

## Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

### RESEARCH *-post-print version*

**Esta es la versión revisada por pares aceptada para su publicación. El artículo puede recibir cambios de estilo y formato.**

**Niveles elevados de fibrinógeno en el sujeto delgado metabólicamente obeso: un estudio transversal analítico a partir de una muestra de pobladores peruanos**

**Elevated levels of fibrinogen in metabolically obese normal-weight subjects: A cross-sectional analysis of a sample of Peruvian inhabitants**

Víctor Juan Vera-Ponce<sup>1\*</sup>, Gianella Zulema Zeñas-Trujillo<sup>1</sup>, Jenny Raquel Torres-Malca<sup>1,2</sup>, Liliana Cruz-Ausejo<sup>3</sup>, Mario J. Valladares-Garrido<sup>4</sup>, Jesús Enrique Talavera<sup>1</sup>, José M. Vela-Ruiz<sup>1</sup>, Jhony A. De La Cruz-Vargas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas de la Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú

<sup>2</sup>Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú.

<sup>3</sup>Facultad de ciencias de la salud, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

<sup>4</sup>Universidad Continental, Lima, Perú

\* victor.vera@urp.edu.pe

Editora asignada: Fanny Petermann Rocha, Universidad Diego Portales, Chile.

Recibido: 17/07/2022; aceptado 05/09/2022; publicado: 20/09/2022

**CITA:** Vera-Ponce VJ, Zeñas-Trujillo GZ, Torres-Malca JR, Cruz-Ausejo L, Valladares-Garrido MJ, Talavera JE, Vela-Ruiz JM, De La Cruz-Vargas JA. Niveles elevados de fibrinógeno en el sujeto delgado metabólicamente obeso: un estudio transversal analítico a partir de una muestra de pobladores peruanos. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2022; 26(4):e1724 doi: 10.14306/renhyd.26.4.1724

La Revista Española de Nutrición Humana y Dietética se esfuerza por mantener a un sistema de publicación continua, de modo que los artículos se publiquen antes de su formato final (antes de que el número al que pertenecen se haya cerrado y/o publicado). De este modo, intentamos poner los artículos a disposición de los lectores/usuarios lo antes posible.

*The Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics strives to maintain a continuous publication system, so that the articles are published before its final format (before the number to which they belong is closed and/or published). In this way, we try to put the articles available to readers/users as soon as possible.*

## RESUMEN

**Introducción:** El fibrinógeno plasmático, es reconocido como un factor de riesgo importante para eventos cardiometabólicos a través de mecanismos como la formación de trombina, agregación plaquetaria e inflamación, todos partes de la disfunción endotelial conducentes al Síndrome Coronario Agudo. Elevados niveles pueden estar presentes en sujetos con obesidad, sin embargo, no hay información suficiente sobre si esto también es igual en los sujetos delgados metabólicamente obesos (DMO).

**Objetivo:** Determinar la asociación entre el DMO y niveles de fibrinógeno en una muestra de pobladores peruanos.

**Metodología:** Estudio transversal analítico. Análisis de datos secundarios del estudio PERU MIGRANT (2007, 989 participantes). Para el diagnóstico de DMO se consideró si presentaba dos o más características de siete criterios metabólicos: circunferencia de la cintura (mediante evaluación antropométrica), triglicéridos, glucosa en ayunas, presión arterial sistólica y diastólica, colesterol-HDL, HOMA-IR, proteína C reactiva (PCR). Se consideró fibrinógeno (elevado  $\geq 450$  mg/dl). Para el análisis de regresión, se realizó un modelo lineal generalizado con enlace log y familia Poisson con varianza robusta. De esa forma, se obtuvo como medida de asociación las razones de prevalencia crudas (RPc) y ajustadas (RPa) por las covariables mencionadas, se consideró intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

**Resultados:** De los 393 participantes seleccionados, el 46,3% fueron mujeres, la mediana de edad fue 47(37–56), 13,5% presentó niveles de fibrinógeno elevado. La prevalencia de DMO fue 32,6%. Solo hubo una relación estadísticamente significativa entre fibrinógeno y el PCR-plasmático ( $\rho=0,54$ ;  $p<0,001$ ). La regresión múltiple, encontró asociación entre el DMO y el nivel altos fibrinógeno plasmático (RP=1,93 IC95%: 1,44–2,57;  $p<0,001$ ).

