

ARTÍCULO ORIGINAL

No existe la obesidad metabólicamente sana

Angélica María González Clavijo¹, Luis Felipe Fierro Maya², Jorge Eduardo Caminos¹,
José Alexander Carreño², María Fernanda Garcés¹

¹Departamento de Fisiología. Unidad de Bioquímica, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

²Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

Fecha de recepción: 9/05/2018

Fecha de aceptación: 30/05/2018

Nota: Por su calidad académica e investigativa este trabajo de investigación cumplió con los requisitos para merecer el primer lugar en la Categoría de Mejor Trabajo de Investigación (Presentación Oral), en el 3° Congreso Latinoamericano de Endocrinología, el cual se celebró del 26 al 29 de abril de 2018, en el Centro de Convenciones Cartagena de Indias.

Resumen

Introducción: La expresión Obesidad Metabólicamente Sana (ObMS) hace referencia a un subgrupo de pacientes obesos que no presentan síndrome metabólico y, por consecuencia, parecen tener menos complicaciones cardiovasculares⁽¹⁾.

Objetivo: Describir cuáles son las características bioquímicas y antropométricas por composición corporal que diferencian a los obesos metabólicamente sanos de los obesos metabólicamente enfermos.

Materiales y métodos: Es un estudio de corte transversal con sujetos hombres obesos con edades entre 18 y 30 años, a quienes se les midió porcentaje de grasa total, androide y ginecoide por composición corporal, niveles plasmáticos de Colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, glucemia, PCR, insulina, leptina, adiponectina, galanina, testosterona total y estradiol en ayunas y se les practicó una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTOG) para medición de glucemia, insulina y galanina y se les determinó el índice de insulinoresistencia por HOMA-IR.

Resultados: Se encontraron 16 pacientes con ObMS y 14 pacientes ObME. Se observó hiperinsulinismo basal y HOMA-IR elevado entre los sujetos con ObMS, aunque en menor magnitud que en el grupo de ObME (p=0,009).

También se encontraron niveles elevados de leptina, galanina y proteína C reactiva entre los ObMS, equiparables a los de los ObME y niveles reducidos de adiponectina, en la misma magnitud entre ambos grupos de sujetos.

Conclusiones: Encontramos que la insulina basal, el HOMA-IR, la leptina, la galanina, el PCR y la adiponectina se encuentran alterados entre los sujetos ObMS, en la misma magnitud que entre los ObME, sugiriendo que las alteraciones bioquímicas son hallazgos mucho más tempranos que los cambios en las variables clínicas que definen al síndrome metabólico.

Palabras clave: Obesidad, obesos metabólicamente sanos, obesos metabólicamente enfermos, síndrome metabólico, insulinoresistencia.

Summary

Introduction: The term *Metabolically Healthy Obesity (ObMS)* refers to a subgroup of obese patients who do not have metabolic syndrome and consequently seem to have fewer cardiovascular complications¹

Objective: Describe the biochemical and anthropometric characteristics by body composition that differentiate the Obese Metabolically Healthy from the Obese Metabolically Sick.

Materials and methods: It is a cross-sectional study with obese men aged between 18 and 30 years who were measured percentage of total fat, android and gynecoid by body composition, plasma levels of Total Cholesterol, HDL, LDL, VLDL, Triglycerides, Glycemia, PCR, insulin, leptin, adiponectin, galanin, total testosterone and estradiol in the fasted state and an oral glucose tolerance test (PTOG) was performed to measure blood sugar, insulin and Galanin, and the insulin-resistance index was determined. by HOMA IR.

Results: We found 16 patients with ObMS and 14 ObME patients. Basal hyperinsulinism and elevated HOMA IR were observed among subjects with ObMS, although to a lesser extent than in the ObME group (p0.009).

High levels of leptin, galanin and C-reactive protein were also found among the ObMS, comparable to those of the ObME and reduced levels of adiponectin, in the same magnitude between both groups of subjects

Conclusions: We found that basal insulin, HOMA-IR, leptin, galanin, PCR, adiponectin are altered among ObMS subjects, in the same magnitude as among ObMEs, suggesting that biochemical alterations are much earlier findings than changes in the clinical variables that define the metabolic syndrome.

