerte asociación de esta enfermedad con la disfunción metabólica y diferenciarla de otros tipos de hepatopatías. MASLD se define por la acumulación de lípidos (esteatosis) en más del 5% de los hepatocitos, y la presencia de al menos un componente del MetS (Hagström et al., 2024). De hecho, se sabe que el 80% de las personas que padecen MASLD tiene sobrepeso u obesidad, 72% tiene niveles altos de triglicéridos y colesterol y el 44% de padecer DM2 (Younossi et al., 2016). Por otro lado, también se ha observado que los niveles de VLDL (Very Low Density Lipoproteins) se encuentran aumentados (25.71%) y los niveles de HDL (High Density Lipoproteins) se encuentran disminuidos (62.8%) en pacientes con MASLD (Mahaling et al., 2013). A nivel mundial se estima que MASLD tiene una prevalencia del 29% y en México esta prevalencia podría ser de más del 60% (Ye et al., 2020). La enfermedad de MASLD puede progresar a esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica (MASH por sus siglas en inglés Metabolic-associated steatohepatitis), esta última se caracteriza por presentar infiltrado inflamatorio y balonamiento de hepatocitos (Kleiner, 2017); y en algunos casos la MASLD puede evolucionar a fibrosis, cirrosis y posteriormente a carcinoma hepatocelular (Guo et al., 2022).

Para diagnosticar MASLD, se deben hacer varias pruebas, como la evaluación clínica para descartar otras causas de daño hepático y pruebas bioquímicas de sangre. Sin embargo, estas pruebas bioquímicas tienen sus limitaciones, cerca del 80% de los pacientes con MASLD muestran niveles de función hepática normales y algunos parámetros como la bilirrubina y la albúmina aumentan solo hasta las etapas avanzadas de la enfermedad. Además, ninguno de los parámetros por sí solos es específico para establecer un diagnóstico positivo de MASLD (Fierbinteanu-Braticevici, 2010).

Otra herramienta para el diagnóstico de MASLD es a través de una biopsia hepática que permite una valoración histológica utilizando la puntuación de Kleiner, también llamada puntuación NAS (NAFLD Activity Score), la cual evalúa el grado de esteatosis, inflamación y el balonamiento de los hepatocitos. Aunque este método es considerado el “estándar de oro” para diagnosticar de forma precisa la enfermedad, su uso es limitado debido a su carácter invasivos y al riesgo de complicaciones posteriores a la biopsia como dolor y sangrado (Chi et al., 2017).

Recientemente se han desarrollado diversas herramientas no invasivas para el diagnóstico y estratificación de MASLD. Entre las pruebas séricas más utilizadas se encuentran los índices basados en parámetros clínicos y bioquímicos, como el NAFLD Fibrosis Score (NFS), el FIB-4 y el APRI, los cuales combinan variables como edad, índice de masa corporal (IMC), niveles de transaminasas y plaquetas para estimar la probabilidad de fibrosis hepática avanzada. Estas herramientas permiten descartar fibrosis significativa en atención primaria, aunque su rendimiento puede variar según la población evaluada (Bahirwani & Griffin, 2022).

En cuanto a los métodos de imagen, la elastografía es una de las principales formas para estudiar el hígado; esta permite estimar la rigidez tisular mediante la medición de la propagación de ondas mecánicas en el tejido, permitiendo detectar fibrosis temprana, así como monitorear progresión o regresión de la enfermedad (Ferraioli & Roccarina, 2022). De esta técnica se derivan la elastografía acústica de transmisión, la elastografía por resonancia magnética y la elastografía transitoria (FibroScan®); esta última se ha convertido en una de las técnicas más empleadas,

ya que mide la rigidez hepática como un marcador indirecto de fibrosis. Además, permite cuantificar el contenido graso hepático mediante el parámetro CAP (Controlled Attenuation Parameter) (Sanyal et al., 2023). Otra técnica relevante es la elastografía por resonancia magnética (MRE), considerada más precisa que la elastografía transitoria para detectar fibrosis en estadios iniciales y avanzados, aunque su costo y disponibilidad son limitantes (Pepin et al., 2022). Sin embargo, la interpretación de las elastografías puede verse afectada por la presencia de inflamación aguda, edema, congestión hepática, grado de esteatosis e incluso la posición del mismo paciente durante el estudio; es por esto que los artículos enfatizan la necesidad de estandarización en protocolos y puntos de corte, así como de interpretación integrada con datos clínicos y bioquímicos (Kennedy et al., 2018).

#### **1.4. Mecanismos moleculares de la inflamación**

La secreción de adipocinas del VAT, así como la acumulación de lípidos en el hígado, fomentan la inflamación a través de las vías de señalización del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), que también son activadas por los ácidos grasos libres y contribuyen a la resistencia a la insulina (Milić et al., 2014).

Se sabe que NF- $\kappa$ B es un regulador clave de la respuesta inflamatoria en el hígado y su activación puede promover la acumulación de triglicéridos y la infiltración de células inmunitarias, lo que agrava la inflamación hepática y favorece la progresión de enfermedades como la esteatosis hepática y la cirrosis. En condiciones normales, NF- $\kappa$ B permanece inactivo en el citoplasma, unido a proteínas inhibitoras de la familia I $\kappa$ B (Inhibidoras de  $\kappa$ B). Sin embargo, cuando hay inflamación, se desencadena una cascada de señalización que involucra la fosforilación y degradación de las proteínas I $\kappa$ B, lo que permite que NF- $\kappa$ B se libere y se transloque al núcleo celular. Una vez en el núcleo, NF- $\kappa$ B actúa como un factor de transcripción que promueve la expresión de genes relacionados con la inflamación (Nowak & Relja, 2020).

En un estudio reciente se identificaron distintas vías biológicas diferenciadas según la etapa de la enfermedad. En la comparación entre hígados sanos y MASH, se destacaron procesos relacionados con la transducción de señales, respuesta inmune y anti-apoptosis. Mientras que entre hígados sanos y MASLD simple, predominaron la comunicación celular, transducción de señales y respuesta inmune. Finalmente, en la transición de MASLD a MASH, las vías más representativas fueron las de metabolismo y energía (Gh & Arabfard, 2020).

### **1.5. Citocinas y su papel en la inflamación y el metabolismo**

Las citocinas son moléculas de señalización (proteínas pequeñas) que median la comunicación entre células, especialmente en el sistema inmune. Son producidas por muchas células, no solo por células inmunes como macrófagos, linfocitos T y B, células dendríticas, sino también por células no inmunes como fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales, etc. Estas actúan uniéndose a receptores específicos, lo que desencadena cascadas de señalización intracelular (como NF- $\kappa$ B, JAK-STAT, MAP kinasa, etc.) que modulan aspectos como proliferación celular, apoptosis, producción de otras citocinas, quimiocinas, entre otros (Harvanová et al., 2023; Kany et al., 2019).

Funcionalmente las citocinas se pueden clasificar en citocinas pro-inflamatorias, que pueden intensificar la respuesta inmune ante infecciones o daño en tejidos, en citocinas anti-inflamatorias, también llamadas reguladoras, las cuales, como su nombre indica, ayudan a controlar, modular o limitar la inflamación durante la resolución del daño o infección; además, hay citocinas pleiotrópicas que pueden tener efectos pro o anti-inflamatorios dependiendo del contexto o estado del microambiente y las células involucradas (Borowczak et al., 2022; Kany et al., 2019; Ohsuzu, 2004).

Aunque una de las principales funciones de las citocinas es iniciar las respuestas inmunitarias, su papel en la regulación de la homeostasis energética y su

implicación en la etiología de las enfermedades metabólicas no han sido claramente establecidos (Catalán et al., 2016).

La inflamación subclínica es uno de los mecanismos clave durante la resistencia a la insulina y otros componentes del síndrome metabólico. El papel fundamental en el desarrollo del estado proinflamatorio crónico de bajo grado ahora se atribuye también al tejido adiposo y sus factores endocrinos. Este estado se caracteriza por niveles circulantes elevados de proteínas de fase aguda, citocinas proinflamatorias como IL-32 y YKL40/CHI3L1 (Mraz et al., 2011), además de citocinas como FGF21 que tienen efecto anti-inflamatorio y protector (Fisher & Maratos-Flier, 2016).

### **1.5.1. IL-32**

La IL-32 se ha identificado como una citocina con funciones importantes en la amplificación de las reacciones inflamatorias, así como en la remodelación de la matriz extracelular en el VAT, lo que contribuye al desarrollo de diversas comorbilidades. De igual forma, la expresión de IL-32 aumenta en adipocitos viscerales sometidos a estímulos inflamatorios y es detectable en la circulación sistémica. Esta citocina también se encuentra sobreexpresada en MASLD donde se asocia con la presencia y gravedad de la esteatosis (Catalán et al., 2016; Joosten et al., 2013; Netea et al., 2005). La expresión de IL-32 es mayor en VAT y en la grasa subcutánea de individuos obesos y en monocitos expuestos a medios acondicionados con adipocitos obtenidos de individuos obesos en comparación con voluntarios delgados (Damen et al., 2020). Por ello, se ha sugerido que la IL-32 puede desempeñar un papel importante en la patogenia de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad.

En un análisis de expresión génica de muestras de biopsias hepáticas de pacientes sometidos a cirugía bariátrica en comparación con muestras de pacientes sin obesidad que habían recibido una colecistectomía, se encontró que la IL-32 estaba significativamente más elevada en el hígado de pacientes con MASLD, especialmente en aquellos con MASH. Además, la IL-32 mostró una fuerte

correlación con otros marcadores inflamatorios como CXCL9 y CXCL10, sugiriendo su participación en la inflamación hepática. También se observó que los niveles de IL-32 estaban asociados con parámetros clínicos como el IMC, el puntaje de NAS (Dali-Youcef et al., 2019).

Se ha visto que la producción de IL-32 es estimulada por TNF- $\alpha$  y tiene efectos proinflamatorios al activar las vías de activación de NF- $\kappa$ B y, a su vez, en una retroalimentación positiva, la activación de más TNF- $\alpha$  (Hong et al., 2017; Kim et al., 2005) (J. T. Hong et al., 2017; S.-H. Kim et al., 2005). La regulación positiva entre TNF- $\alpha$  e IL-32 puede llevar a una inflamación de bajo grado en tejidos como el hígado (Catalán et al., 2016). También se ha reportado que la presencia de IL-32 puede afectar el flujo de colesterol y la acumulación de lípidos intracelulares al disminuir la expresión de PPAR $\gamma$ , ABCA1 y LXR $\alpha$  a nivel de ARNm y de proteína (Z. Xu et al., 2017). Por el contrario, la disminución de IL-32 en organoides primarios de hígado reduce la concentración intracelular de triglicéridos al disminuir la síntesis de éstos (Sasidharan et al., 2024).

### **1.5.2. FGF21**

Otra proteína de interés es el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21). Esta citocina se produce mayormente en el tejido adiposo, aunque también se produce en el hígado. En el contexto de MASLD/MASH, los niveles circulantes de FGF21 se encuentran elevados, lo que sugiere que podría desempeñar un papel protector frente al daño hepático inducido por la acumulación de lípidos y la inflamación. Sin embargo, esta sobreexpresión en individuos con obesidad, DM2 y enfermedad hepática sugiere la existencia de una posible resistencia a FGF21, similar a la resistencia a la insulina o la leptina. Esta resistencia podría explicar por qué, a pesar de sus efectos benéficos, FGF21 no logra contrarrestar completamente la progresión de la enfermedad en dichos pacientes (Jensen-Cody & Potthoff, 2021).

El FGF21 es un factor inducible por el estado alimenticio en el tejido adiposo que regula la actividad de PPAR $\gamma$ , el cual es un regulador transcripcional maestro de la

adipogénesis (Dutchak et al., 2012). Además, se ha observado que el FGF21 activa a PPAR $\alpha$  a través de la vía de ERK 1/2, lo que a su vez regula la expresión de genes implicados en la oxidación de ácidos grasos y la cetogénesis durante el ayuno. De igual manera, la activación de PPAR $\alpha$  puede inducir la expresión de FGF21 en el hígado, sugiriendo una relación reguladora entre ambos (Fisher et al., 2011).

Se ha analizado la relación entre FGF21 y MASLD en particular en su forma más severa de MASH. A través de un enfoque transversal con pacientes con obesidad y DM2, se encontró que los niveles plasmáticos de FGF21 son más elevados en aquellos con MASH en comparación con quienes solo tienen esteatosis o no presentan acumulación de grasa en el hígado. Sin embargo, estos niveles no se asocian con la cantidad de grasa hepática en sí, sino con el grado de inflamación y fibrosis en el hígado, esto sugiere que FGF21 puede ser un biomarcador útil para identificar pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad hepática (Barb et al., 2019).

### **1.5.3. YKL-40**

Al igual que con la IL-32 y el FGF21, se ha asociado a un incremento en la concentración de los niveles circulantes de la YKL-40 (también llamada proteína 1 parecida a la quitinasa 3 o CHI3L1) derivados del VAT, se ha asociado a un incremento en la concentración de los niveles circulantes en la obesidad y en la resistencia a la insulina. (Catalán, Gómez-Ambrosi, Rodríguez, Ramírez, Silva, et al., 2011). Se ha reportado que la circunferencia de la cintura se asocia positivamente con los niveles de la YKL-40 en el suero en la población general y la pérdida de peso inducida por la dieta reduce sus concentraciones (Catalán, Gómez-Ambrosi, Rodríguez, Ramírez, Rotellar, et al., 2011).

En experimentos in vitro se demostró que la YKL-40 activa directamente las células estrelladas hepáticas a través del receptor IL13R $\alpha$ 2, lo que lleva a un aumento en la expresión de genes pro-fibróticos como ACTA2, COL1A1, TIMP-1 y TIMP-2. Además, la estimulación de macrófagos con la YKL-40 promueve la liberación de

factores como el TGF- $\beta$  y CTGF, que a su vez activan a estas células (Kim et al., 2023). De igual manera, se ha demostrado que la disminución de la YKL-40 disminuye la expresión de SREBF1, disminuyendo así la lipogénesis tanto en ratones como en cultivos celulares de hepatocitos, por lo que la YKL-40 podría jugar un papel en el metabolismo de lípidos en el hígado (Lee et al., 2019).