**Conclusión:** Existe asociación entre los niveles altos de fibrinógeno plasmático y el DMO. Estos resultados pueden servir para futuras investigaciones prospectivas, ya sea para considerarlo un factor de riesgo o como un marcador adicional para el seguimiento y diagnóstico en personas delgadas.

**Palabras clave:** Fibrinógeno; obesidad; metabolismo; inflamación.

## ABSTRACT

**Introduction:** Plasmatic fibrinogen is known as a main risk factor to cardiometabolic diseases through mechanisms such as thrombin formation, platelet aggregation and inflammation, part of the endothelial dysfunction leading to Acute Coronary Syndrome. Elevated fibrinogen levels may be present in subjects with obesity; however, there is not enough information on whether this is also the same among metabolically obese normal-weight subjects (MONW).

**Objective:** To determine the association between being MONW and fibrinogen levels in a sample of Peruvian inhabitants.

**Methodology:** Cross-sectional analytical study. Secondary data analysis of the PERU MIGRANT study (2007, 989 participants). For the diagnosis of MONW, it was considered if it presented two or more characteristics such as: waist circumference (anthropometric evaluation), triglycerides, fasting glucose, systolic blood pressure or diastolic blood pressure, HDL-cholesterol, insulin resistance through HOMA-IR, C-reactive protein. Elevated fibrinogen  $\geq 450$  mg/dl was considered. For regression analysis we used generalized linear model with link log and family Poisson with robust variance. We present crude prevalence ratio and adjusted by mentioned variables, as association parameter. We considered confidence interval 95%.

**Results:** Of the 393 selected participants, 46.3% were women, the median of age was 47(37-56), only 13.5% had elevated fibrinogen levels. The prevalence of the MONW subject was 32.67%. In the correlation analysis, there was only a statistically significant relationship between fibrinogen and plasma CRP ( $\rho = 0.54$ ;  $p < 0.001$ ). In multiple regression, association was found between being MONW and high plasma fibrinogen levels (PR=1.93, 95% CI: 1.44-2.57;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** There is an association between high levels of plasmatic fibrinogen and MONW. These results can serve as a first step for future prospective research, either to be a risk factor or as an additional marker of consideration for monitoring and diagnosis in normal-weight people.

**Keywords:** Fibrinogen; obesity; metabolism; inflammation.

## **MENSAJES CLAVE**

- Este estudio evidenció la asociación entre el alto nivel de fibrinógeno y el sujeto delgado metabólicamente obeso.
- Estudios prospectivos posteriores podrían considerar el papel del fibrinógeno plasmático como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares en sujetos delgados metabólicamente obesos.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad como una enfermedad en la que existe un acumulo anormal o excesivo de grasa, cuyo diagnóstico considera un índice de masa corporal (IMC) mayor a  $30 \text{ kg/m}^2$ <sup>1</sup>. El sujeto obeso se caracteriza por presentar una inflamación sistémica de bajo grado, la que se asocia a mayores complicaciones cardiometabólicas a largo plazo, como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), síndrome metabólico (SM) e hipertensión arterial (HTA)<sup>2,3</sup>. No obstante, existe un grupo de sujetos con un IMC normal que mantienen un perfil metabólico propio de un sujeto obeso. A este tipo de obesidad se le conoce como el delgado metabólicamente obeso (DMO)<sup>4</sup>.

Actualmente, la prevalencia global del DMO es aproximadamente 19%<sup>5</sup>. En el Perú, un estudio transversal realizado en tres ciudades, encontró una prevalencia del 16,5%<sup>6</sup>. El riesgo de los DMO de padecer las complicaciones antes mencionadas es similar al del obeso clásico<sup>7</sup>; por lo tanto, la identificación de este de manera temprana es importante para evitar la progresión de enfermedades crónicas a largo plazo<sup>8</sup>. Esto podría explicarse debido a las manifestaciones que presenta el sujeto DMO, más allá de la expresión fenotípicamente de un peso normal, lo que desencadenaría una cascada de alteraciones metabólicas, como la vía inflamatoria, glucotóxica y lipotóxica, en todo el organismo.