Key Words: Obesity, Obese Metabolically Healthy, Obese Metabolically Sick, Metabolic Syndrome, Insulin-Resistance.

Objetivos

Describir cuáles son las características bioquímicas y antropométricas por composición corporal que diferencian a los obesos metabólicamente sanos de los obesos metabólicamente enfermos en una corte transversal de adultos jóvenes (18 a 30 años de edad).

Justificación

La obesidad en Colombia, definida como un IMC mayor a 30 kg/m² tiene una prevalencia del 16% según la última Encuesta Nacional en Salud⁽²⁾. Las consecuencias de la obesidad sobre la salud están claramente demostradas, siendo factor de riesgo elevado para muchas enfermedades, tales como la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, diferentes tipos de cáncer, como el de colon, mama y endometrio^(3,4).

Sin embargo, existen diferencias individuales en la respuesta metabólica a la obesidad y, pese a que la obesidad es el principal factor de riesgo para padecer síndrome metabólico que predispone a enfermedades cardiovasculares y metabólicas, parece existir un grupo de personas obesas que están protegidas, al menos por un tiempo, de las complicaciones cardiovasculares claramente conocidas para la obesidad.

Al comparar los resultados de las variables bioquímicas y clínicas entre los sujetos obesos metabólicamente sanos y los obesos metabólicamente enfermos se busca descifrar si los criterios empleados en la definición del síndrome metabólico son suficientes para diferenciar a estos dos grupos de sujetos con obesidad.

Materiales y métodos

Es un estudio de corte transversal, realizado entre enero del 2015 y enero del 2016. El grupo de estudio consistió en 30 pacientes hombres obesos no diabéticos entre los 18 y 30 años (24,12 ± 3,96 años); IMC medio 38,54 ± 4,57 kg/m². Obesidad se definió como un IMC > 30 kg/m², de acuerdo con los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud y el Grupo de Trabajo Internacional sobre Obesidad.

Se excluyeron los sujetos diagnosticados con diabetes tipo 2, con enfermedades crónicas como HTA, falla cardíaca o falla renal y los que hubieran usado medicamentos u hormonas en los últimos 12 meses.

La composición corporal se determinó mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) (DPX-L; Lunar Radiation, Madison, WI).

El protocolo fue avalado por el Comité de Ética Médica de la Universidad Nacional de Colombia y todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes de ingresar al estudio.

A todos los sujetos se les tomaron a las 07:00 horas, después de un ayuno de 12 horas, muestras sanguíneas para medición de los niveles séricos de colesterol total, colesterol HDL,

colesterol LDL, colesterol VLDL, triglicéridos, glucemia, insulina, testosterona total y estradiol y luego se les administró una solución de glucosa de 75 g/300 mL por vía oral para tomas adicionales de sangre a los 0, 30, 60 y 120 minutos durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT), se separaron por centrifugación a 1000 g durante 15 minutos y se almacenaron a -80 °C hasta el ensayo. La evaluación del modelo de homeostasis (HOMA-IR) se calculó en todos los sujetos, como se describe Matthews et al⁽⁵⁾.

Los pacientes obesos eran clasificados como sanos si no cumplían los criterios de síndrome metabólico y enfermos si cumplían los criterios de síndrome metabólico definidos por la IDF (*Internacional Diabetes Foundation*)⁽⁶⁾ como la presencia de perímetro abdominal mayor a 90 cm en hombres (se homologó a nuestra población el criterio de perímetro abdominal de la raza oriental), sumado a dos de los siguientes criterios: hipertrigliceridemia mayor a 150 mg/dL, HDL bajo menor a 40 mg/dL, presión arterial (PA) elevada mayor a 130/85 mmHg, glucemia >100 mg/dL incluyendo DM.