A pesar de la evidencia que vincula la obesidad con la inflamación crónica de bajo grado y su impacto en la progresión de MASLD, aún no se ha determinado con precisión cómo es que el grado de inflamación del VAT influye en los cambios moleculares del hígado en esta enfermedad. Se han identificado diversas citocinas proinflamatorias derivadas del VAT como mediadores clave en la comunicación entre estos tejidos, sin embargo, la relación específica entre la presencia de estas citocinas y MASLD aún no se ha dilucidado por completo. Por eso, buscar diferencias a nivel sanguíneo entre estas citocinas y los datos de química sanguínea podría permitir la identificación de biomarcadores tempranos que faciliten el diagnóstico y pronóstico de MASLD, así como el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a modular la inflamación en etapas tempranas de la enfermedad.

## **2. Pregunta de investigación**

¿Cuál es el perfil inflamatorio del VAT y su comunicación con el hígado mediada por citocinas en pacientes con y sin MASLD, y puede este perfil servir como marcador diagnóstico y pronóstico de la progresión de esta enfermedad?

## **3. Hipótesis**

Si el perfil inflamatorio del VAT y su comunicación con el hígado, mediada por citocinas en pacientes con MASLD, difiere del observado en individuos sin esta afección, entonces estas citocinas podrían desempeñar un papel clave en la progresión de MASLD, permitiendo su uso como marcadores diagnósticos y pronósticos más precisos para la enfermedad.

#### **4. Objetivo general**

Caracterizar el perfil inflamatorio del VAT y su relación con MASLD, mediante el análisis de citocinas inflamatorias a nivel sérico, con el propósito de identificar posibles biomarcadores diagnósticos y pronósticos.

#### **5. Objetivos particulares**

- Determinar las concentraciones séricas de IL-32, FGF21 y YKL-40 en pacientes con y sin MASLD, con el propósito de evaluar su potencial como biomarcadores inflamatorios asociados a la enfermedad.
- Comparar los cambios histológicos entre los tejidos de los pacientes con y sin MASLD para determinar el impacto a nivel estructural de la enfermedad
- Analizar las posibles relaciones de las citocinas evaluadas con los parámetros bioquímicos de los pacientes con y sin MASLD

#### **6. Metodología**

##### **6.1. Diseño del estudio y población**

El presente es un estudio observacional, transversal, prolectivo y comparativo entre casos y controles. Los pacientes se reclutaron en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" y se contó con la participación de pacientes programados para colecistectomía electiva programada debido a un diagnóstico previo de colelitiasis.

Antes de su procedimiento quirúrgico, los pacientes fueron invitados e informados verbalmente sobre los objetivos del estudio, los procedimientos involucrados y los riesgos mínimos asociados. Posteriormente, los participantes firmaron un consentimiento informado por escrito donde se les explicó en qué consistiría su participación. La cual consistió en la obtención de una biopsia hepática y de TAV de aproximadamente 1cc cada una y una muestra sanguínea de aproximadamente 10 mL totales.

Posteriormente, se aplicó el cuestionario el cuestionario AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) para evaluar el consumo de alcohol de los participantes con el fin de descartar que la acumulación de grasa en el hígado estuviera relacionada con el consumo excesivo de alcohol. De esta manera, se garantizó que los pacientes diagnosticados con MASLD tenían una afectación de origen metabólico y no cumplían con los criterios de enfermedad hepática asociada al alcohol (ALD). Así mismo, se reclutaron únicamente pacientes que no estuvieran bajo tratamiento farmacológico que pudiera modificar el contenido de lípidos en el hígado. Los pacientes se agruparon en controles o MASLD de acuerdo al puntaje NAS obtenido al evaluarlos al microscopio y después de que un patólogo independiente corroboró el diagnóstico; Se consideraron como controles aquellos que tuvieron un puntaje de 2 o menos, mientras que los pacientes con MASLD fueron aquellos con un puntaje de 3 o 4.

Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación empleados en este estudio se muestran en la Tabla 1.

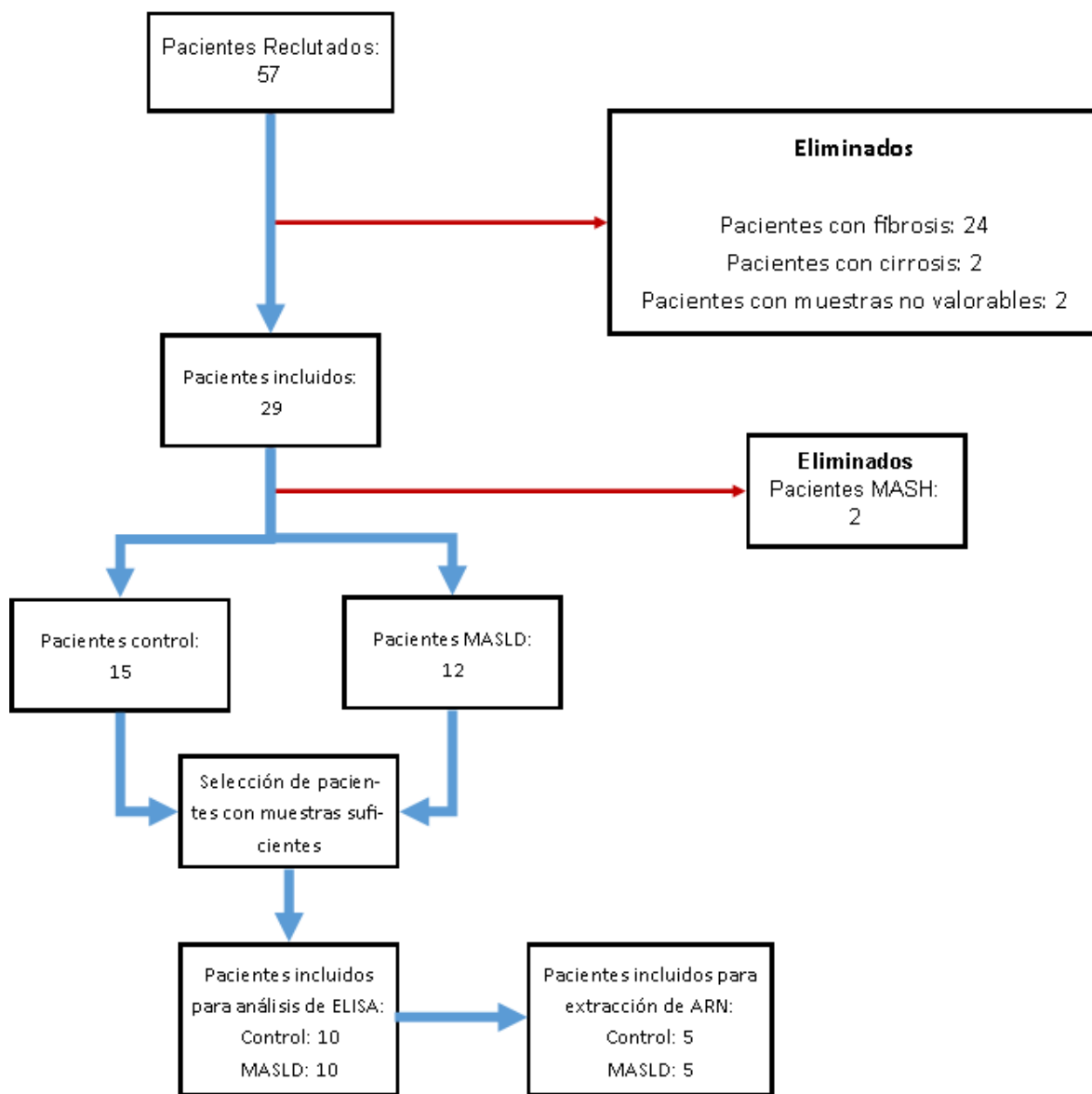
**Tabla 1.** Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
+18 años	Tratamiento farmacológico que altere o modifique el contenido de grasa hepática	Deseo de retirar su consentimiento posterior a la cirugía
Firma de consentimiento informado	Presencia de ascitis	Tejido insuficiente o no analizable
Colecistectomía electiva	Consumo elevado de alcohol (Hombres: 30g/día, Mujeres: 20g/día)	Progresión de la enfermedad a fibrosis o cirrosis
	No querer participar	
	Presencia de otras hepatopatías	

El tamaño de la muestra fue no probabilístico, sino por disponibilidad. Se reclutaron inicialmente 57 pacientes, de los cuales se excluyeron 28 por las siguientes razones: progresión de la enfermedad a fibrosis (n = 24), cirrosis (n = 2), MASH (n=2) o

imposibilidad de valorar sus muestras debido al tamaño insuficiente de la biopsia hepática obtenida (n = 2).

Posteriormente, se seleccionaron únicamente aquellos pacientes que contaban con una cantidad suficiente de muestra de hígado, TAV y suero para los análisis propuestos. De esta manera, la cuantificación de las citocinas se realizó con 20 pacientes: 10 controles y 10 pacientes MASLD, mientras que para la extracción de ARN se seleccionaron 5 controles y 5 pacientes MASLD. El resumen de la agrupación de pacientes se muestra en a figura 1.



**Figura 1. Agrupación de pacientes**

## **6.2. Obtención de las muestras**

Tras completar la colecistectomía, el cirujano procedió a tomar la biopsia hepática y de VAT de la región del epiplón. La muestra sanguínea se recolectó en tubos Vacutainer con EDTA. Las muestras fueron procesadas de la siguiente manera:

- La mitad de la biopsia hepática y de VAT se preservó en el reactivo ALLPROTEC. Las muestras se almacenaron a  $-70^{\circ}\text{C}$  para análisis posteriores.
- La otra mitad se fijó en paraformaldehído (PFA) al 4% para su inclusión en parafina y posterior análisis histológico mediante tinción con hematoxilina-eosina (H&E) y tricrómico de Masson.

La sangre de los pacientes se centrifugó a 2500 rpm durante 10 min. Se separó el plasma de los leucocitos y se almacenó a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento para cuantificación de citocinas por ELISA.

## **6.3. Procesamiento de las muestras**

### **6.3.1. Técnica histológica**

Las muestras se fijaron en PFA al 4% por 24 h; posteriormente fueron deshidratadas durante 2 h en cada una de las concentraciones crecientes de etanol: 70%, 80%, 96% y etanol puro. Las muestras fueron aclaradas usando xilol con 2 cambios del reactivo y una duración de 1 h cada uno. A continuación, se les dio un baño de parafina a  $58^{\circ}\text{C}$  con 2 cambios de 1 h cada uno. Por último, se vertieron en moldes y se dejaron solidificar. Se realizaron cortes de  $10\ \mu\text{m}$  de grosor con un micrótopo, se colocaron a baño maría ( $40\text{-}45^{\circ}\text{C}$ ) y se montaron en portaobjetos.

### **6.3.2. Tinción con hematoxilina-eosina (H&E)**

Los cortes se desparafinaron con xilol a 37°C usando 2 cambios de 5 min cada uno. Luego se rehidrataron con concentraciones decrecientes de etanol: 100% por 2 min, 96% por 2 min, 80% por 1 min, 70% por 1 min y agua destilada por 1 min. Los cubreobjetos se sumergieron en tinción de hematoxilina por 5 min y se lavaron con agua corriente durante 5 min. Después se sumergieron en la tinción de eosina durante 45 s y se deshidrataron nuevamente con concentraciones de etanol crecientes: 70%, 80%, 96% por 30 s cada uno y 100% durante 1 min. Finalmente, se montaron los cortes con resina y cubreobjetos. Los pasos de deshidratación, tinción y lavados se realizaron a temperatura ambiente.

Las muestras fueron evaluadas mediante microscopía de campo claro para clasificar a los pacientes en tres grupos: controles (sin MASLD/MASH), pacientes con MASLD y pacientes con MASH.

### **6.3.3. Tinción tricrómica de Masson**

Los cortes se desparafinaron con xilol a 37°C usando 2 cambios de 5 min cada uno. Luego se rehidrataron con concentraciones decrecientes de etanol: 100% por 2 min, 96% por 2 min, 80% por 1 min, 70% por 1 min y agua destilada por 1 min. Los portaobjetos se sumergieron en hematoxilina de Weigert durante 10 min y después se lavaron con agua corriente durante 5 min. Posteriormente se sumergieron en fucsina ácida durante 5 min y se lavaron con agua destilada durante 1 min. Luego, se sumergieron en una solución de fosfomolibdico-fosfotúngstico durante 10 min. Para detectar el colágeno se sumergieron en tinción de azul de anilina durante 10 min y se lavaron con una solución de ácido acético al 1% durante 1 min. Nuevamente se deshidrataron con concentraciones de etanol crecientes: 70%, 80%, 96% por 30 seg cada uno y 100% durante 1 min. Finalmente se montaron los cortes con resina y cubreobjetos. Los pasos de deshidratación, tinción y lavados se realizaron a temperatura ambiente.

#### **6.4. Determinación de concentraciones séricas de citocinas**

La concentración sérica de las citocinas se determinó por medio de kits de Ensayo de Inmunoadsorción Ligados a Enzimas (ELISA) siguiendo las indicaciones del fabricante. Los kits utilizados fueron los siguientes: Human YKL-40 (MyBioSource, San Diego, CA), con coeficientes de variación inter e intra ensayo de <6.6% y <7.6%, utilizando dos diluciones: 1:5 y 1:10 de acuerdo a las concentraciones séricas reportadas (Al-Saba et al., 2022; Cai et al., 2022; Qiu & Zhang, 2022; Vázquez-Del Mercado et al., 2023). Human FGF-21 (Thermo Scientific, Waltham, MA) diluyendo el suero 1:2, con coeficientes de variación inter e intra ensayo de <12% y <10% respectivamente; además de una dilución de 1:4 tomando en cuenta las concentraciones ya reportadas (Domouzoglou et al., 2023; Post et al., 2023; Xu et al., 2024). RayBio Human IL-32A (RayBiotech, Norcross, GA) con una dilución 1:2, con coeficientes de variación inter e intra ensayo de <12% y <10% respectivamente; además de una dilución 1:4 tomando en cuenta las concentraciones séricas ya reportadas (Fadaei et al., 2020; Krajewska et al., 2019; Rong et al., 2020). Las diluciones mencionadas se hicieron para asegurar que al menos una concentración de las citocinas se encontrara dentro de los valores detectables de los kits. Al igual que la curva patrón, las muestras de los pacientes se realizaron por duplicado para cada dilución para asegurar la reproducibilidad de los resultados.