El DMO se define como un IMC en valores normales, sumado a la presencia dos o más de siete criterios metabólicos bien definidos: circunferencia de la cintura aumentada, hipertrigliceridémica, glucosa alterada en ayunas, presión arterial elevada, colesterol-HDL bajo, resistencia a la insulina y la proteína C reactiva (PCR) elevada<sup>9</sup>. De estos, solamente el último se encuentra relacionado a la inflamación sistemática, a pesar de que es conocido que los sujetos con obesidad tienen un estado proinflamatorio importante<sup>10</sup>.

El fibrinógeno plasmático, además de su rol fisiológico en la formación del coágulo sanguíneo, se le considera un marcador inflamatorio<sup>11</sup>. Asimismo, es reconocido como un factor de riesgo importante para eventos cardiometabólicos<sup>12-14</sup>. Si bien en sujetos obesos, se han observado niveles elevados de fibrinógeno<sup>15,16</sup>; dentro de los estudios explorados, se ha encontrado anormalidades metabólicas en sujetos normopeso<sup>6</sup>. Sin embargo, existe limitada evidencia científica sobre la presencia del fibrinógeno plasmático en los DMO<sup>17,18</sup>.

Por eso mismo, el objetivo del presente estudio es determinar la asociación entre el fibrinógeno y el DMO, en una muestra de pobladores peruanos.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño**

Estudio analítico de corte transversal. Análisis de base de datos secundario del estudio PERU MIGRANT (estudio originario), realizado entre los años 2007-2008, por el grupo de investigación Crónicas de la Universidad Cayetano Heredia. Su objetivo fue determinar la magnitud de las diferencias de los factores de riesgo cardiovasculares, entre la población urbano, rural y los migrantes urbano-rural. La base de datos es de acceso libre<sup>19</sup>.

### **Población y muestra**

El estudio originario consideró dos zonas: para la población rural, se seleccionó a los habitantes de la aldea de San José de Secce, ubicado en la provincia de Ayacucho. Para la selección de los sujetos urbanos y migrantes rural-urbano, se escogió a las Pampas de San Juan de Miraflores, ubicado en Lima, la capital del Perú. El muestreo fue aleatorio simple. Los participantes tenían una edad  $\geq 30$  años. La información del estudio primario sobre los criterios de selección, el tamaño de la muestra y las tasas de participación se ha publicado en el protocolo del estudio originario<sup>20</sup>. Este se compuso de un total de 989 participantes.

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, todos los participantes firmaron un consentimiento. Para el presente manuscrito, se incluyó solo a sujetos que presentaban información disponible para las variables de estudio, y como criterio de inclusión se consideró un IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m<sup>2</sup>. A partir de allí, se excluyó a los que no presentaban los datos completos de interés para el estudio. Una vez que se aplicaron estos criterios, la muestra total fue de 393 sujetos.

### **VARIABLES Y MEDICIÓN**

La variable respuesta fue el diagnóstico del sujeto DMO. Consideramos al DMO cuando presenta IMC normal (18.5-24.99 kg/m<sup>2</sup>) y dos o más de las siguientes anormalidades metabólicas: obesidad abdominal según circunferencia de cintura (CC) ( $\geq 80$  cm para mujeres o  $\geq 92$  para hombres), triglicéridos elevados ( $\geq 150$  mg/dl), glucosa en ayunas alterada ( $\geq 100$  mg/dl o en tratamiento farmacológico con hipoglicemiantes), presión arterial sistólica (PAS) o diastólica elevada (PAD) ( $\geq 130$  mmHg PAS y  $\geq 85$  mmHg PAD o en tratamiento farmacológico con

hipotensores, colesterol-HDL disminuido ( $< 50$  mg/dl en mujeres o  $< 40$  mg/dl en varones), presencia de resistencia a la insulina (RI) a través del HOMA-IR ( $\geq 2,00$  y PCR  $\geq 3$  mg/dl)<sup>9</sup>.

La variable exploratoria fue el fibrinógeno plasmático. Este fue categorizado en normal ( $< 450$  mg/dl) y alto ( $\geq 450$  mg/dl)<sup>21</sup>.