Se midieron los niveles de galanina en suero humano, utilizando kits de ELISA disponibles comercialmente (número de catálogo CEB084Hu - Wuhan USCN Business Co., Ltd). Los coeficientes de variación intra e inter ensayo (CV) fueron <10% y <12%, respectivamente. Los niveles en suero de adiponectina humana se midieron con un ELIT KIT humano comercialmente disponible (número de catálogo KHP0041 - Thermo Fisher Scientific Inc). Los coeficientes de variación intra e inter ensayo (CV) fueron <3,8% y <5,5%, respectivamente. Las concentraciones de leptina en suero humano se midieron con un kit de ELISA humano comercialmente disponible (número de catálogo KAC2281 - Thermo Fisher Scientific Inc) con coeficientes de variación intra e inter ensayo (CV) de <3,9% y <5,3%, respectivamente. Finalmente, todas las muestras se analizaron por duplicado y se informó el valor medio de dos mediciones.

Resultados

De los 30 jóvenes obesos que se incluyeron en el estudio, 16 pacientes no llenaron los criterios para síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de la IFD, por lo que se consideraron obesos metabólicamente sanos (ObMS) y 14 llenaron criterios de síndrome metabólico por lo que se consideraron obesos metabólicamente enfermos (ObME). En la **tabla 1** se observa la distribución de pacientes con síndrome metabólico.

Tabla 1. Distribución síndrome metabólico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	16	53,3	53,3	53,3
SÍ	14	46,7	46,7	100,0
Total	30	100,0	100,0	

Tabla 2. Análisis estadístico por grupos

VARIABLES	Síndrome metabólico	N	Media	Desviación tip.	Error típ. de la media
Edad (años)	SÍ	14	23,3	3,7	0,9
	NO	16	24,4	4,9	1,0
Leptina (pg/mL)	SÍ	14	24067,9	9798,1	2618,6
	NO	16	30672,2	19073,5	4768,4
Adiponectina (unidades)	SÍ	14	12,7	2,0	0,5
	NO	16	13,8	1,9	0,5
Galanina basal (pg/mL)	SÍ	14	68,3	15,2	4,1
	NO	16	63,9	9,5	2,4
Galanina 30 min (pg/mL)	SÍ	14	76,0	14,3	3,8
	NO	16	71,3	13,7	3,4
Galanina 1 H (pg/mL)	SÍ	14	76,7	16,1	4,3
	NO	16	74,0	13,0	3,3
Galanina 2 H (pg/mL)	SÍ	14	82,2	20,2	5,4
	NO	16	72,3	13,7	3,4
Índice Masa Corporal (Kg/m ²)	SÍ	14	39,5	5,3	1,4
	NO	16	36,8	4,4	1,2
Perímetro abdominal (cm)	SÍ	14	113,8	9,1	2,4
	NO	16	108,4	7,4	1,9
Grasa androide (porcentaje)	SÍ	14	54,9	4,0	1,1
	NO	16	56,4	2,2	0,6
Grasa ginecoide (porcentaje)	SÍ	14	46,6	4,5	1,2
	NO	16	48,1	3,3	0,9
Grasa total (porcentaje)	SÍ	14	44,7	4,6	1,2
	NO	16	45,5	3,1	0,8
Densidad mineral ósea (g/cm ²)	SÍ	14	1,4	0,1	0,0
	NO	16	1,3	0,1	0,0
Glucemia basal (mg/dL)	SÍ	14	93,2	13,2	3,5
	NO	16	84,4	7,3	1,8
HOMA-IR	SÍ	14	8,0	3,2	0,9
	NO	16	4,8	2,6	0,7
Glucemia 30 M (mg/dL)	SÍ	14	140,6	32,2	8,6
	NO	16	119,7	16,1	4,0
Glucemia 1 H (mg/dL)	SÍ	14	121,4	40,2	10,7
	NO	16	104,6	18,8	4,7
Glucemia 2 H (mg/dL)	SÍ	14	100,7	29,9	8,0
	NO	16	82,1	23,0	5,7
Insulina basal (uUI/mL)	SÍ	14	33,6	12,2	3,4
	NO	16	22,8	11,4	2,8