#### **6.6 Análisis estadísticos**

Los datos bioquímicos y antropométricos de los grupos se analizaron utilizando el software NCSS 2023 v23.0.3 para Windows 10 (NCSS LLC, UT, EE. UU) y GraphPad Prism v10.4.0.621 para Windows 10 (GraphPad Software LLC, CA, EE. UU.). La prueba de normalidad usada fue la de Shapiro-Wilk para menos de 50 muestras. Como prueba paramétrica se utilizó T-Student para muestras independientes y como prueba no paramétrica se utilizó U de Mann-Whitney, según fuera necesario. Para las pruebas de correlación entre YKL-40, FGF21 e IL-32 con los datos antropométricos y bioquímicos se utilizó Spearman. Para este proyecto se

tomaron en cuenta aquellas correlaciones que fueron como mínimo moderadas, de acuerdo a los rangos de correlación establecidos en el “Manual de orientación del ensayo” del NIH y a otros autores (Markossian et al., 2004; Miot, 2018; Mukaka, 2012; Papageorgiou, 2022).

## 7. Resultados

### 7.1 Datos antropométricos

Los datos antropométricos por grupo se muestran en la tabla 2. Del total de pacientes analizados y agrupados en controles (n=10) y MASLD (n=10), el 90% (n=18) de la cohorte fueron mujeres y el 10% (n=2) fueron hombres. La edad promedio de la cohorte fue de 40.75 ( $\pm$ 11.83) años. El grupo control tuvo un IMC promedio de 26.37 ( $\pm$ 5.22) Kg/m<sup>2</sup> y el del grupo con MASLD fue de 28.34 ( $\pm$ 3.94), sin embargo, no hubo diferencia estadística entre ambos grupos ( $p=0.35$ ).

**Tabla 2. Datos antropométricos**

Parámetro	Controles, n=10, media, (DE)	MASLD, n=10, media, (DE)	Valor de p
Sexo, fem	100%	80%	0.15
Edad (Años)	42.1 (10.99)	39.4 (13.04)	0.62
Peso (Kg)	67.52 (13.78)	71.85 (10.5)	0.43
Talla (m)	1.59 (.06)	1.59 (.09)	0.85
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26.37 (5.22)	28.34 (3.94)	0.35

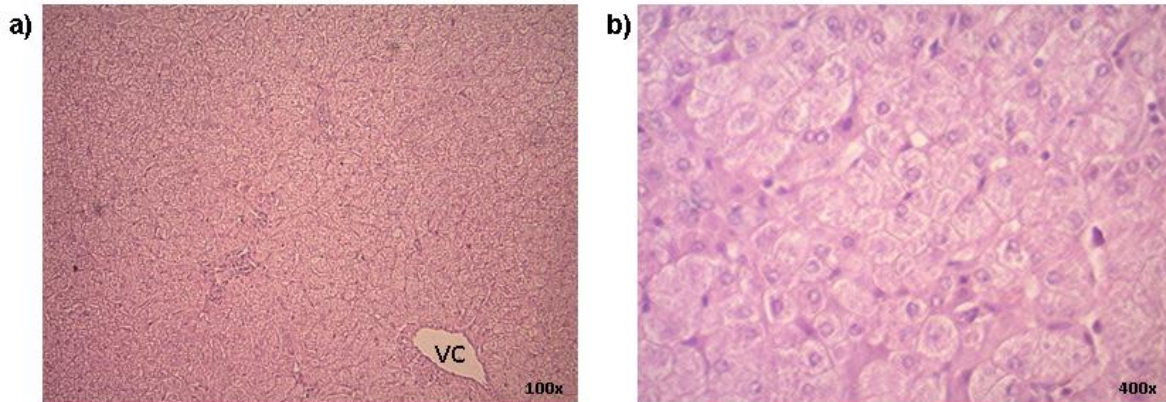
### 7.2 Evaluación histológica de la arquitectura hepática en controles vs MASLD

En la fig. 2, se muestran imágenes histológicas representativas con tinción de H&E de los pacientes control (incisos a y b) y pacientes con MASLD (incisos c y d), las cuales se tomaron para realizar el diagnóstico de los pacientes. En el inciso a) se observa una vena portal (VP) y una microarquitectura del tejido bastante

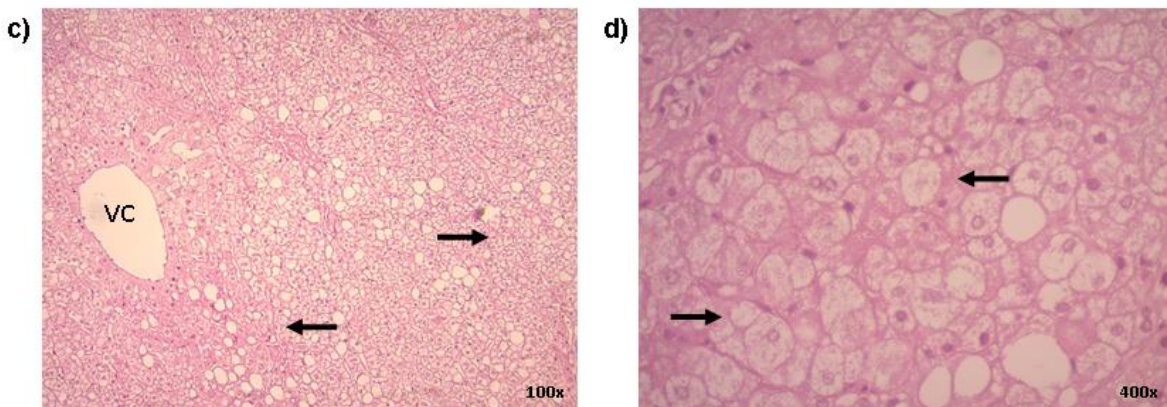
homogénea, con los hepatocitos formados en cordones y sin presencia de fibrosis ni infiltración leucocitaria en los 100 aumentos, mientras que en el inciso b) los hepatocitos se observan con forma y tamaño bastante homogéneos. En el inciso c) se aprecia una vena central (VC), presencia de macro y microvesículas de lípidos (flechas negras), además de que los hepatocitos no se ven ordenados en cordones, lo que indica cambios en la microarquitectura del hígado, por último, en el inciso d) se observan algunos hepatocitos balonados (flechas negras) con citoplasma más claro en comparación con los hepatocitos de los pacientes control.

Para la evaluación de la fibrosis se realizó una tinción Tricrómica de Masson, la cual se muestra en imágenes representativas de pacientes control (incisos a y b) y MASLD (incisos c y d). En la Figura 3. En el inciso a) se aprecia una vena portal con presencia de colágeno en su periferia al igual que en el inciso b) donde se observa una triada portal en 400 aumentos también con un poco de colágeno. En el inciso c) se muestra una fotografía con una franja grande de colágeno y sinusoides con colágeno en su interior. Por último, en el inciso d) se observan 2 cúmulos de fibras de colágeno donde se aprecian más fácilmente las sinusoides con colágeno en su interior.

## Control

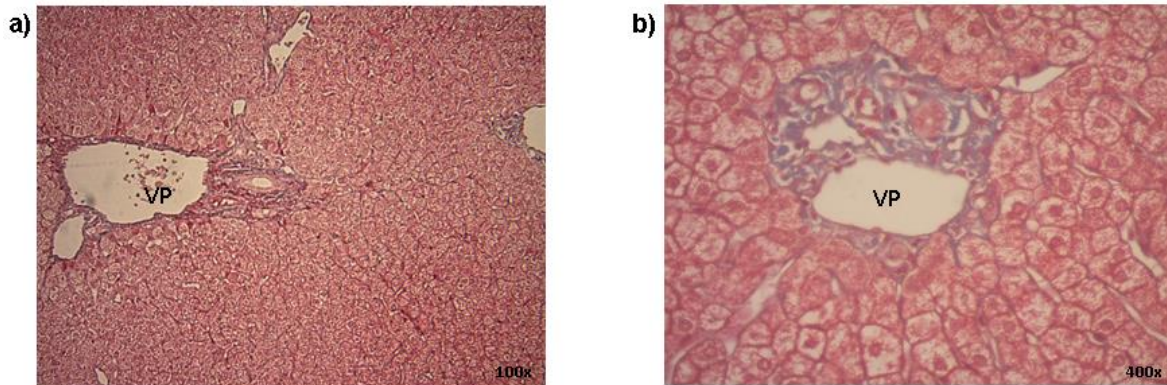


## MASLD

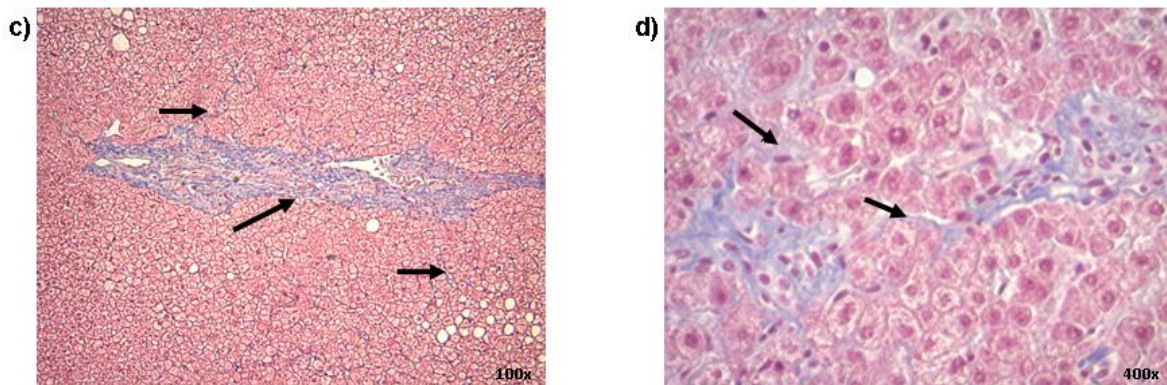


**Figura 2. Evaluación morfológica de biopsias hepáticas.** Se muestran fotos tomadas con microscopio de campo claro con tinción de H&E en el inciso a) se muestra una imagen de 100 aumentos con una vena central (VC), mientras que en b) se muestra una imagen de 400 aumentos. En c) se muestra una imagen de 100 aumentos con una vena central (VC) donde las flechas negras señalan diferentes agrupaciones de macro y microvesículas de lípidos, mientras que en d) se muestra una imagen de 400 aumentos donde las flechas señalan hepatocitos balonados.

## Control



## MASLD



**Figura 3. Evaluación histológica de fibrosis.** Se muestran fotos tomadas con un microscopio de campo claro de cortes con tinción de Tricrómica de Masson. En el inciso a) se muestra una imagen de 100 aumentos, de un paciente control donde se observa una vena portal. En b) se muestra una imagen de 400 aumentos, de un paciente control donde se observa una vena portal con un poco de colágeno alrededor de la triada portal. En c) se muestra una imagen de 100 aumentos donde las flechas señalan la presencia de colágeno en las sinusoides además de una sección amplia de colágeno. En d) se muestra una imagen de 400 aumentos, donde se observa unos cúmulos de colágeno además de sinusoides con colágeno señaladas con flechas negras.

### 7.3 Diferencias en parámetros de química sanguínea entre los grupos estudiados

Los pacientes con MASLD presentaron niveles de triglicéridos (TG) superiores al límite clínico normal (160 mg/dL), sin embargo, no fue estadísticamente diferente

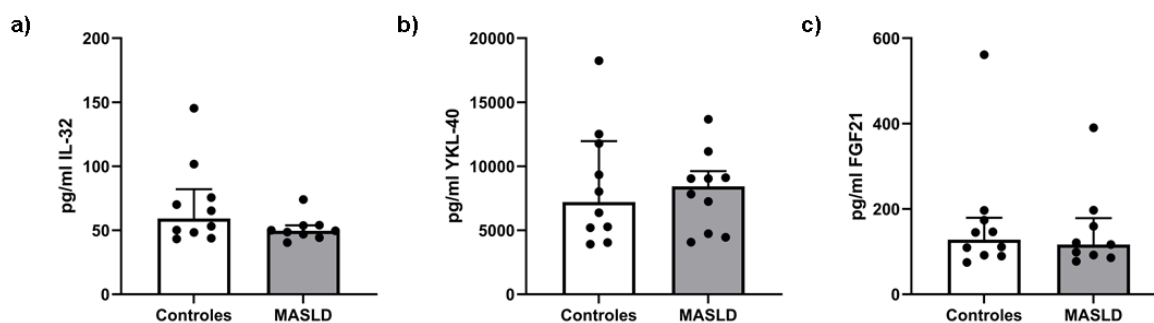
respecto a los pacientes control ( $146.43 \pm 43.56$  vs  $170.14 \pm 55.53$ ). En el caso de la ALT si hubo diferencias estadísticas ya que el grupo MASLD tuvo niveles elevados y fuera de rango clínico normal (0-35 U/L) en comparación con el grupo control ( $21.91 \pm 10.25$  vs  $44.85 \pm 26.95$ ). En contraste con ALT, las enzimas AST y GGT, aunque también mostraron diferencias estadísticas entre ambos grupos siendo más elevados los valores en el grupo MASLD, los valores promedio de ambos grupos se encontraron dentro del rango clínico normal (0-35 U/L para AST y 1-94 U/L para GGT). Los demás parámetros bioquímicos se encontraron dentro de los límites clínicos y no mostraron diferencias estadísticas entre ambos grupos (Tabla 3).