La CC fue medida en el punto medio entre la costilla inferior y la cresta ilíaca. La talla total fue medida con precisión de 0,1 cm utilizando un estadiómetro y taburetes estándar, y el peso, medido con el individuo vestido con ropa ligera, con una precisión de 0,05 kg utilizando la balanza electrónica (marca SECA modelo 940). El IMC se calculó a través de la fórmula peso/talla<sup>2</sup>. Luego se categorizó según los criterios de la OMS en: normopeso (18,5 hasta 24,9), sobrepeso (25 hasta 29,9) y la obesidad ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). La PAS y la PAD se midieron hasta 3 veces con un oscilométrico (Marca Omron, modelo M5-i, Japón). Todas las evaluaciones de laboratorio fueron realizadas por un personal capacitado. Se tomaron muestras venosas por la mañana después de un mínimo de 8 horas de ayuno. La glucosa en ayunas y la insulina en ayunas se midieron en plasma y sangre total, respectivamente. La RI se calculó con la calculadora HOMA (Centro Oxford de Diabetes, Endocrinología y Metabolismo, Unidad de Ensayos de Diabetes, <http://www.dtu.ox.ac.uk/>). Los triglicéridos y las HDL-colesterol se midieron en suero y la PCR y el fibrinógeno, en suero y plasma, respectivamente. Todas las muestras de sangre se analizaron en una sola instalación. La resistencia a la insulina se calculó con la calculadora HOMA.

Las otras variables en nuestro análisis fueron: edad (categorizado en grupos de 30 a 44 años, de 45 a 59 años, y 60 a más años, según la prevalencia de obesidad y sobrepeso por edad)<sup>22</sup>, sexo, grupo (urbano, rural o migrante), estado de fumador, bebedor de alcohol y actividad física. La variable migración fue definida como grupos de participantes rurales, migrantes y urbanos, según sus valores de línea de base. El consumo excesivo de alcohol fue definido como bajo y alto y el tabaquismo diario actual, como un autoinforme si fumaba  $\geq 1$  cigarrillos por día (Sí/No). De acuerdo al protocolo del Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ), los niveles categóricos de actividad física (bajo, moderado, alto) se codificaron en base al total de días de actividad física y equivalentes metabólicos (MET) minutos/semana.

## Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico con el software STATA versión 17. Para el análisis descriptivo, las variables cualitativas se resumieron en porcentajes, mientras que las cuantitativas se presentaron en forma de la mediana y el rango intercuartílico, por la distribución anormal, evaluado por el gráfico cuantil-cuantil. Para el análisis bivariado, se realizó la prueba Chi cuadrado de independencia, y la U de Mann Whitney. Se consideró estadísticamente significativo si presentaba un valor  $p < 0,05$ . Para conocer cuál de los marcadores para diagnosticar DMO se encontraba más estrechamente relacionado con los niveles elevados de fibrinógeno se usó la prueba de correlación de Spearman.

Para el análisis de regresión, se realizó un modelo lineal generalizado con enlace log y de la familia Poisson con varianza revista. De esa forma, se obtuvo como medida de asociación las razones de prevalencia crudas (RPC) y ajustadas (RPa) por las covariables antes mencionadas. También se presentaron los intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

## Consideraciones éticas

El presente es un análisis secundario de datos de acceso libre<sup>19</sup> por lo que no se tuvo contacto alguno con sujetos humanos. En tal sentido, los posibles riesgos para los sujetos del análisis son mínimos.

## RESULTADOS

De 393 participantes seleccionados para esta investigación, el 53,7% eran de sexo masculino. El 47,6% pertenecían al grupo migrante. La mediana de edad fue de 47 (RIQ: 37 – 56) años. El 11,47% era fumador y el 6,6% reportó consumos altos de alcohol. La prevalencia de niveles de fibrinógeno plasmático fue del 13,5%, mientras que para el DMO fue 32,3%. Respecto al análisis bivariado, solo el sexo ( $p < 0,001$ ), edad ( $p < 0,001$ ), edad categorizada ( $p < 0,001$ ) y fibrinógeno plasmático elevado ( $p < 0,001$ ) mostraron una asociación estadísticamente significativa con el DMO. Estos resultados son presentados en la **Tabla 1**.

Para conocer la relación entre los marcadores de diagnóstico de DMO con los niveles elevados de fibrinógeno, se empleó la prueba de correlación de Spearman. Esta encontró que solamente habría correlación estadísticamente significativa entre fibrinógeno y PCR plasmática ( $\rho = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ). Ver **Tabla 2**.