Insulina 30 M (uUI/mL)	SÍ	14	214,1	103,0	27,5
	NO	16	217,5	96,5	24,9
Insulina 1 H (uUI/mL)	SÍ	14	185,2	112,8	30,1
	NO	16	124,6	45,0	11,6
Insulina 2 H (uUI/mL)	SÍ	14	137,1	119,9	32,1
	NO	16	69,6	50,7	13,1
Colesterol total (mg/dL)	SÍ	14	189,6	30,3	8,1
	NO	16	189,1	26,1	6,5
Colesterol HDL (mg/dL)	SÍ	14	38,4	5,4	1,4
	NO	16	42,1	8,7	2,2
Colesterol LDL (mg/dL)	SÍ	14	109,6	22,9	6,1
	NO	16	116,8	30,5	7,6
Colesterol VLDL (mg/dL)	SÍ	14	43,4	25,7	6,9
	NO	16	29,6	13,1	3,3
Triglicéridos (mg/dL)	SÍ	14	226,1	122,4	32,7
	NO	16	151,4	62,9	15,7
Tensión arterial sistólica (mmHg)	SÍ	14	135,1	11,1	3,0
	NO	16	124,5	11,0	2,8
Tensión arterial diastólica (mmHg)	SÍ	14	86,4	12,0	3,2
	NO	16	83,9	9,1	2,3
Testosterona libre (pg/mL)	SÍ	14	12,6	4,0	1,1
	NO	16	12,2	3,8	0,9
Testosterona total (ng/mL)	SÍ	14	5,6	1,8	0,5
	NO	16	5,2	1,3	0,3
PCR ultrasensible (mg/dL)	SÍ	14	6,0	5,0	1,3
	NO	16	5,2	3,8	1,0
Estradiol quimioluminiscencia (pg/mL)	SÍ	14	42,1	6,2	1,6
	NO	16	35,6	5,3	1,3

El análisis estadístico por grupos se muestra en la **tabla 2**. El análisis estadístico de las variables con respecto a la hipótesis nula se muestra en el anexo 1.

No se encontraron diferencias significativas entre los sujetos clasificados como ObME y los sujetos ObMS para IMC ($39,5 \pm 5,3$ Kg/m² vs. $36,8 \pm 4,5$ Kg/m²; $p=0,28$), perímetro abdominal ($113,8 \pm 9,1$ cm vs. $108,4 \pm 7,4$; $p=0,128$) grasa corporal total ($44,7 \pm 4,6\%$ vs. $45,5 \pm 3,1\%$; $p=0,706$), distribución de grasa androide ($54,9 \pm 4,0\%$ vs. $56,4 \pm 2,2\%$; $p=0,257$), y ginecoide ($46,6 \pm 4,5\%$ vs. $48,1 \pm 3,3\%$; $p=0,706$) **tabla 2**.

Los niveles de glucosa durante la PTOG no fueron estadísticamente diferentes entre los ObME y los ObMS a los 0, 30, 60 y 120 minutos. Los valores de insulina basal sí fueron estadísticamente diferentes entre los ObME y ObMS ($33,6 \pm 12,2$ μ UI/mL vs. $22,8 \pm 11,4$ μ UI/mL; $p=0,009$) que se reflejaron

en un valor de HOMA-IR (Índice de Resistencia a la Insulina) también estadísticamente significativo ($8,0 \pm 3,2$ vs. $4,8 \pm 2,6$; $p=0,009$); sin embargo, los valores de insulina durante la PTOG a los 30 min ($214,1 \pm 103$ μ UI/mL vs. $217,5 \pm 96,5$ μ UI/mL; $p=1,000$), 60 min ($185,2 \pm 112,8$ μ UI/mL vs. $124,6 \pm 4,5$ μ UI/mL; $p=0,143$), 120 min ($137,1 \pm 119,9$ μ UI/mL vs. $69,8 \pm 50,7$ μ UI/mL; $p=0,466$).