**Tabla 3. Datos de química sanguínea**

Parámetro	Controles, n=10, media, (DE)	MASLD, n=10, media, (DE)	Valor de p
Triglicéridos (mg/dL)	146.43 (43.56)	170.14 (55.53)	0.3
Lipoproteínas de baja densidad (LDL, mg/dL)	104.05 (19.86)	123.43 (23.23)	0.06
Lipoproteínas de alta densidad (HDL, mg/dL)	45.98 (8.11)	57.21 (34.46)	0.6
Colesterol Total (mg/dL)	164.3 (40.08)	173 (29.76)	0.7
Albúmina (mg/dL)	4.34 (0.2)	4.015 (.52)	0.07
<b>Alanina aminotransferasa (ALT, U/L)</b>	<b>21.91 (10.25)</b>	<b>44.85 (26.95)</b>	<b>0.02</b>
<b>Aspartato aminotransferasa (AST, U/L)</b>	<b>17.71 (4.3)</b>	<b>32.51 (19.2)</b>	<b>0.04</b>
<b>Gamma-Glutamil Transferasa (GGT, U/L)</b>	<b>34.33 (30.34)</b>	<b>72.57 (58.41)</b>	<b>0.04</b>
Índice AST/ALT	0.89 (.21)	0.85 (.33)	0.7

#### 7.4 Cuantificación de citocinas séricas

En cuanto a las concentraciones séricas de las citocinas IL-32, YKL-40 y FGF21 (Fig. 4), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En la tabla 4 se muestran los valores de las concentraciones séricas de las citocinas



**Figura 4. Comparación de los niveles de citocinas séricas.** a) Concentración de IL-32, b) concentración de YKL-40, c) concentración de FGF21. Se graficaron las medianas junto con los rangos intercuartiles. La cuantificación de citocinas se realizó por triplicado.

**Tabla 4. Concentraciones séricas de citocinas**

Citocina	Controles, n=10, media, (DE)	MASLD, n=10, media, (DE)	Valor de p
YKL-40 (pg/ml)	8467.54 (4585.76)	8034.61 (3069.44)	0.8
FGF21 (pg/ml)	169.95 (142.94)	148.72 (98.36)	0.9
IL-32 (pg/ml)	69.65 (32.12)	51.29 (9.52)	0.2

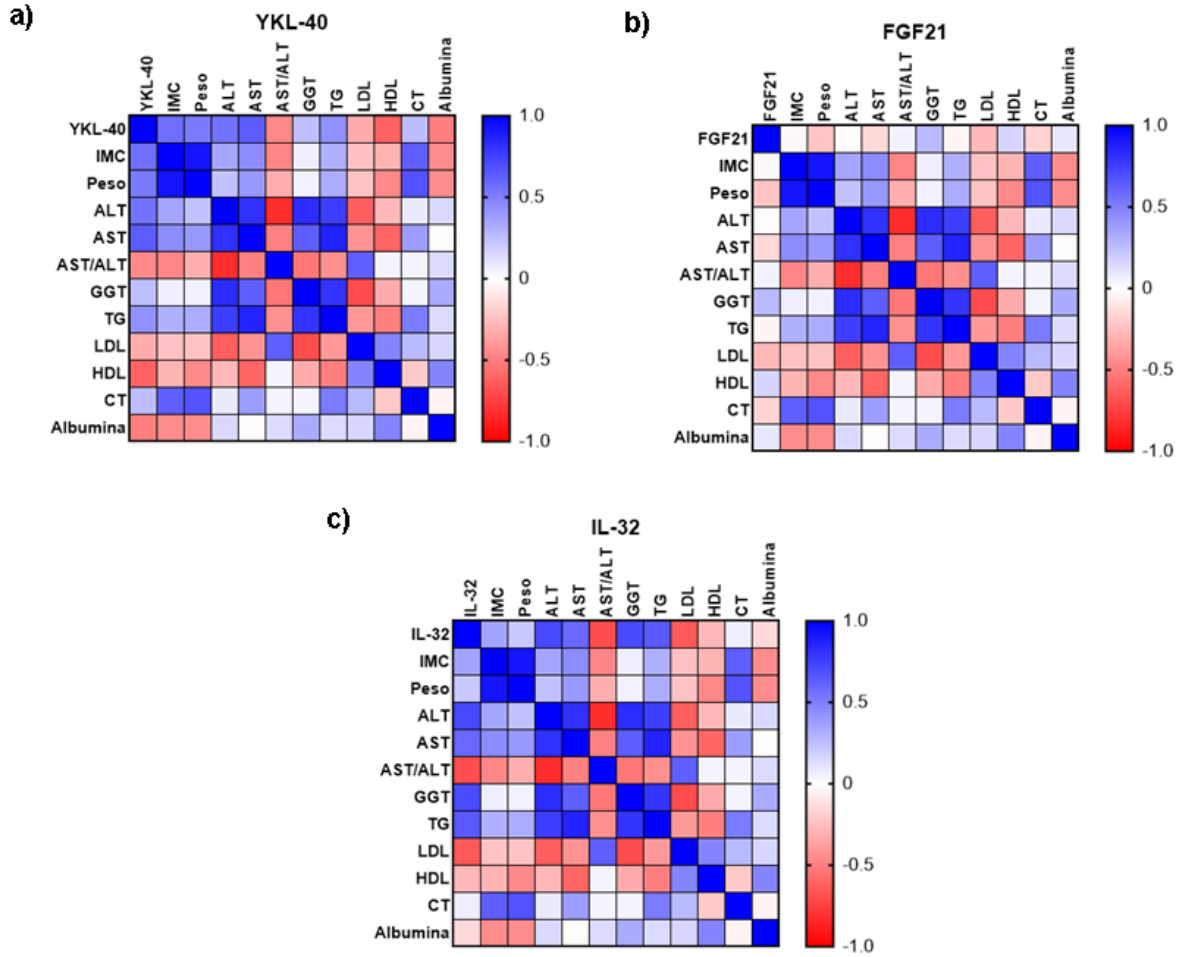
### 7.5 Patrones de correlación entre citocinas y variables de química sanguínea

Se realizaron análisis de correlación de Spearman entre las concentraciones obtenidas de las citocinas y los parámetros bioquímicos y antropométricos.

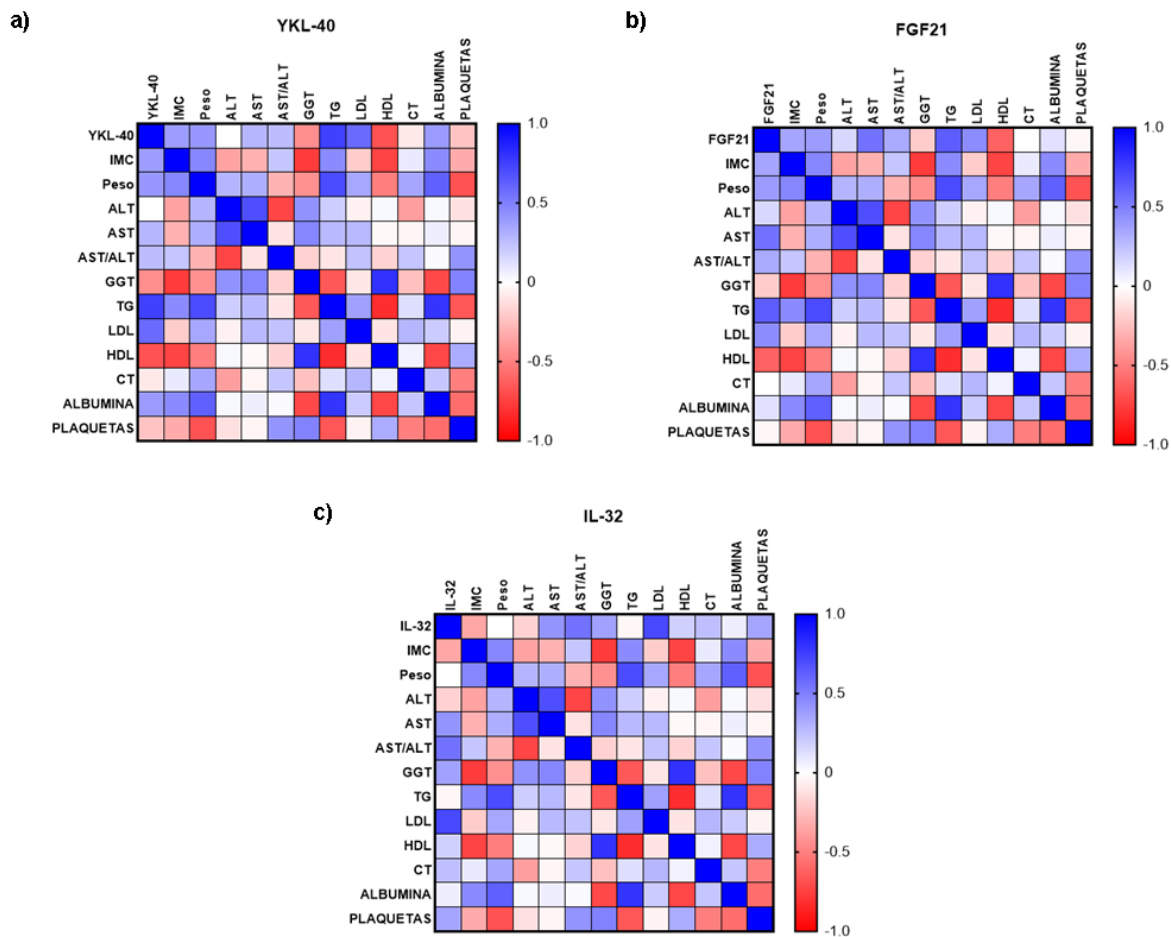
En el grupo control la YKL-40 correlacionó positivamente de manera moderada y significativa con AST (**rho= 0.63; p= 0.04**). El IMC (rho= 0.56; p= 0.08), ALT (rho= 0.54; = 0.1), y el peso (rho=0.51; p= 0.12) también correlacionaron de manera positiva sin presentar una significancia estadística. En contraste los niveles de HDL y albúmina presentaron una correlación negativa moderada sin significancia estadística, con valores de rho= -0.61; p= 0.06 y rho= -0.5; p= 0.13 respectivamente. La IL-32 tuvo una correlación positiva fuerte y significativa con ALT (**rho= 0.71; p=**

**0.01)** y GGT (**rho= 0.7; p= 0.02**) y con triglicéridos una correlación positiva moderada y significativa (**rho= 0.64; p= 0.04**). Con los niveles de LDL (**rho=-0.65; p= 0.04**) y con la relación AST/ALT (**rho= -0.69; p= 0.02**) presentó una correlación negativa moderada estadísticamente significativa. La matriz de correlación de los pacientes control se muestra en la figura 5.

En cuanto a los pacientes MASLD, la citocina YKL40 tuvo una correlación positiva muy alta con FGF21 (**rho= 0.91; p= 0.0005**), una correlación positiva alta con los niveles de TG (**rho= 0.74; p= 0.01**), ambas significativas; también tuvo una correlación moderada positiva con los niveles de LDL (rho= 0.58; p= 0.07) aunque no fue significativa. En contraste, YKL40 tuvo correlación moderada negativa significativa con los niveles de HDL (**rho= -0.68; p= 0.03**). Por otro lado, el FGF21 tuvo una correlación positiva moderada con los niveles de AST (rho= 0.55; p= 0.12) y TG (rho= 0.63; p= 0.06), mientras que tuvo correlación negativa moderada con los niveles de HDL (rho= -0.61; p= 0.07). Finalmente, la IL-32 tuvo una correlación positiva alta con los niveles de LDL (**rho= 0.71; p= 0.02**) y una correlación positiva moderada con el valor de la relación AST/ALT (rho= 0.55; p= 0.12). Las matrices de correlación del grupo MASLD se muestran en la figura 6.



**Figura 5. Matrices de correlación del grupo control.** En a) correlaciones entre YKL-40 y las otras variables, b) correlaciones entre FGF21 y las otras variables biológicas y c) correlaciones entre IL-32 y las otras variables biológicas



**Figura 6. Matrices de correlación del grupo MASLD.** En a) correlaciones entre YKL-40 y las otras variables, b) correlaciones entre FGF21 y las otras variables y c) correlaciones entre IL-32 y las otras variables.

## 8. Discusión de resultados

Para explorar el posible papel de las citocinas en las enfermedades hepáticas asociadas a disfunción metabólica, se analizaron tanto sus niveles séricos como las alteraciones estructurales del hígado. En las biopsias del grupo control se observó una arquitectura hepática conservada, con hepatocitos uniformes dispuestos en cordones radiales alrededor de las venas centrales. Las células mostraron núcleos centrales bien definidos y citoplasma homogéneo, sin evidencias de esteatosis ni inflamación. Asimismo, las sinusoides se encontraron libres de congestión y los

espacios porta no presentaron infiltrado inflamatorio ni fibrosis. Esta organización estructural, propia de un hígado sano, es esencial para el adecuado desempeño de las funciones metabólicas, detoxificantes y homeostáticas del órgano (Krishna, 2013).

En contraste, los pacientes con MASLD presentaron hallazgos histológicos característicos de esteatosis macrovesicular, consistente en la acumulación de grandes vacuolas lipídicas que desplazan el núcleo hacia la periferia del hepatocito, tal como se observó en esta cohorte. Aunque pueden identificarse grados leves de inflamación en etapas tempranas, la literatura describe que el daño hepatocelular significativo y la fibrosis suelen ser mínimos o ausentes en estos estadios iniciales (Sergi, 2024). Esto coincide con la menor infiltración inflamatoria observada; además, el discreto balonamiento registrado podría estar vinculado tanto al propio proceso esteatótico como a mecanismos concomitantes, incluida la colestasis (Li et al., 2023).

Como se detalló previamente, la mayoría de los pacientes con MASLD de esta cohorte fueron mujeres. Si bien la prevalencia global de MASLD tiende a ser mayor en hombres (Cherubini et al., 2024), es importante considerar que todos los sujetos incluidos se sometieron a colecistectomía, procedimiento cuyo contexto clínico suele asociarse a colestasis, una condición más frecuente en mujeres (Ismail et al., 2023). Esto explica la distribución por sexo en la muestra. En términos de edad, la concentración de pacientes entre la cuarta y quinta década de vida concuerda con lo reportado en diferentes estudios poblacionales sobre MASLD (Sheth & Chopra, 2022; Williams et al., 2011).