**Tabla 1.** Características de importancia de la población peruana urbana, rural y urbano-rural migrante en base al sujeto delgado metabólicamente obeso.

Características	Total n (%)	Delgado metabólicamente obeso		p*
		No (n= 265) n (%)	Si (n= 128) n (%)	
<b>Sexo</b>				
Femenino	182 (46,31)	108 (59,34)	75 (40,66)	< 0,001
Masculino	211 (53,69)	157 (74,41)	54 (23,59)	< 0,001
<b>Edad (años) †</b>				
	47 (37 – 56)	43 (36 – 55)	50 (43 – 59)	
<b>Edad categorizada</b>				
				< 0,001
30 a 44 años	177 (45,15)	141 (79,66)	36 (20,34)	
45 a 59 años	144 (36,73)	83 (57,64)	61 (42,36)	
60 años a mas	71 (18,11)	40 (56,34)	31 (43,66)	
<b>Grupo</b>				
				0,926
Rural	150 (38,17)	101 (67,33)	49 (32,67)	
Migrante	187 (47,58)	125 (66,84)	62 (33,16)	
Urbano	56 (14,25)	39 (69,64)	17 (30,36)	
<b>Actividad física</b>				
				0,431
Bajo	76 (19,59)	47 (61,84)	29 (38,16)	
Moderado	89 (22,94)	58 (65,17)	31 (34,83)	
Alto	223 (57,47)	155 (69,51)	68 (30,49)	
<b>Actualmente fumador</b>				
				0,182
No	347 (88,30)	230 (66,28)	117 (33,72)	
Sí	46 (11,70)	35 (76,09)	11 (23,91)	
<b>Consumo de alcohol</b>				
				0,839
Bajo	367 (93,38)	247 (67,30)	120 (32,70)	
Alto	26 (6,62)	18 (28,23)	8 (30,77)	
<b>Fibrinógeno plasmático</b>				
				< 0,001
Normal	340 (86,51)	246 (72,35)	94 (27,65)	
Elevado	53 (13,49)	19 (35,85)	34 (64,15)	

† Mediana y rango intercuartílico

**Tabla 2.** Análisis de correlación entre cada componente del DMO y el fibrinógeno plasmático

Variables	Fibrinógeno plasmático	
	Rho	valor p*
Cintura abdominal (cm)	0,01	0,867
Presión arterial sistólica (mmHg)	0,08	0,109
Presión arterial diastólica (mmHg)	-0.03	0,502
Glucosa (mg/dl)	0,09	0,082
Triglicéridos (mg/dl)	0,05	0,358
HDL-Colesterol (mg/dl)	0,01	0,852
HOMA - IR	0,09	0,084
Proteína C reactiva	0,54	<b>&lt; 0,001</b>

\*Rho = Coeficiente de correlación, obtenido con el coeficiente de correlación de Spearman

En el análisis de regresión simple, se encontró que la probabilidad de ser DMO en los sujetos con niveles altos de fibrinógeno plasmático era 2,32 veces, en comparación al grupo que presentaban niveles normales (RP=2,32, IC 95% 1,78 – 3,02). En la misma direccionalidad, en la regresión múltiple, se observó que la probabilidad de ser DMO en los sujetos con niveles altos fibrinógeno plasmático alto era 1,93 veces, respecto al grupo que presentaba niveles normales, ajustado por las covariables confusoras: sexo, edad, grupo, estado de fumador, bebedor de alcohol y actividad física (RP=1,93, IC 95%: 1,44 – 2,57; p<0,001). Ver **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Modelo de regresión de Poisson crudo y ajustado para evaluar la asociación entre el fibrinógeno plasmático y el delgado metabólicamente obeso

Característica	Análisis crudo			Análisis ajustado*		
	RP	IC 95%	p	RP	IC 95%	p
Fibrinógeno elevado						
No	Ref.			Ref.		
Sí	2,32	1,78 – 3,02	< 0.001	1,93	1,44 – 2,57	< 0,001

\*Ajustado por edad, sexo, grupo (urbano, rural o migrante), estado de fumador, bebedor de alcohol y actividad física

## DISCUSIÓN

### Hallazgos principales

En el presente estudio, se encontró que un elevado fibrinógeno plasmático se encuentra asociado con el ser DMO en una muestra de pobladores peruanos. Pocos estudios han evaluado directamente esta asociación. Hasta donde se sabe, este es el primero desarrollado en el Perú.