Las variables del perfil lipídico que no eran tenidas en cuenta para diferenciar a los pacientes ObME de los pacientes ObMS como fueron colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, solo los valores de HDL ($38,4 \pm 5,4$ mg/dL vs. $42,1 \pm 8,7$ mg/dL; $p=0,014$) y no los de triglicéridos ($226 \pm 122,4$ mg/dL vs. $151,4 \pm 62,4$ mg/dL; $p=0,066$), que eran un criterio bioquímico de selección, mostraron diferencia estadística.

La población de ObMS tuvo una media de proteína C reactiva (PCR) de $5,2 \pm 3,8$ mg/dL. Las cifras tensionales fueron estadísticamente diferentes entre los ObME y ObMS para TAS ($135,1 \pm 11,1$ mmHg vs. $124,5 \pm 11$ mmHg; $p=0,026$) y TAD ($86,4 \pm 12,0$ mmHg vs. $83,9 \pm 9,1$ mmHg; $p=0,024$).

Los valores de leptina ($24076,9 \pm 9798,1$ pg/mL vs. $30672,2 \pm 819073,5$ pg/mL; $p=0,715$), Galanina ($68,3 \pm 15,2$ pg/mL vs. $63,9 \pm 9,5$ pg/mL; $p=1,0$) y adiponectina ($12,7 \pm 2,0$ mg/dL vs. $13,8 \pm 1,9$ mg/dL; $p=0,014$) no fueron estadísticamente significativos en diferenciar ObME de ObMS.

Por otra parte, tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos para testosterona total ($5,6 \pm 11,1$ ng/mL vs. $5,2 \pm 1,3$ ng/mL; $p=1,0$) estradiol ($42,1 \pm 6,2$ pg/mL vs. $35,6 \pm 5,3$ pg/mL; $p=0,066$) y PCR ($6,0 \pm 5,0$ mg/dL vs. $5,2 \pm 3,8$ mg/dL; $p=0,730$).

Discusión

El síndrome metabólico fue descrito por primera vez en 1988 por Gerald Reaven como la presencia conjunta de intolerancia a la glucosa, dislipidemia e HTA y llamó la atención por su asociación con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y diabetes⁽⁷⁾. La prevalencia en la población joven no es despreciable. En Estados Unidos, el síndrome metabólico estaba presente en 28,7% de los pacientes adolescentes con sobrepeso⁽⁸⁾. En el estudio de Ramírez Vélez et al.,⁽⁹⁾ realizado entre universitarios en las ciudades de Bogotá, Tunja y Cali, se encontraron 617 hombres jóvenes (promedio de edad de 21,7 años) con síndrome metabólico según los criterios de IDF, pero solo 31 jóvenes tenían un IMC > a 30 y de éstos, 16 jóvenes (2,6%) tenían síndrome metabólico.

Nuestro estudio encontró 30 jóvenes obesos que llenaron los criterios de inclusión y de éstos 14 tenían síndrome metabólico (46,7% de los 30 pacientes), por lo que pese a lo pequeña de la muestra, constituye un hallazgo alarmante.

El fenotipo de obeso metabólicamente sano (ObMS) fue descrito por primera vez en el 2001 por Sims e incluía individuos con obesidad pero sin la presencia de síndrome metabólico o complicaciones metabólicas⁽¹¹⁾. Algunos estudios sugerían que esta población tenía un riesgo cardiovascular y de enfermedades metabólicas comparable a los individuos no obesos metabólicamente sanos^(12,13) (NOBMS); sin embargo, esto aún no está claro. Estudios recientes como el metanálisis de JA Bell⁽¹⁴⁾ y el de Eckel N⁽¹⁵⁾ encontraron que los ObMS mostraban un riesgo incrementado de desarrollar diabetes tipo 2 (RR 4,03 (IC 95% = 2,66-6,09) en comparación a los adultos no obesos metabólicamente sanos (NOBMS) y un mayor riesgo cardiovascular (RR = 1,45; IC 95% RR = 1,20/1,70), respectivamente.