En cuanto a las características antropométricas, los grupos control y MASLD mostraron valores similares de peso, talla e IMC, sin diferencias estadísticamente significativas. Ambos se ubicaron dentro del rango de sobrepeso, lo que indica que la presencia de MASLD en esta cohorte no modificó el grado de adiposidad general. Esta observación es consistente con la evidencia que describe la existencia de MASLD en individuos con peso normal o “delgados”, resaltando la compleja

etiología de la enfermedad, en la que confluyen factores genéticos, epigenéticos y metabólicos (Choochuay et al., 2024; Njei et al., 2024).

En cuanto al perfil hepático, los niveles de ALT fueron significativamente más altos en los pacientes con MASLD y superaron el rango clínico normal, reforzando su utilidad como marcador sensible de daño hepatocelular en etapas tempranas de la enfermedad. En contraste, aunque AST y GGT también mostraron valores más elevados en el grupo MASLD, sus medias permanecieron dentro de los límites de referencia. Este patrón es característico de fases iniciales de MASLD, en las que suele observarse una elevación aislada de ALT; por el contrario, aumentos paralelos de AST y GGT suelen manifestarse en estadios más avanzados, como MASH o fibrosis progresiva (J. Lee et al., 2024; Stroes et al., 2025).

A pesar de que los niveles de triglicéridos en el grupo MASLD superaron el rango clínico normal, no se detectaron diferencias estadísticas respecto al grupo control. Esto podría atribuirse al tamaño limitado de la muestra o a la heterogeneidad metabólica de los pacientes, ya que no todos los individuos con MASLD presentan dislipidemia evidente (Cusi et al., 2025).

Respecto a los niveles séricos de citocinas, es relevante considerar la fisiología particular del tejido adiposo visceral (TAV). A diferencia del tejido adiposo subcutáneo, el TAV drena directamente en la circulación portal, estableciendo una conexión anatómica inmediata con el hígado (Almeida et al., 2018). Esto implica que tanto los ácidos grasos libres como las citocinas secretadas por el TAV ejercen un impacto directo sobre el parénquima hepático. Este principio, conocido como la “teoría portal”, se ha demostrado en citocinas como IL-6, cuyos niveles pueden estar aumentados en la circulación portal, pero no necesariamente en la sistémica (Rytka et al., 2011). Bajo este modelo, es posible que las citocinas evaluadas en este estudio no presentaran concentraciones elevadas en suero sistémico, aun cuando su actividad local en el hígado fuera mayor.

En el caso de IL-32, se ha descrito que sus niveles séricos pueden disminuir o no correlacionarse con la gravedad histológica en contextos de inflamación sistémica

severa o daño hepático de diversa etiología. En sepsis, por ejemplo, se han reportado niveles séricos más bajos, asociados incluso con mejor pronóstico, lo cual sugiere una regulación compleja y no lineal entre expresión tisular, inflamación local y concentraciones circulantes (Mester et al., 2025). Además, IL-32 posee múltiples isoformas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , entre otras), cada una con distinta actividad biológica. Muchos ensayos serológicos cuantifican únicamente IL-32 total, sin distinguir isoformas. En este escenario, si las formas más biológicamente activas no son detectadas de manera eficiente, podría observarse una ausencia aparente de elevación, aun cuando exista un aumento funcional específico (Collister et al., 2019; Mohamed et al., 2022).

Un estudio en pacientes obesos mostró que IL-32 se encuentra significativamente elevada en tejidos metabólicamente activos, como TAV, células del estroma vascular (SVFC) y células mononucleares de sangre periférica (PBMC), sin observarse un incremento proporcional en suero. Además, la expresión de IL-32 en TAV se correlacionó con IMC, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de cintura, así como con los niveles circulantes de la citocina. Sin embargo, estas relaciones tisulares no necesariamente se traducen en diferencias detectables entre grupos cuando las características antropométricas son similares, como ocurrió en esta cohorte (Catalán et al., 2016).

En nuestro estudio, tampoco se observaron diferencias significativas en los niveles séricos de YKL-40 entre los pacientes con MASLD y los controles. Este hallazgo puede entenderse considerando que YKL-40 no se comporta como un marcador estrictamente lineal de inflamación sistémica. De hecho, investigaciones en poblaciones particulares, como los bomberos expuestos al colapso del World Trade Center, han asociado niveles más altos de YKL-40 con un efecto protector frente al desarrollo de enfermedad hepática grasa no alcohólica, lo que sugiere un papel adaptativo más que exclusivamente proinflamatorio (D Weiden, 2014).

Esto respalda la idea de que YKL-40 cumple funciones contextuales diversas: puede actuar como mediador inflamatorio en ciertos escenarios, pero también desempeñar funciones reguladoras o protectoras en otros. Por tanto, la ausencia de diferencias

en esta cohorte podría reflejar que YKL-40 no necesariamente se eleva en todas las formas de inflamación metabólica y que su comportamiento depende del tipo de estímulo y del entorno fisiopatológico en el que se expresa.

La YKL-40 es secretada por macrófagos, neutrófilos y otras células inflamatorias presentes en el tejido adiposo visceral (TAV); sin embargo, su elevación sistémica no es uniforme y no siempre ocurre, incluso en contextos de obesidad. Un estudio en familiares no diabéticos de pacientes con DM2 mostró que los niveles séricos de YKL-40 se asociaban con la relación cintura-cadera (WHR) y los niveles de triglicéridos en ayuno, pero no con el IMC. Esto sugiere que la adiposidad visceral, más que el peso corporal total, podría ser el principal impulsor local de la producción de YKL-40, sin traducirse necesariamente en incrementos detectables en suero (Thomsen et al., 2015).

De manera complementaria, estudios de inmunohistoquímica han demostrado que YKL-40 se expresa en macrófagos CD68+ localizados en zonas fibróticas del hígado. No obstante, sus niveles séricos no se correlacionaron con mediadores inflamatorios clásicos, como TNF- $\alpha$  o IL-1 $\beta$ , lo cual indica que la concentración circulante depende también del número de macrófagos locales y de factores tisulares específicos, y no únicamente de la inflamación sistémica (Kumagai et al., 2016).

En relación con FGF21, diversos estudios experimentales y clínicos sugieren que sus niveles séricos no siempre se correlacionan de manera consistente con la presencia de enfermedad hepática grasa. Una revisión sistemática y metaanálisis reciente, que incluyó más de 15 000 participantes, encontró que, si bien los pacientes con MASLD presentan niveles más altos de FGF21 respecto a controles, esta asociación fue considerablemente más fuerte en pacientes con enfermedad avanzada, como MASH o cirrosis. En contraste, los estudios que evaluaron casos de esteatosis simple sin fibrosis no mostraron diferencias claras en los niveles séricos (Filimidou et al., 2025). Esto sugiere que su utilidad como biomarcador puede estar limitada en etapas tempranas de MASLD.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se ha descrito que en MASLD la expresión hepática de FGF21 aumenta como un mecanismo compensatorio. Sin embargo, en fases avanzadas puede presentarse un estado de “resistencia a FGF21”, en el cual su acción se ve disminuida pese a niveles elevados, fenómeno comparable a la resistencia a insulina o leptina (Gallego-Durán et al., 2024). Diversos estudios han mostrado que los niveles séricos de FGF21 se correlacionan fuertemente con la masa grasa, la resistencia a la insulina y los triglicéridos; sin embargo, esta elevación podría reflejar una respuesta compensatoria más que una señal de adecuada función metabólica. Asimismo, en condiciones de bajo estado nutricional, como en la anorexia nerviosa, los niveles se encuentran marcadamente reducidos, lo que resalta la influencia del estado nutricional y la variabilidad interindividual (E. S. Hong et al., 2019; Zhang et al., 2008).

Un estudio comparativo adicional mostró que los niveles en ayuno de FGF21 no diferían entre personas obesas y delgadas. No obstante, tras una prueba de clamp hiperinsulinémico-euglucémico, solo los individuos obesos mostraron un incremento significativo de FGF21, lo cual sugiere una respuesta exacerbada o “inapropiada” asociada a la resistencia a la insulina (Strączkowski et al., 2013). Este punto es relevante para nuestro estudio, ya que todos los participantes se encontraban en ayuno debido a la cirugía y presentaban características antropométricas similares, lo que podría explicar la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Finalmente, debe considerarse que los niveles séricos de FGF21 pueden verse afectados por la Proteína Activadora de Fibroblastos (FAP). Un estudio demostró que FGF21 es un sustrato de FAP, la cual lo corta y desactiva, reduciendo tanto su actividad metabólica como su detección mediante ensayos ELISA. Cuando FAP se encuentra elevada o hiperactiva, FGF21 puede encontrarse en formas truncadas no detectables por métodos que cuantifican exclusivamente la forma intacta y biológicamente activa (Coppage et al., 2016).

Aunque este mecanismo ha sido documentado en casos de MASLD/MASH avanzado, en nuestro estudio las biopsias mostraron fibrosis leve en los pacientes

con MASLD, lo cual sugiere que la actividad de FAP probablemente es menor. Aun así, su papel merece consideración porque incluso un incremento moderado podría afectar la vida media del FGF21 intacto. Estudios previos han demostrado que FGF21 es un sustrato directo de FAP, la cual lo corta en sitios específicos, incluyendo Pro-171, dando como resultado una forma truncada que no es detectada por la mayoría de los ensayos de ELISA, diseñados para medir únicamente la hormona íntegra y biológicamente activa (Coppage et al., 2016; Zhen et al., 2016).

Esta interacción ayuda a interpretar por qué en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en los niveles séricos del FGF21 entre los grupos control y MASLD: aun si existiera un aumento compensatorio en su expresión hepática, la degradación parcial por FAP podría impedir la detección de cambios en suero. Además, todos los pacientes estaban en ayuno y tenían características antropométricas semejantes, lo cual reduce variaciones fisiológicas del FGF21 dependientes de la ingesta, la resistencia a la insulina o el estado nutricional.

Aunque no se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de YKL-40, FGF21 e IL-32 entre los grupos, se realizaron análisis de correlación con parámetros antropométricos y bioquímicos para explorar su comportamiento fisiopatológico continuo. Este enfoque es válido, ya que la ausencia de diferencias grupales no descarta asociaciones relevantes dentro de cada fenotipo metabólico. De hecho, las correlaciones revelaron patrones fisiológicos distintivos entre controles y pacientes con MASLD.

En el grupo control, la YKL-40 mostró correlaciones positivas con IMC, peso y enzimas hepáticas (AST y ALT), aunque únicamente la correlación con AST alcanzó significancia. Este patrón sugiere que, en individuos sin MASLD, la YKL-40 podría reflejar inflamación leve o daño hepatocelular subclínico, así como procesos asociados al aumento de adiposidad. La correlación negativa, aunque no significativa con HDL sugiere un perfil lipídico ligeramente desfavorable, pero sin evidencia robusta.

En contraste, en el grupo MASLD las correlaciones significativas y de mayor magnitud se desplazaron hacia marcadores metabólicos: asociación positiva con

triglicéridos y con FGF21, y negativa con HDL. Este cambio de patrón indica que, en presencia de disfunción metabólica hepática, la YKL-40 deja de asociarse principalmente al daño hepatocelular y se relaciona de manera más estrecha con la alteración lipídica característica de la enfermedad.

La literatura apoya este comportamiento: niveles elevados de YKL-40 se han vinculado con dislipidemia, triglicéridos altos, HDL bajo y aumento de riesgo cardiovascular, incluso en jóvenes sin obesidad manifiesta (Kwon et al., 2020), así como en DM2 (Rathcke & Vestergaard, 2009), enfermedad coronaria (Song et al., 2023) y alteraciones metabólicas asociadas a adiposidad visceral (Thomsen et al., 2015). Esto refuerza la interpretación de que YKL-40 actúa como un marcador de estrés metabólico más que puramente inflamatorio.

En los controles no se observaron correlaciones significativas con parámetros antropométricos o bioquímicos, lo cual es consistente con un metabolismo estable donde el FGF21 circulante no se modifica de manera detectable.

En los pacientes con MASLD, aunque las correlaciones no alcanzaron significancia estadística, se observaron tendencias fisiológicamente coherentes: asociación positiva con triglicéridos y AST, y negativa con HDL. Estas tendencias son compatibles con el papel compensatorio del FGF21 frente al estrés lipídico y hepático. Sin embargo, la variabilidad interindividual y la posible inactivación del FGF21 por FAP podrían reducir la fuerza de estas asociaciones.

Así, aun en ausencia de significancia estadística, las tendencias observadas en nuestro estudio podrían aportar información relevante sobre el papel potencial del FGF21 como marcador funcional de alteraciones metabólicas y hepáticas en MASLD. Este comportamiento es consistente con lo reportado en poblaciones con MASLD, síndrome metabólico y dislipidemia, donde el FGF21 ha mostrado correlaciones positivas con triglicéridos y LDL, y correlaciones negativas con HDL (Shen et al., 2013; Shi et al., 2024; K. Xu et al., 2024). Estos hallazgos refuerzan la idea de que el FGF21 actúa como una respuesta compensatoria al estrés lipídico y a la resistencia metabólica, aunque su variabilidad y su posible inactivación por FAP pueden limitar la detectabilidad de asociaciones estadísticamente robustas.

En cuanto a la IL-32, en el grupo control se observó una correlación significativa con ALT, GGT y triglicéridos, así como una correlación negativa con LDL y AST. La asociación positiva con GGT es particularmente relevante, ya que esta enzima se eleva típicamente en contextos de colestasis (Zhang et al., 2021), una condición compatible con el cuadro clínico de los controles de nuestro estudio, quienes fueron sometidos a colecistectomía por litiasis biliar. Esto sugiere que, en ausencia de MASLD, la IL-32 podría estar reflejando una respuesta inflamatoria asociada a colestasis, además de cambios metabólicos tempranos.

En los pacientes con MASLD, la IL-32 mostró correlaciones positivas con LDL y con la razón AST/ALT, aunque solo la asociación con LDL alcanzó significancia. Esto indica que, en el contexto de enfermedad metabólica establecida, la IL-32 se vincula principalmente con un perfil lipídico aterogénico más que con marcadores clásicos de daño hepatocelular. Este patrón diferencial entre controles y MASLD sugiere que la función de la IL-32 es dependiente del contexto fisiopatológico: en controles parece reflejar inflamación colestásica y alteraciones metabólicas subclínicas, mientras que en MASLD se asocia a dislipidemia y riesgo cardiometabólico.