#### *Comparación con otros estudios*

Si bien no se han encontrado estudios que relacionen la asociación directa entre el DMO y el fibrinógeno, si se han encontrado investigaciones que encuentran una asociación directa entre la obesidad clásica con este marcador<sup>23,24</sup>. En el trabajo de Thorand et al.<sup>25</sup>, encontraron que la presencia de obesidad está fuertemente asociada con una inflamación sistémica de bajo grado, en el cual el fibrinógeno explicaba la variabilidad de obesidad, en hombres, con un 1,8% y mujeres, con 6,1%; además, la reducción de peso podía ser como medio para prevenir un estado de inflamación subclínica, idealmente para el sexo femenino. En el trabajo de Montilla et al.<sup>26</sup>, concluyeron que el fibrinógeno, junto a otros marcadores hemostáticos, han mostrado asociación con la obesidad abdominal y factores de riesgo cardiovascular (fibrinógeno y colesterol,  $r=0.198$ ,  $p<0.001$ ; fibrinógeno y triglicéridos  $r=0.116$ ,  $p<0.05$ ). Entre las variables estudiadas por Peppia et al.<sup>18</sup>, en un grupo de mujeres posmenopáusicas, encontró diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de fibrinógeno entre mujeres sin y con obesidad metabólica  $313 \pm 47$  mg/dl vs  $366 \pm 70$  mg/dl). Finalmente, en el estudio de Bo et al. <sup>(17)</sup>, concluyeron que los niveles de tejido adiposo regulan directamente los niveles de reactantes de fase aguda circulantes, entre ellas el fibrinógeno plasmático, independiente del IMC.

De todos los biomarcadores para definir al DMO, el presente estudio encontró que solo existía una relación directa con la PCR. Este resultado puede traducirse en que los demás marcadores no tienen una capacidad inflamatoria percibirle por el fibrinógeno, mientras que sí lo puede ser con el PCR. A su vez, el rol conjunto de estos dos se han visto en otros estudios de patologías reumatológicas, cardiovasculares, entre otros <sup>27</sup>.

## **Interpretación de resultados**

La evidencia acumulada en estos últimos años apunta que el sujeto obeso presenta a una inflamación localizada en el tejido adiposo, que promueve la inflamación sistémica de bajo grado como una fuerza principal que contribuye al desarrollo de comorbilidades a largo plazo<sup>10</sup>. El sujeto DMO no es exento de eso, por lo que los mecanismos entre ambos tipos de obesidad pueden inferirse<sup>28</sup>.

Las respuestas inflamatorias iniciales, producida por moléculas como la PCR o el fibrinógeno, parecen ser de naturaleza adaptativa, apoyando la expansión del tejido adiposo, principalmente en el tejido intra-orgánica<sup>29</sup>. De esta manera, el fibrinógeno elevado tiene implicancia en los cambios que conllevan a la obesidad; además, esto parece conducir a un efecto cíclico, debido a que es probable que el exceso de grasa corporal pueda provocar una disminución del aclaramiento de fibrinógeno plasmático<sup>30</sup>.

Es así como, con el tiempo, se desarrollará una inflamación sistémica crónica de bajo grado, el cual va acompañado de cambios a nivel metabólico, resistencia a la insulina, activación de las catecolaminas, del cortisol, remodelación tisular anormal y fibrosis, contribuyendo en última instancia al desarrollo de diversas patologías asociadas a la obesidad. Es así como las correlaciones entre la obesidad, la inflamación del tejido adiposo y las comorbilidades mencionadas anteriormente hacen necesario conocer las diversas vías de señalización inflamatorias, como del fibrinógeno, para ser considerado un potencial marcador u objetivo terapéutico en un futuro. Para esto, se requieren estudios prospectivos enfocados en el seguimiento y control de los diferentes marcadores biológicos en sujetos delgados, quienes regularmente no representarían una población de riesgo.