La adiponectina suele estar más baja en los sujetos obesos, pero diversos estudios han mostrado hiperadiponectinemia paradójica en individuos ObMS^(16,17,18,19). Nuestro estudio no

encontró diferencias entre los ObMS y ObME, pero los ObMS tuvieron valores disminuidos de adiponectina si se comparan los valores de referencia descritos en sujetos sanos (Sandoval et al, *Nature*, 2017).

La galanina, un neuropéptido involucrado en la homeostasis del metabolismo energético y control del peso⁽²⁰⁾, se ha encontrado en concentraciones más elevadas en el plasma de sujetos obesos comparados con hombres no obesos metabólicamente sanos y se ha descrito una correlación positiva entre los valores de galanina y los valores de HOMA IR (Sandoval et al⁽²¹⁾. En el presente estudio encontramos que los ObMS tuvieron valores altos de galanina similares a los de los sujetos ObME.

De manera similar a los estudios de Iglesias Mollí⁽²²⁾ y Martínez-Larrad⁽²³⁾ encontramos signos de inflamación crónica medida por proteína C reactiva tanto en los ObME como los ObMS por lo que ambos grupos tendrían similar riesgo de enfermedades cardiovasculares, teniendo en cuenta que se ha descrito una tendencia a mayor riesgo de enfermedad coronaria (hazard ratio 1,59, IC 95% 0,97-2,62, $P=0,066$)⁽²⁴⁾ en sujetos obesos metabólicamente sanos con un valor de PCR > de 2 mg/L.

La obesidad es la causa más común de insulinorresistencia, y esta es un factor de riesgo ampliamente conocido para el desarrollo de DM,⁽²⁵⁾ dislipidemia aterogénica, hipertensión esencial y enfermedad por hígado graso no alcohólico⁽²⁶⁾ y es un factor de riesgo cardiovascular de manera indirecta a través de su relación con hiperglucemia, HTA y dislipidemia⁽²⁷⁾.

La insulinorresistencia es un estado de insensibilidad de los tejidos periféricos al efecto de la insulina que lleva a las células de los islotes beta pancreáticos a aumentar la secreción de insulina (hiperinsulinemia) en un afán de mantener la homeostasis de la glucosa⁽²⁸⁾. La insulina actúa a través de un receptor (IR) con actividad de tirosina cinasa (PTK), lo cual conduce a la fosforilación de los sustratos de RI y estos a su vez a la activación corriente abajo de las vías de señalización, (PI3K)/AKT, implicadas en la regulación del crecimiento y la mitogénesis⁽²⁹⁾. A nivel hepático, AKT2 fosforila el factor de transcripción *Forkhead box protein O1* (Foxo-1) e inhibe su traslocación al núcleo, suprimiendo así la expresión de la transcripción de sus genes blanco relacionados con la gluconeogénesis⁽³⁰⁾. Además, mediante la activación de la vía AKT2 hepática, la insulina induce la expresión de (SREBP1) (proteína de unión al elemento regulador del colesterol) un factor regulador en la homeostasis lipídica⁽³¹⁾.

Por lo tanto, alteraciones en la vía de señalización de la insulina se relacionan con alteraciones en los mecanismos de control del metabolismo energético de la glucosa y los lípidos y si se perpetúan en el tiempo, al desarrollo de DM tipo2 y enfermedad cerebrovascular.