Estos resultados son coherentes con estudios previos que reportan que la IL-32 se correlaciona positivamente con triglicéridos y ferritina, y negativamente con HDL-C en pacientes con MASLD, apoyando la hipótesis de que esta citocina contribuye a la dislipidemia característica de la enfermedad (Dali- Youcef et al., 2019; Mohamed et al., 2022). En conjunto, nuestros hallazgos sugieren que la IL-32 podría desempeñar un papel modulador dual, asociado a inflamación colestásica en individuos sin MASLD y a desregulación lipídica en aquellos con enfermedad metabólica hepática.

## **9. Conclusión**

En este estudio se observó que los pacientes con MASLD presentaron alteraciones histológicas características de esteatosis macrovesicular. Sin embargo, las variables antropométricas y el IMC no mostraron diferencias significativas entre

grupos, lo que refuerza la noción de que la enfermedad no depende exclusivamente de la obesidad, sino también de factores metabólicos y genéticos que influyen en su desarrollo, además de que sería conveniente contar con pacientes control que no tengan sobrepeso ni obesidad.

En cuanto a las citocinas analizadas, no se encontraron diferencias significativas en sus niveles séricos entre controles y pacientes con MASLD. No obstante, los análisis de correlación revelaron patrones distintos según el grupo: la YKL-40 se asoció con alteraciones lipídicas y marcadores hepáticos, la IL-32 mostró vínculos diferenciales con inflamación colestásica en controles y dislipidemia en MASLD, y el FGF21 presentó tendencias relacionadas con el metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina. Estos hallazgos sugieren que, más que marcadores diagnósticos categóricos, estas moléculas podrían desempeñar un papel como moduladores funcionales de la fisiopatología de la enfermedad.

## 10. Referencias bibliográficas

1. Alexaki, V. I. (2024). Adipose tissue-derived mediators of systemic inflammation and metabolic control. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 37, 100560. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2024.100560>
2. Al-Mansoori, L., Al-Jaber, H., Prince, M. S., & Elrayess, M. A. (2022). Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance. *Inflammation*, 45(1), 31-44. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01559-z>
3. Almeida, E. D. P., Pinho, C. S., Leite, A. L., Rodrigues, I. G., Diniz, A. D. S., & Arruda, I. G. D. (2018). Razón entre grasa visceral y subcutánea como predictor de alteraciones cardio-metabólicas. *Revista Chilena de Nutrición*, 45(1), 28-36. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182018000100028>
4. Al-Saba, A. H., Shemran, K. A., & Al-Hattab, M. K. (2022). Study of Serum Chitinase-3-like-1 Protein (CHI3L1) and C-reactive Protein (CRP) in Patients Suffering from Chronic Plaque Psoriasis. *Medical Journal of Babylon*, 19(4), 729-735. [https://doi.org/10.4103/MJBL.MJBL\\_236\\_22](https://doi.org/10.4103/MJBL.MJBL_236_22)
5. Arreola-Ornelas, H., Merino-Juárez, G. A., Contreras-Loya, D., Méndez-Carniado, O., Morales-Juárez, L., Bernal-Serrano, D., Arizmendi-Barrera, K. A., Vargas-Martínez, C., Razo, C., Knaul, F. M., Gakidou, E., Dai, X., Cogen, R., & Ahmad, N. S. (2024). Burden of overweight and obesity in Mexico from 1990 to 2021. *Gaceta Médica de México*, 159(6), 13423. <https://doi.org/10.24875/GMM.M24000836>
6. Bahirwani, R., & Griffin, C. (2022). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A patient-friendly summary of the 2018 AASLD guidelines. *Clinical Liver Disease*, 19(6), 222-226. <https://doi.org/10.1002/cld.1216>
7. Barb, D., Bril, F., Kalavalapalli, S., & Cusi, K. (2019). Plasma Fibroblast Growth Factor 21 Is Associated With Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Obesity and Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical*

*Endocrinology & Metabolism*, 104(8), 3327-3336.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2018-02414>

8. Basto-Abreu, A. C., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., De La Cruz-Góngora, V. V., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Romero-Martínez, M., Barquera, S., Villalpando, S., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2021). Prevalence of diabetes and glycemic control in Mexico: National results from 2018 and 2020. *Salud Pública de México*, 63(6, Nov-Dic), 725-733. <https://doi.org/10.21149/12842>
9. Borowczak, J., Szczerbowski, K., Maniewski, M., Kowalewski, A., Janiczek-Polewska, M., Szyłberg, A., Marszałek, A., & Szyłberg, Ł. (2022). The Role of Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Colorectal Carcinoma—Recent Findings and Review. *Biomedicines*, 10(7), 1670. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071670>
10. Cai, J., Lyu, X., Huang, P., Li, S., Chen, R., Chen, Z., Sun, M., Zeng, L., Wu, F., & Hu, M. (2022). Increased Levels of CHI3L1 and HA Are Associated With Higher Occurrence of Liver Damage in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Frontiers in Medicine*, 9, 854570. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.854570>
11. Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., Ramírez, B., Rotellar, F., Valentí, V., Silva, C., Gil, M. J., Salvador, J., & Frühbeck, G. (2011). Increased Circulating and Visceral Adipose Tissue Expression Levels of YKL-40 in Obesity-Associated Type 2 Diabetes Are Related to Inflammation: Impact of Conventional Weight Loss and Gastric Bypass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(1), 200-209. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0994>
12. Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., Ramírez, B., Silva, C., Rotellar, F., Hernández-Lizoain, J. L., Baixauli, J., Valentí, V., Pardo, F., Salvador, J., & Frühbeck, G. (2011). Up-regulation of the novel proinflammatory adipokines lipocalin-2, chitinase-3 like-1 and osteopontin as well as angiogenic-related factors in visceral adipose tissue of patients with

- colon cancer. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 22(7), 634-641.  
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.04.015>
13. Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., Ramírez, B., Valentí, V., Moncada, R., Landecho, M. F., Silva, C., Salvador, J., & Frühbeck, G. (2016). Increased Interleukin-32 Levels in Obesity Promote Adipose Tissue Inflammation and Extracellular Matrix Remodeling: Effect of Weight Loss. *Diabetes*, 65(12), 3636-3648. <https://doi.org/10.2337/db16-0287>
14. Cherubini, A., Della Torre, S., Pelusi, S., & Valenti, L. (2024). Sexual dimorphism of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Trends in Molecular Medicine*, 30(12), 1126-1136. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.05.013>
15. Chi, H., Hansen, B. E., Tang, W. Y., Schouten, J. N. L., Sprengers, D., Taimr, P., Janssen, H. L. A., & De Knegt, R. J. (2017). Multiple biopsy passes and the risk of complications of percutaneous liver biopsy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 29(1), 36-41. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000731>
16. Choochuay, K., Kunhapan, P., Puangpetch, A., Tongsim, S., Srisawasdi, P., Sobhonslidsuk, A., Sungkanuparph, S., Biswas, M., & Sukasem, C. (2024). Associations of *PNPLA3* and *LEP* genetic polymorphisms with metabolic-associated fatty liver disease in Thai people living with human immunodeficiency virus. *World Journal of Hepatology*, 16(3), 452-464. <https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i3.452>
17. Collister, M., Rempel, J., Yang, J., Kaita, K., Raizman, Z., Gong, Y., & Minuk, G. (2019). Circulating and inducible IL-32 $\alpha$  in chronic hepatitis C virus infection. *Canadian Liver Journal*, 2(1), 23-30. <https://doi.org/10.3138/canlivj.2018-0003>
18. Coppage, A. L., Heard, K. R., DiMare, M. T., Liu, Y., Wu, W., Lai, J. H., & Bachovchin, W. W. (2016). Human FGF-21 Is a Substrate of Fibroblast Activation Protein. *PloS One*, 11(3), e0151269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151269>

19. Cusi, K., Abdelmalek, M. F., Apovian, C. M., Balapattabi, K., Bannuru, R. R., Barb, D., Bardsley, J. K., Beverly, E. A., Corbin, K. D., ElSayed, N. A., Isaacs, S., Kanwal, F., Pekas, E. J., Richardson, C. R., Roden, M., Sanyal, A. J., Shubrook, J. H., Younossi, Z. M., & Bajaj, M. (2025). Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, *48*(7), 1057-1082. <https://doi.org/10.2337/dci24-0094>
20. D Weiden, M. (2014). YKL-40 is a Protective Biomarker for Fatty Liver in World Trade Center Particulate Matter-Exposed Firefighters. *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis*, *05*(03). <https://doi.org/10.4172/2155-9929.1000174>
21. Dali-Youcef, N., Vix, M., Costantino, F., El-Saghire, H., Lhermitte, B., Callari, C., D’Agostino, J., Perretta, S., Paveliu, S., Gualtierotti, M., Dumeny, E., Oudot, M. A., Jaulin, A., Dembélé, D., Zeisel, M. B., Tomasetto, C., Baumert, T. F., & Dozzoël, M. (2019). Interleukin-32 Contributes to Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. *Hepatology Communications*, *3*(9), 1205-1220. <https://doi.org/10.1002/hep4.1396>
22. Damen, M. S. M. A., Ballak, D., Sapinsley, Z., Bai, X., Chan, E. D., Seals, D. R., Popa, C. D., & Joosten, L. A. B. (2020). Transgenic mice expressing human IL-32 develop adipokine profiles resembling those of obesity-induced metabolic changes. *Cytokine*, *125*, 154793. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154793>
23. Domouzoglou, E. M., Vlahos, A. P., Papafaklis, M. I., Cholevas, V. K., Chaliasos, N., Siomou, E., Michalis, L. K., Tsatsoulis, A., & Naka, K. K. (2023). Role of FGF21 and Leptin for the Diagnosis of Metabolic Health in Children with and without Obesity. *Journal of Personalized Medicine*, *13*(12), 1680. <https://doi.org/10.3390/jpm13121680>
24. Dutchak, P. A., Katafuchi, T., Bookout, A. L., Choi, J. H., Yu, R. T., Mangelsdorf, D. J., & Kliewer, S. A. (2012). Fibroblast Growth Factor-21

- Regulates PPAR $\gamma$  Activity and the Antidiabetic Actions of Thiazolidinediones. *Cell*, 148(3), 556-567. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.062>
25. Englebort, K., Taquin, A., Azouz, A., Acolty, V., Vande Velde, S., Vanhollebeke, M., Innes, H., Boon, L., Keler, T., Leo, O., Goriely, S., Moser, M., & Oldenhove, G. (2024). The CD27/CD70 pathway negatively regulates visceral adipose tissue-resident Th2 cells and controls metabolic homeostasis. *Cell Reports*, 43(3), 113824. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113824>
26. Fadaei, R., Bagheri, N., Heidarian, E., Nouri, A., Hesari, Z., Moradi, N., Ahmadi, A., & Ahmadi, R. (2020). Serum levels of IL-32 in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with TNF- $\alpha$  and IL-6. *Cytokine*, 125, 154832. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154832>
27. Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, M., Allam, S., Bou Zerdan, M., Bouferraa, Y., & Assi, H. I. (2022). Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
28. Ferraioli, G., & Roccarina, D. (2022). Update on the role of elastography in liver disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 15, 17562848221140657. <https://doi.org/10.1177/17562848221140657>
29. Fierbinteanu-Braticevici, C. (2010). Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*, 16(38), 4784. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i38.4784>
30. Filimidou, I., Orfanidou, M., Goulas, A., Giouleme, O., & Polyzos, S. A. (2025). Circulating Fibroblast Growth Factor-21 in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Obesity Reports*, 14(1), 51. <https://doi.org/10.1007/s13679-025-00643-x>
31. Fisher, F. M., Estall, J. L., Adams, A. C., Antonellis, P. J., Bina, H. A., Flier, J. S., Kharitonov, A., Spiegelman, B. M., & Maratos-Flier, E. (2011). Integrated Regulation of Hepatic Metabolism by Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) in Vivo. *Endocrinology*, 152(8), 2996-3004. <https://doi.org/10.1210/en.2011-0281>

32. Fisher, F. M., & Maratos-Flier, E. (2016). Understanding the Physiology of FGF21. *Annual Review of Physiology*, 78(1), 223-241. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105339>
33. Galic, S., Oakhill, J. S., & Steinberg, G. R. (2010). Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316(2), 129-139. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.018>
34. Gallego-Durán, R., Ampuero, J., Maya-Miles, D., Pastor-Ramírez, H., Montero-Vallejo, R., Rivera-Esteban, J., Álvarez-Amor, L., Pareja, M. J., Rico, M. C., Millán, R., Robles-Frías, M. J., Aller, R., Rojas, Á., Muñoz-Hernández, R., Gil-Gómez, A., Gato, S., García-Lozano, M., Arias-Loste, M. T., Abad, J., ... Romero-Gómez, M. (2024). Fibroblast growth factor 21 is a hepatokine involved in MASLD progression. *United European Gastroenterology Journal*, 12(8), 1056-1068. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12534>
35. Gh, B. F. N. M., & Arabfard, M. (2020). *Identification of Shared Gene Signatures in Different Stages of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using Integrated Microarray Dataset*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-130713/v1>
36. Gill, D., Zuber, V., Dawson, J., Pearson-Stuttard, J., Carter, A. R., Sanderson, E., Karhunen, V., Levin, M. G., Wootton, R. E., Klarin, D., Tsao, P. S., Tsilidis, K. K., Damrauer, S. M., Burgess, S., & Elliott, P. (2021). Risk factors mediating the effect of body mass index and waist-to-hip ratio on cardiovascular outcomes: Mendelian randomization analysis. *International Journal of Obesity*, 45(7), 1428-1438. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00807-4>
37. Guo, X., Yin, X., Liu, Z., & Wang, J. (2022). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15489. <https://doi.org/10.3390/ijms232415489>
38. Hagström, H., Adams, L. A., Allen, A. M., Byrne, C. D., Chang, Y., Duseja, A., Grønbaek, H., Ismail, M. H., Jepsen, P., Kanwal, F., Kramer, J., Loomba, R., Mark, H. E., Newsome, P. N., Rinella, M. E., Rowe, I. A., Ryu, S., Sanyal, A., Schattenberg, J. M., ... Lazarus, J. V. (2024). The future of International