## **Implicaciones en la salud pública**

El DMO es un factor de riesgo múltiple para varias enfermedades cardiometabólicas y una condición epidémica de rápido crecimiento a nivel mundial, especialmente en los países en desarrollo. Perú es un país de ingresos medios que ha experimentado una transición nutricional en los últimos años, con un aumento de la prevalencia de enfermedades no transmisibles, donde si bien se ha incrementado el número de personas con sobrepeso u obesidad, también se ha visto incrementado las alteraciones metabólicas en personas que no tienen el IMC elevado. Por lo tanto, es necesario conocer cómo se comporta esta condición y a que factores metabólicos se

encuentran asociadas, como es el caso del fibrinógeno. Inclusive, este podría ser considerado en futuros estudios como un factor adicional para diagnosticar a los pacientes DMO.

### **Fortaleza y Limitaciones**

Las fortalezas del estudio son las siguientes: en primer lugar, representa la primera exploración del fibrinógeno como marcador de consideración en la evaluación de sujetos delgados metabólicamente obesos a partir de una muestra de la población peruana. Y sienta precedentes para el estudio de marcadores de riesgo en sujetos sin aparentes condiciones metabólicas. En segundo lugar, se utilizó una base de datos que empleó un muestreo aleatorio de la población de zonas rural, urbana, ello permite la representatividad de la muestra

Una posible limitación de nuestro estudio es la generalización a toda la población peruana, debido a que el estudio primario fue realizado en base a solo dos ciudades (Ayacucho y Lima); no obstante, dado las características urbana y rural, se podría extrapolar y comenzar a conocer el comportamiento de estas variables. Además, existen otras variables que podrían modificar esta asociación como la calidad de sueño, variables de salud mental como estrés y hábitos alimenticios, que no han podido ser considerados en el modelo ajustado. Finalmente, otra limitación es que se trata de un estudio transversal, por lo que solo se estudia asociación y no causalidad.

### **Conclusiones**

Nuestro estudio evidenció la asociación entre los niveles altos de fibrinógeno plasmático y el sujeto DMO. Estos resultados pueden servir como primer paso para futuras investigaciones prospectivas, ya sea para ser un factor de riesgo o como un marcador adicional de consideración para el seguimiento y diagnóstico en personas delgadas. Así mismo, hace el llamado de atención a no desestimar la consideración de exámenes complementarios en aquellos sujetos sin aparente riesgo metabólico (obesos), que puedan presentar dos o más condiciones de las mencionadas, a fin de prevenir enfermedades crónicas.

### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

VJVP, GZZT, JRMT, MJVG concepción de idea, metodología, análisis, redacción de borrador y versión final de manuscrito. LCA, JET, JMVR y JADV: búsqueda bibliográfica, redacción de primer borrador y versión final del manuscrito

### **FINANCIACIÓN**

Este estudio no recibió financiamiento de alguna institución pública o privada.

### **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores y autoras declaran no tener conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado el 1 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288–98. doi:10.1038/s41574-019-0176-8
3. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism.* 2019;92:98–107. doi:10.1016/j.metabol.2018.10.011
4. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia.* 2019;62(4):558–66. doi:10.1007/s00125-018-4787-8
5. Wang B, Zhuang R, Luo X, Yin L, Pang C, Feng T, et al. Prevalence of Metabolically Healthy Obese and Metabolically Obese but Normal Weight in Adults Worldwide: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2015;47(11):839–45. doi:10.1055/s-0035-1559767
6. Benziger CP, Bernabé-Ortiz A, Gilman RH, Checkley W, Smeeth L, Málaga G, et al. Metabolic Abnormalities Are Common among South American Hispanics Subjects with Normal Weight or Excess Body Weight: The CRONICAS Cohort Study. *PLoS ONE.* 2015;10(11). doi:10.1371/journal.pone.0138968
7. Ding C, Chan Z, Chooi YC, Choo J, Sadananthan SA, Chang A, et al. Regulation of glucose metabolism in nondiabetic, metabolically obese normal-weight Asians. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018;314(5):E494–502. doi:10.1152/ajpendo.00382.2017
8. Kapoor N, Furler J, Paul TV, Thomas N, Oldenburg B. Normal Weight Obesity: An Underrecognized Problem in Individuals of South Asian Descent. *Clin Ther.* 2019;41(8):1638–42. doi:10.1016/j.clinthera.2019.05.016
9. Stefan N. Metabolically Healthy and Unhealthy Normal Weight and Obesity. *Endocrinol Metab Seoul Korea.* 2020;35(3):487–93. doi:10.3803/EnM.2020.301
10. Karczewski J, Śledzińska E, Baturó A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw.* 2018;29(3):83–94. doi:10.1684/ecn.2018.0415
11. Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood.* 2019;133(6):511–20. doi:10.1182/blood-2018-07-818211
12. Chen S, Huang X, Huang Y, Zhao W, Zheng S, Huang Q, et al. Role of plasma fibrinogen in assessing disease activity of patients with gout. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2020;510:483–7. doi:10.1016/j.cca.2020.08.012