Al comparar los resultados de ambos grupos de sujetos obesos contra los parámetros considerados normales en sujetos no obesos, encontramos que tanto los ObME como los ObMS tuvieron valores alterados de proteína C reactiva, gala-

Anexo 1. Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las medianas de leptina son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,715 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
2	Las medianas de adiponectina son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,715 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
3	Las medianas de galanina basal son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	1,000 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
4	Las medianas de galanina 30 min. son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,715 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
5	Las medianas de galanina 1 H son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	1,000 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
6	Las medianas de Galanina 2 H son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,715 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
7	Las medianas de índice de masa corporal son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,275 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
8	Las medianas de perímetro abdominal son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,257 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
9	Las medianas de grasa androide son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,128 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
10	Las medianas de grasa ginecoide son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,706 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
11	Las medianas de grasa total son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,706 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
12	Las medianas de DMO son las mismas entre las categorías de S. metabol.L	Prueba de medianas de muestras independientes	0,170 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
13	Las medianas de glucemia basal (mg/dL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,715 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
14	Las medianas de HOMA son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,009 ^{1,2}	Rechazar la hipótesis nula
15	Las medianas de glucemia 30 m (mg/dL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,715 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
16	Las medianas de glucemia 1 H (mg/dL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,715 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
17	Las medianas de glucemia 2 H (mg/dL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,715 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
18	Las medianas de insulina basal (uUI/mL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,009 ^{1,2}	Rechazar la hipótesis nula
19	Las medianas de insulina 30 m (uUI/mL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	1,000 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
20	Las medianas de insulina 1 H (uUI/mL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,143 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula

21	Las medianas de insulina 2 H (uUI/mL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,466 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
22	Las medianas de colesterol TOTAL (mg/dL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,715 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
23	Las medianas de colesterol HDL (mg/dL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,014 ^{1,2}	Rechazar la hipótesis nula
24	Las medianas de colesterol LDL (mg/dL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	1,000 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
25	Las medianas de colesterol VLDL (mg/dL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,066 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
26	Las medianas de triglicéridos (mg/dL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,066 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
27	Las medianas de TAS son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,026 ^{1,2}	Rechazar la hipótesis nula
28	Las medianas de TAD son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,024 ^{1,2}	Rechazar la hipótesis nula
29	Las medianas de testosterona libre (pg/ml) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	1,000 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
30	Las medianas de testosterona total (ng/ml) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	1,000 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
31	Las medianas de PCR ultrasensible (mg/dL) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,730 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula
32	Las medianas de estradiol quimioluminiscencia (pg/ml) son las mismas entre las categorías de S. metabol.	Prueba de medianas de muestras independientes	0,066 ^{1,2}	Retener la hipótesis nula

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es 0,05

¹ Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

² Sig. exacta de Fisher

nina, leptina y adiponectina, por lo que concluimos que ambos grupos están enfermos y, por lo tanto, que no existe la obesidad metabólicamente sana. También encontramos que los marcadores de insulinoresistencia, como el HOMA-IR, y la hiperinsulinemia basal, parecen ser marcadores más tempranos que los cambios en los valores de otros parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos.

Nosotros postulamos, por lo tanto, que los criterios de síndrome metabólico no son útiles en diferenciar una población con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular o metabólica que otra y que debería utilizarse con mayor frecuencia los índices de insulinoresistencia como el HOMA-IR, la proteína C reactiva, los niveles de galanina, leptina y adiponectina como marcadores bioquímicos tempranos de dicho riesgo.