Classification of Diseases coding in steatotic liver disease: An expert panel Delphi consensus statement. *Hepatology Communications*, 8(2). <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000386>

39. Harvanová, G., Duranková, S., & Bernasovská, J. (2023). The role of cytokines and chemokines in the inflammatory response. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology*, 10(3), 210-219. <https://doi.org/10.5114/pja.2023.131708>
40. Hong, E. S., Lim, C., Choi, H. Y., Lee, Y. K., Ku, E. J., Moon, J. H., Park, K. S., Jang, H. C., & Choi, S. H. (2019). Plasma fibroblast growth factor 21 levels increase with ectopic fat accumulation and its receptor levels are decreased in the visceral fat of patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 7(1), e000776. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000776>
41. Hong, J. T., Son, D. J., Lee, C. K., Yoon, D.-Y., Lee, D. H., & Park, M. H. (2017). Interleukin 32, inflammation and cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, 174, 127-137. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.025>
42. Ismail, A., Kennedy, L., & Francis, H. (2023). Sex-Dependent Differences in Cholestasis. *The American Journal of Pathology*, 193(10), 1355-1362. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.06.010>
43. Izaola, O. (2015). INFLAMACIÓN Y OBESIDAD (LIPOINFLAMACIÓN). *NUTRICION HOSPITALARIA*, 6, 2352-2358. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.6.8829>
44. Jensen-Cody, S. O., & Potthoff, M. J. (2021). Hepatokines and metabolism: Deciphering communication from the liver. *Molecular Metabolism*, 44, 101138. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101138>
45. Joosten, L. A. B., Heinhuis, B., Netea, M. G., & Dinarello, C. A. (2013). Novel insights into the biology of interleukin-32. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(20), 3883-3892. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1301-9>

46. Kany, S., Vollrath, J. T., & Relja, B. (2019). Cytokines in Inflammatory Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 6008. <https://doi.org/10.3390/ijms20236008>
47. Kennedy, P., Wagner, M., Castéra, L., Hong, C. W., Johnson, C. L., Sirlin, C. B., & Taouli, B. (2018). Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology*, 286(3), 738-763. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018170601>
48. Kim, A. D., Kui, L., Kaufmann, B., Kim, S. E., Leszczynska, A., & Feldstein, A. E. (2023). Myeloid-specific deletion of chitinase-3-like 1 protein ameliorates murine diet-induced steatohepatitis progression. *Journal of Molecular Medicine*, 101(7), 813-828. <https://doi.org/10.1007/s00109-023-02325-4>
49. Kim, S.-H., Han, S.-Y., Azam, T., Yoon, D.-Y., & Dinarello, C. A. (2005). Interleukin-32. *Immunity*, 22(1), 131-142. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.12.003>
50. Klein, M., & Varga, I. (2018). Microenvironment of Immune Cells Within the Visceral Adipose Tissue Sensu Lato vs. Epicardial Adipose Tissue: What Do We Know? *Inflammation*, 41(4), 1142-1156. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0798-3>
51. Kleiner, D. E. (2017). Histopathology, grading and staging of nonalcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterology*, 64(1). <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.17.02445-X>
52. Kolb, H. (2022). Obese visceral fat tissue inflammation: From protective to detrimental? *BMC Medicine*, 20(1), 494. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02672-y>
53. Krajewska, J., Kościelska-Kasprzak, K., Krajewski, W., & Morawski, K. (2019). Serum levels of interleukin-32 and interleukin-6 in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Association with clinical and biochemical findings. *European Cytokine Network*, 30(4), 151-159. <https://doi.org/10.1684/ecn.2019.0439>

54. Krishna, M. (2013). Anatomía microscópica del hígado: Clinical Liver Disease, Vol. 2, No. S1, March 2013 *Recurso de enseñanza oficial de la AASLD. Clinical Liver Disease*, 2(S5), 109-112. <https://doi.org/10.1002/cld.287>
55. Kumagai, E., Mano, Y., Yoshio, S., Shoji, H., Sugiyama, M., Korenaga, M., Ishida, T., Arai, T., Itokawa, N., Atsukawa, M., Hyogo, H., Chayama, K., Ohashi, T., Ito, K., Yoneda, M., Kawaguchi, T., Torimura, T., Nozaki, Y., Watanabe, S., ... Kanto, T. (2016). Serum YKL-40 as a marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*, 6(1), 35282. <https://doi.org/10.1038/srep35282>
56. Kwon, Y., Kim, J. H., Ha, E. K., Jee, H. M., Baek, H. S., Han, M. Y., & Jeong, S. J. (2020). Serum YKL-40 Levels Are Associated with the Atherogenic Index of Plasma in Children. *Mediators of Inflammation*, 2020, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2020/8713908>
57. Lee, D. H., Han, J. H., Lee, Y. S., Jung, Y. S., Roh, Y. S., Yun, J. S., Han, S. B., & Hong, J. T. (2019). Chitinase-3-like-1 deficiency attenuates ethanol-induced liver injury by inhibition of sterol regulatory element binding protein 1-dependent triglyceride synthesis. *Metabolism*, 95, 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.03.010>
58. Lee, J., Byrne, C. J., Brennan, P. N., MacPherson, I., Dow, E., & Dillon, J. F. (2024). Optimal ALT threshold for the automated diagnosis of MASLD: A population-based study using iLFT. *Annals of Hepatology*, 29(2), 101280. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101280>
59. Li, Y., Zheng, T., Xiao, S., Wang, P., Yang, W., Jiang, L., Chen, L., Sha, J., Jin, Y., Chen, S., Byrne, C. D., Targher, G., Li, J., & Zheng, M. (2023). Hepatocytic ballooning in non-alcoholic steatohepatitis: Dilemmas and future directions. *Liver International*, 43(6), 1170-1182. <https://doi.org/10.1111/liv.15571>
60. Macías, N., Espinosa-Montero, J., Monterrubio-Flores, E., Hernández-Barrera, L., Medina-García, C., Gallegos-Carrillo, K., & Campos-Nonato, I. (2021). Screen-Based Sedentary Behaviors and Their Association With

- Metabolic Syndrome Components Among Adults in Mexico. *Preventing Chronic Disease*, 18, 210041. <https://doi.org/10.5888/pcd18.210041>
61. Mahaling, D. U., Basavaraj, M. M., & Bika, A. J. (2013). Comparison of lipid profile in different grades of non-alcoholic fatty liver disease diagnosed on ultrasound. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(11), 907-912. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60177-X](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60177-X)
62. Markossian, S., Grossman, A., & Baskir, H. (2004). *The Assay Guidance Manual*. Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53196/>
63. Medina-Urrutia, A. X., Torre-Villalvazo, I., & Juárez-Rojas, J. G. (2024). Adipose Tissue Immunometabolism: Unveiling the Intersection of Metabolic and Immune Regulation. *Revista de Investigación Clínica*, 76(2), 65-79. <https://doi.org/10.24875/RIC.23000231>
64. Mester, P., Utrata, A., Schmidtner, N., Birner, C., Schmid, S., Müller, M., Pavel, V., & Buechler, C. (2025). Lower Plasma IL-32 Levels Linked to Better Survival in Sepsis. *Biomedicines*, 13(3), 750. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13030750>
65. Milić, S., Lulić, D., & Štimac, D. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World Journal of Gastroenterology*, 20(28), 9330-9337. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9330>
66. Miot, H. A. (2018). Correlation analysis in clinical and experimental studies. *Jornal Vascular Brasileiro*, 17(4), 275-279. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.174118>
67. Mohamed, M. S., Ghaly, S., Azmy, K. H., & Mohamed, G. A. (2022). Assessment of interleukin 32 as a novel biomarker for non-alcoholic fatty liver disease. *Egyptian Liver Journal*, 12(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s43066-022-00189-w>
68. Mraz, M., Lacinova, Z., Drapalova, J., Haluzikova, D., Horinek, A., Matoulek, M., Trachta, P., Kavalkova, P., Svacina, S., & Haluzik, M. (2011). The Effect of Very-Low-Calorie Diet on mRNA Expression of Inflammation-Related

- Genes in Subcutaneous Adipose Tissue and Peripheral Monocytes of Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(4), E606-E613. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1858>
69. Mukaka, M. M. (2012). Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal: The Journal of Medical Association of Malawi*, 24(3), 69-71.
70. Netea, M. G., Azam, T., Ferwerda, G., Girardin, S. E., Walsh, M., Park, J.-S., Abraham, E., Kim, J.-M., Yoon, D.-Y., Dinarello, C. A., & Kim, S.-H. (2005). IL-32 synergizes with nucleotide oligomerization domain (NOD) 1 and NOD2 ligands for IL-1 $\beta$  and IL-6 production through a caspase 1-dependent mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(45), 16309-16314. <https://doi.org/10.1073/pnas.0508237102>
71. Njei, B., Ameyaw, P., Al-Ajlouni, Y., Njei, L.-P., & Boateng, S. (2024). Diagnosis and Management of Lean Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Systematic Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.71451>
72. Nowak, A. J., & Relja, B. (2020). The Impact of Acute or Chronic Alcohol Intake on the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway in Alcohol-Related Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9407. <https://doi.org/10.3390/ijms21249407>
73. Ohsuzu, F. (2004). The Roles of Cytokines, Inflammation and Immunity in Vascular Diseases. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 11(6), 313-321. <https://doi.org/10.5551/jat.11.313>
74. Ortiz-Rodríguez, M. A., Bautista-Ortiz, L. F., Villa, A. R., Antúnez-Bautista, P. K., Aldaz-Rodríguez, M. V., Estrada-Luna, D., Denova-Gutiérrez, E., Camacho-Díaz, B. H., & Martínez-Salazar, M. F. (2022). Prevalence of Metabolic Syndrome Among Mexican Adults. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 20(5), 264-272. <https://doi.org/10.1089/met.2021.0115>
75. Papageorgiou, S. N. (2022). On correlation coefficients and their interpretation. *Journal of Orthodontics*, 49(3), 359-361. <https://doi.org/10.1177/14653125221076142>

76. Patel, S., Haider, A., Alvarez-Guaita, A., Bidault, G., El-Sayed Moustafa, J. S., Guiu-Jurado, E., Tadross, J. A., Warner, J., Harrison, J., Virtue, S., Scurria, F., Zvetkova, I., Blüher, M., Small, K. S., O'Rahilly, S., & Savage, D. B. (2022). Combined genetic deletion of GDF15 and FGF21 has modest effects on body weight, hepatic steatosis and insulin resistance in high fat fed mice. *Molecular Metabolism*, 65, 101589. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101589>
77. Pepin, K. M., Welle, C. L., Guglielmo, F. F., Dillman, J. R., & Venkatesh, S. K. (2022). Magnetic resonance elastography of the liver: Everything you need to know to get started. *Abdominal Radiology*, 47(1), 94-114. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03324-0>
78. Pérez Noriega, E., Morales Espinoza, M. de L., & Grajales Alonso, I. (2006). *Panorama epidemiológico de la obesidad en México*. 14(2), 62-64.
79. Pineda, E., Brunner, E. J., Llewellyn, C. H., & Mindell, J. S. (2021). The retail food environment and its association with body mass index in Mexico. *International Journal of Obesity*, 45(6), 1215-1228. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00760-2>
80. Post, A., Dam, W. A., Sokooti, S., Groothof, D., Gloerich, J., Van Gool, A. J., Kremer, D., Gansevoort, R. T., Van Den Born, J., Kema, I. P., Franssen, C. F. M., Dullaart, R. P. F., & Bakker, S. J. L. (2023). Circulating FGF21 Concentration, Fasting Plasma Glucose, and the Risk of Type 2 Diabetes: Results From the PREVEND Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108(6), 1387-1393. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac729>
81. Qiu, H., & Zhang, X. (2022). The Value of Serum CHI3L1 for the Diagnosis of Chronic Liver Diseases. *International Journal of General Medicine, Volume 15*, 5835-5841. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S364602>
82. Rathcke, C. N., & Vestergaard, H. (2009). YKL-40—An emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 8(1), 61. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-8-61>

83. Revelo, X. S., Luck, H., Winer, S., & Winer, D. A. (2014). Morphological and Inflammatory Changes in Visceral Adipose Tissue During Obesity. *Endocrine Pathology*, 25(1), 93-101. <https://doi.org/10.1007/s12022-013-9288-1>
84. Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Romero-Martínez, M., Castro-Porras, L., Gómez-Velasco, D., & Mehta, R. (2021). Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in Mexican adults, 2006-2018. *Salud Pública de México*, 63(6, Nov-Dic), 713-724. <https://doi.org/10.21149/12835>
85. Rong, B., Fu, T., Rong, C., Liu, W., Li, K., & Liu, H. (2020). Correlation between serum IL-32 concentration and clinical parameters of stable COPD: A retrospective clinical analysis. *Scientific Reports*, 10(1), 12092. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69000-3>
86. Rubino, F., Cummings, D. E., Eckel, R. H., Cohen, R. V., Wilding, J. P. H., Brown, W. A., Stanford, F. C., Batterham, R. L., Farooqi, I. S., Farpour-Lambert, N. J., Le Roux, C. W., Sattar, N., Baur, L. A., Morrison, K. M., Misra, A., Kadowaki, T., Tham, K. W., Sumithran, P., Garvey, W. T., ... Mingrone, G. (2025). Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, S2213858724003164. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00316-4)
87. Rytka, J. M., Wueest, S., Schoenle, E. J., & Konrad, D. (2011). The Portal Theory Supported by Venous Drainage–Selective Fat Transplantation. *Diabetes*, 60(1), 56-63. <https://doi.org/10.2337/db10-0697>
88. Sanyal, A. J., Foucquier, J., Younossi, Z. M., Harrison, S. A., Newsome, P. N., Chan, W.-K., Yilmaz, Y., De Ledingham, V., Costentin, C., Zheng, M.-H., Wai-Sun Wong, V., Elkhatab, M., Huss, R. S., Myers, R. P., Roux, M., Labourdette, A., Destro, M., Fournier-Poizat, C., Miette, V., ... Boursier, J. (2023). Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores. *Journal of Hepatology*, 78(2), 247-259. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.10.034>
89. Sasidharan, K., Caddeo, A., Jamialahmadi, O., Noto, F. R., Tomasi, M., Malvestiti, F., Ciociola, E., Tavaglione, F., Mancina, R. M., Cherubini, A.,