13. Tao L, ShiChuan W, DeTai Z, Lihua H. Evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A2, serum amyloid A, and fibrinogen as diagnostic biomarkers for patients with acute cerebral infarction. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(3):e23084. doi:10.1002/jcla.23084
14. Peycheva M, Deneva T, Zahariev Z. The role of fibrinogen in acute ischaemic stroke. *Neurol Neurochir Pol.* 2021;55(1):74–80. doi:10.5603/PJNNS.a2020.0094
15. Aziz CBA, Omar N, Abdullah WZ, Jalil RA, Nik WSW, Zakaria R. Reduced Fibrinogen, Fibrinolytic Biomarkers, and Physical Parameters after a Weight-Loss Program in Obese Subjects. *North Am J Med Sci.* 2014;6(8):377–82. doi:10.4103/1947-2714.139286
16. Osadnik T, Bujak K, Osadnik K, Czarnecka H, Pawlas N, Reguła R, et al. Novel inflammatory biomarkers may reflect subclinical inflammation in young healthy adults with obesity. *Endokrynol Pol.* 2019;70(2):135–42. doi:10.5603/EP.a2019.0002
17. Bo M, Raspo S, Morra F, Cassader M, Isaia G, Poli L. Body fat is the main predictor of fibrinogen levels in healthy non-obese men. *Metabolism.* 2004;53(8):984–8. doi:10.1016/j.metabol.2003.12.009
18. Peppas M, Koliaki C, Papaefstathiou A, Garoflos E, Katsilambros N, Raptis SA, et al. Body composition determinants of metabolic phenotypes of obesity in nonobese and obese postmenopausal women. *Obesity.* 2013;21(9):1807–14. doi:10.1002/oby.20227
19. PERU MIGRANT Study | Baseline dataset [Internet]. figshare; 2016 [citado el 14 de marzo de 2021]. doi:10.6084/m9.figshare.3125005.v1
20. Miranda JJ, Gilman RH, García HH, Smeeth L. The effect on cardiovascular risk factors of migration from rural to urban areas in Peru: PERU MIGRANT Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2009;9:23. doi:10.1186/1471-2261-9-23
21. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood.* 2015;125(9):1387–93. doi:10.1182/blood-2014-08-552000
22. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019;92:6–10. doi:10.1016/j.metabol.2018.09.005
23. Chen Q-F, Cao D, Ye T-T, Deng H-H, Zhu H. Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes Is Associated with an Increase in Fibrinogen Levels. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:3709534. doi:10.1155/2018/3709534
24. Zhang J, Wang Y, Zhang R, Li H, Han Q, Wu Y, et al. Serum fibrinogen predicts diabetic ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;141:1–9. doi:10.1016/j.diabres.2018.04.025



25. Thorand B, Baumert J, Döring A, Herder C, Kolb H, Rathmann W, et al. Sex differences in the relation of body composition to markers of inflammation. *Atherosclerosis*. 2006;184(1):216–24. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.011
26. Montilla M, Santi MJ, Carrozas MA, Ruiz FA. Biomarcadores de estado protrombótico en la obesidad abdominal. *Nutr Hosp*. 2015;31(3):1059–66. doi:10.3305/nh.2015.31.3.8168
27. Zang R, Zhang H, Xu Y, Zhang S, Liu X, Wang J, et al. Serum C-reactive protein, fibrinogen and D-dimer in patients with progressive cerebral infarction. *Transl Neurosci*. 2016;7(1):84–8. doi:10.1515/tnsci-2016-0013
28. Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the “metabolically obese, normal-weight” phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):408–17. doi:10.1097/MCO.0000000000000317
29. Asghar A, Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cell Immunol*. 2017;315:18–26. doi:10.1016/j.cellimm.2017.03.001
30. Alam I, Ng TP, Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The aging perspective. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:456456. doi:10.1155/2012/456456