Referencias

- Primeau V, Coderre L, Karelis AD, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes*. 2011;35:971-81.
- Análisis de situación de salud. A s i s [Internet].. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/An%C3%A1lisisdeSalud.aspx>.
- Fundación Colombiana de Obesidad FUNCOBES. Guías colombianas para el manejo científico de la obesidad y sobrepeso. 2012;1-82. Available from: <http://academia.utp.edu.co/medicinadeportiva/files/2012/04/GUIAS-COLOMBIANAS-PARA-MANEJO-CIENTIFICO-OBESIDAD.pdf>
- Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, Schutter A De, et al. Update on Obesity and Obesity paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2015.12.003>
- Matthews, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412-9 (1985).
- Alberti, K.G.; Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesit Circulation 2009, 120, 1640-1645. [PubMed]
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- Cook S¹, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Aug;157(8):821-7.
- Robinson Ramirez-Vélez , Jorge Enrique Correa-Bautista, Alejandra Sanders-Tordecilla I. Percentage of Body Fat and Fat Mass Index as a Screening Tool for Metabolic Syndrome Prediction in Colombian University Students. *Nutrients* 2017, 9, 1009; doi:10.3390/nu9091009
- H. Bryan Brewer, Jr.Increasing HDL Cholesterol levels. *N Engl J Med* 2004; 350:1491-1494 DOI: 10.1056/NEJMp048023
- Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*. 2001; 50:1499± 1504. <https://doi.org/10.1053/meta.2001.27213> PMID: 11735101
- Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, Vasan RS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:2906±2912. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0594> PMID: 16735483
- Ortega FB, Lee D-C, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J*. 2013; 34:389± 397. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs174> PMID: 22947612.
- J. A. Bell, M. Kivimaki and M. Hamer. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *obesity reviews* (2014) 15, 504-515.
- Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 956±966. <https://doi.org/10.1177/2047487315623884> PMID: 26701871
- Doumatey AP, Bentley AR, Zhou J, Huang H, et al. Paradoxical hyperadiponec-
nectinemia is associated with the metabolically healthy obese (MHO) phenotype in African Americans. *J Endocrinol Metab*. 2012;2(2):51-65.
- Aguilar-Salinas CA, García EG, Robles L, et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):4075-4079.
- Morrison JA, Glueck CJ, Daniels S, et al. Paradoxically high adiponectin and the healthy obese phenotype in obese black and white 16-year-old girls. *Transl Res*. 2010;156(5):302-308.
- Scott Ahl, Mitchell Guenther, Shi Zhao et al. Adiponectin Levels Differentiate Metabolically Healthy vs Unhealthy Among Obese and Nonobese White Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015, 100(11):4172-4180.
- IN1, L. The role of galanin in metabolic disorders leading to type 2 diabetes mellitus. *Drug News Perspect*. 18, 173-7 (2005).
- Sandoval-Alzate HF, Agudelo-Zapata Y, González-Clavijo AM, et al Serum Galanin Levels in Young Healthy Lean and Obese Non Diabetic Men during an Oral Glucose Tolerance Test. *Sci Rep*. 2016 Aug 23;6:31661. doi: 10.1038/srep31661
- Iglesias Molli AE, Penas Steinhardt A, López AP, et al. Metabolically healthy obese individuals present similar chronic inflammation level but less insulin-resistance than obese individuals with metabolic syndrome. *PLoS ONE*. 2017; 12(12): e0190528. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190528>
- Martínez-Larrad MT, Corbatón Anchuelo A, Del Prado N, et al. Profile of Individuals Who Are Metabolically Healthy Obese Using Different Definition Criteria. A Population-Based Analysis in the Spanish Population. *PLoS ONE*. 2014; 9(9): e106641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106641>
- Van Wijk DF¹, Boekholdt SM², Arsenault BJ³, et al. C-Reactive Protein Identifies Low-Risk Metabolically Healthy Obese Persons: The European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jun 3;5(6). pii: e002823. doi: 10.1161/JAHA.115.002823
- Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993, 329:1988-1992.
- Park BH, Yoon JM, Kim JH, Moon JH, et al. Pathologic Impact of Insulin Resistance and Sensitivity on the Severity of Liver Histopathology in Pediatric Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Yonsei Med J*. 2017 Jul;58(4):756-762. doi: 10.3349/ymj.2017.58.4.756
- Uppalal B¹, Karanayil LS² Incidence of Metabolic Syndrome in Patients Admitted to Medical Wards with ST Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Diagn Res*. 2017 Mar;11(3):OC17-OC20. doi: 10.7860/JCDR/2017/24803.9481.
- Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2008; 6(4).DOI: 10.1089/met.2008.0034
- Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):799-806.
- Franco-Bourland RE, Mendez-Sanchez N. The liver is the key organ for the development of metabolic syndrome. *Ann Hepatol* 2011;10:216-217.
- Biddinger SB, Kahn CR. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annu Rev Physiol* 2006;68:123-158.