- Bianco, C., Mirarchi, A., Männistö, V., Pihlajamäki, J., Kärjä, V., Grimaudo, S., Luukkonen, P. K., Qadri, S., Yki-Järvinen, H., ... Romeo, S. (2024). IL32 downregulation lowers triglycerides and type I collagen in di-lineage human primary liver organoids. *Cell Reports Medicine*, 5(1), 101352. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101352>
90. Sergi, C. M. (2024). NAFLD (MASLD)/NASH (MASH): Does It Bother to Label at All? A Comprehensive Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8462. <https://doi.org/10.3390/ijms25158462>
91. Shen, Y., Ma, X., Zhou, J., Pan, X., Hao, Y., Zhou, M., Lu, Z., Gao, M., Bao, Y., & Jia, W. (2013). Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery disease. *Cardiovascular Diabetology*, 12(1), 124. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-124>
92. Sheth, S., & Chopra, S. (2022, noviembre 7). *Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults*. Wolters Kluwer. <https://medicowise.com/wp-content/uploads/2023/10/Epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults-UpToDate.pdf>
93. Shi, R., Liu, H., Xia, K., Li, Y., Chen, T., Li, X., Yang, A., & Xiao, X. (2024). Circulating serum fibroblast growth factor 21 as risk and prognostic biomarker of retinal artery occlusion. *Scientific Reports*, 14(1), 11854. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62588-w>
94. Song, M., Zhang, G., Shi, H., Zhu, E., Deng, L., & Shen, H. (2023). Serum YKL-40 in coronary heart disease: Linkage with inflammatory cytokines, artery stenosis, and optimal cut-off value for estimating major adverse cardiovascular events. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10, 1242339. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1242339>
95. Strączkowski, M., Karczewska-Kupczewska, M., Adamska, A., Otziomek, E., Kowalska, I., & Nikołajuk, A. (2013). Serum fibroblast growth factor 21 in human obesity: Regulation by insulin infusion and relationship with glucose and lipid oxidation. *International Journal of Obesity*, 37(10), 1386-1390. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.10>

96. Stroes, A.-S. R., Draijer, L., Chegary, M., Kreier, F., Van Os, E., Goede, J., Boonstra, V., Westerbeek, I., Bouma, S., Kusters, M., Roelants, R., Beuers, U., Holleboom, A. G., Benninga, M. A., & Koot, B. G. P. (2025). ALT Is an Effective Screening Tool for Advanced Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Children With Obesity and Overweight. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, S1542356525004872. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.05.011>
97. Thomsen, S. B., Gjesing, A. P., Rathcke, C. N., Ekstrøm, C. T., Eiberg, H., Hansen, T., Pedersen, O., & Vestergaard, H. (2015). Associations of the Inflammatory Marker YKL-40 with Measures of Obesity and Dyslipidaemia in Individuals at High Risk of Type 2 Diabetes. *PloS One*, 10(7), e0133672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133672>
98. Vázquez-Del Mercado, M., Pérez-Vázquez, F., Márquez-Aguirre, A. L., Martínez-García, E.-A., Chavarria-Avila, E., Ramos-Becerra, C. G., Aguilar-Vázquez, A., Godínez-Rubí, M., Martín-Márquez, B.-T., Gómez-Limón, L., Márquez-De-La-Paz, G., Rubio-Arellano, E.-D., & Pizano-Martinez, O. (2023). YKL-40 serum levels are predicted by inflammatory state, age and diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Scientific Reports*, 13(1), 19172. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46491-4>
99. Vega-Robledo, G. B., & Rico-Rosillo, M. G. (2019). Tejido adiposo: Función inmune y alteraciones inducidas por obesidad. *Revista Alergia México*, 66(3), 340-353. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i3.589>
100. Williams, C. D., Stengel, J., Asike, M. I., Torres, D. M., Shaw, J., Contreras, M., Landt, C. L., & Harrison, S. A. (2011). Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. *Gastroenterology*, 140(1), 124-131. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.038>
101. Xu, K., He, B.-W., Yu, J.-L., Kang, H.-M., Zheng, T.-T., Chen, Z.-Y., & Li, J.-S. (2024). Clinical significance of serum FGF21 levels in diagnosing

- nonalcoholic fatty liver disease early. *Scientific Reports*, 14(1), 25191. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76585-6>
102. Xu, Z., Dong, A., Feng, Z., & Li, J. (2017). Interleukin-32 promotes lipid accumulation through inhibition of cholesterol efflux. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(2), 947-952. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4596>
103. Ye, Q., Zou, B., Yeo, Y. H., Li, J., Huang, D. Q., Wu, Y., Yang, H., Liu, C., Kam, L. Y., Tan, X. X. E., Chien, N., Trinh, S., Henry, L., Stave, C. D., Hosaka, T., Cheung, R. C., & Nguyen, M. H. (2020). Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(8), 739-752. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30077-7)
104. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
105. Zhang, X., Li, L., Zhao, N., Pan, Q., Zhang, L., Xie, Q., Li, X., Liao, M., Li, Q., Huang, X., Chen, S., Li, J., Wang, H., Huang, X., Fan, S., Wang, Y., Li, M., & Chai, J. (2021). A novel role for interleukin 32 in cholestasis. *Clinical and Translational Medicine*, 11(11), e594. <https://doi.org/10.1002/ctm2.594>
106. Zhang, X., Yeung, D. C. Y., Karpisek, M., Stejskal, D., Zhou, Z.-G., Liu, F., Wong, R. L. C., Chow, W.-S., Tso, A. W. K., Lam, K. S. L., & Xu, A. (2008). Serum FGF21 Levels Are Increased in Obesity and Are Independently Associated With the Metabolic Syndrome in Humans. *Diabetes*, 57(5), 1246-1253. <https://doi.org/10.2337/db07-1476>
107. Zhen, E. Y., Jin, Z., Ackermann, B. L., Thomas, M. K., & Gutierrez, J. A. (2016). Circulating FGF21 proteolytic processing mediated by fibroblast activation protein. *Biochemical Journal*, 473(5), 605-614. <https://doi.org/10.1042/BJ20151085>

## 11. Anexos

### Anexo A: Abreviaturas

ABCA1: ATP-binding cassette transporter A1, transportador de casete de unión al ATP A1

ACTA2: Alpha-smooth muscle actin, actina alfa de músculo liso

ALD: Alcoholic liver disease, enfermedad hepática alcohólica

ALT: Alanine aminotransferase, alanina aminotransferasa

APRI: AST to platelet ratio index, índice de la relación AST/plaquetas

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

ARNr: Ácido ribonucleico ribosomal

AST: Aspartate aminotransferase, aspartato aminotransferasa

AUDIT: Alcohol use disorders identification test, test de indentificación de transtornos por consumo de alcohol

CAP: Controlled Attenuation Parameter, parámetro de atenuación controlado

CD8: Cluster of differentiation 8, cluster de diferenciación 8

cDC1: Conventional dendritic cell type 1, célula dendrítica convencional tipo 1

Células NK: células natural killer, células asesinas naturales

CHI3L1: Chitinase-3-like protein 1, proteína 1 similar a la quitinasa-3

CLS: Crown-like structure, estructura tipo corona

COL1A1: Collagen type 1 alpha 1 chain, cadena alfa 1 del colágeno tipo 1

CTGF: Connective tissue growth factor, factor de crecimiento del tejido conectivo

CXCL10: C-X-C motif chemokine ligand 10, ligando de quimiocina motivo C-X-C 10

CXCL9: C-X-C motif chemokine ligand 9, ligando de quimiocina motivo C-X-C 9

DAMP: Damage-associated molecular pattern, patrón molecular asociado a daño

EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid, ácido etilendiaminotetraacético

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

ERK 1/2: Extracellular signal-regulated kinases 1 and 2, quinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2

FAP: Fibroblast activation protein, proteína de activación de fibroblastos

FGF21: Fibroblast growth factor 21, factor de crecimiento de fibroblastos 21

FIB-4: Fibrosis-4 index, índice de fibrosis 4

GGT: Gamma-glutamyl transferase, gamma-glutamil transpeptidasa

HDL: High density lipoproteins, lipoproteínas de alta densidad

HSC: Hepatic stellate cell, células estrelladas hepáticas

IFN- $\gamma$ : Interferon gamma, interferón gama

I $\kappa$ B: Inhibitor of kappa B, inhibidor de kappa B

IL-13: Interleukin 13, interleucina 13

IL13R $\alpha$ 2: Interleukin-13 receptor alpha 2, receptor alfa 2 de interleucina 13

IL-1 $\beta$ : Interleukin 1 beta, interleucina 1 beta

IL-32: Interleukin 32, interleucina 32

IL-5: Interleukin 5, interleucina 5

IL-6: Interleukin 6, interleucina 6

ILC2: Innate lymphoid cells type 2, células linfoides innatas tipo 2

IMC: Índice de masa corporal

LDL: Low density lipoproteins, lipoproteínas de baja densidad

LXR $\alpha$ : Liver X receptor alpha, receptor X hepático alfa

MASH: Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica

MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, enfermedad hepática esteatósica asociada a la disfunción metabólica

MCP-1: Monocyte chemoattractant protein 1, proteína quimioatrayente de monocitos 1

MetS: Metabolic Syndrom, síndrome metabólico

MRE: Magnetic resonance elastography, elastografía por resonancia magnética

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, enfermedad del hígado graso no alcohólica

NAS: NAFLD activity score, puntuación de la actividad de NAFLD

NF-kB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de células B activadas

NFS: NAFLD fibrosis score, puntuación de fibrosis de NAFLD

PBMC: Peripheral blood mononuclear cells, células mononucleares de sangre periférica

PCR: Polymerase chain reaction, reacción en cadena de la polimerasa

PFA: Paraformaldehyde, paraformaldehído

PPAR $\alpha$ : Peroxisome proliferator-activated receptor alpha, receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa

PPAR $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma

SREBF1: Sterol regulatory element binding transcription factor 1, factor de transcripción 1 unido a elementos reguladores de esteroides

SVFC: Stromal vascular fraction cells, células de la fracción vascular estromal

TAE: Tris-acetate-EDTA buffer, tampón tris-acetato-EDTA

TAV: Tejido adiposo visceral

TG: Triglicéridos

TGF- $\beta$ : Transforming growth factor beta, factor de crecimiento transformante beta

Th1: T helper type 1, T ayudadores tipo 1

TIMP-2: Tissue inhibitor of metalloproteinases 2, inhibidor tisular de metaloproteinasas 2

TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor alpha, factor de necrosis tumoral alfa

VC: Vena central

VLDL: Very low density lipoproteins, lipoproteínas de muy baja densidad

VP: Vena portal

WHR: Waist-to-hip ratio, relación cintura-cadera

## Anexo B: Cuestionario AUDIT

Pregunta	Criterio operativo de evaluación
1.- ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?	0. Nunca 1. Una o menos veces al mes 2. De 2 a 4 veces al mes 3. De 2 a 3 veces por semana 4. Cuatro o más veces por semana
2.- ¿Cuántos consumos de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?	0. Una o 2 1. Tres o 4 2. Cinco o 6 3. De 7 a 9 4. Diez o más
3.- ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en una sola ocasión de consumo?	0. Nunca 1. Menos de una vez al mes 2. Mensualmente 3. Semanalmente 4. A diario o casi a diario
4.- ¿Con qué frecuencia en el curso del año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?	0. Nunca 1. Menos de una vez al mes 2. Mensualmente 3. Semanalmente 4. A diario o casi a diario
5.- ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?	0. Nunca 1. Menos de una vez al mes 2. Mensualmente 3. Semanalmente 4. A diario o casi a diario
6.- ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?	0. Nunca 1. Menos de una vez al mes 2. Mensualmente 3. Semanalmente 4. A diario o casi a diario
7.- ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	0. Nunca 1. Menos de una vez al mes 2. Mensualmente 3. Semanalmente 4. A diario o casi a diario
8.- ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?	0. Nunca 1. Menos de una vez al mes 2. Mensualmente 3. Semanalmente 4. A diario o casi a diario
9.- ¿Usted o alguna otra persona han resultado heridos porque usted había bebido?	0. No 1. Sí, pero no en el curso del último año 2. Sí, el último año
10.- ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional de la salud han mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber?	0. No 1. Sí, pero no en el curso del último año 2. Sí, el último año
Puntos de corte	
Sin problemas: hombres 0-7, mujeres 0-5	
Bebedor de riesgo: hombres 8-12, mujeres 6-12	
Problemas físicos/psíquicos y probable dependencia alcohólica: hombres 13-40, mujeres 13-40	



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00268

Matrícula: 2233803866

Determinación del perfil inflamatorio del tejido adiposo visceral y su relación con la enfermedad hepática esteatótica asociada a la disfunción metabólica.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 10:00 horas del día 5 del mes de diciembre del año 2025 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

- DRA. LETICIA BUCIO ORTIZ
- DR. KARINA MARTINEZ FLORES
- DRA. ADRIANA ALARCON AGUILAR
- DRA. MAYRA DOMINGUEZ PEREZ

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretaria la última, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

DE: RAMON ARTURO BELMONT HERNANDEZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:


*Aprobar.*

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



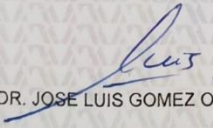

RAMON ARTURO BELMONT HERNANDEZ  
ALUMNO

REVISÓ



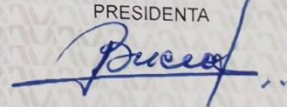
MTRA. ROSALVA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBS



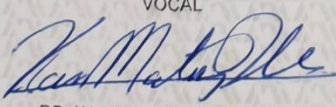
DR. JOSE LUIS GOMEZ OLIVARES

PRESIDENTA



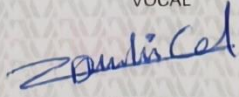
DRA. LETICIA BUCIO ORTIZ

VOCAL



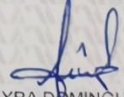
DR. KARINA MARTINEZ FLORES

VOCAL



DRA. ADRIANA ALARCON AGUILAR

SECRETARIA



DRA. MAYRA DOMINGUEZ PEREZ