



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Hospital Regional Universitario de Málaga



Universidad de Málaga
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina y Dermatología

Tesis doctoral:

"Caracterización de los fenotipos metabólicamente discordantes de la población adulta de Málaga."

Dariusz Piotr Narankiewicz

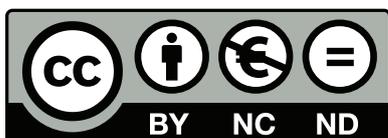
Málaga, 2014



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: Dariusz Piotr Narankiewicz

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Hospital Regional Universitario de Málaga



D. Ricardo Gómez Huelgas, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y Director de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna de los Hospitales Universitarios, Regional y Virgen de la Victoria de Málaga

Dña. M^a Rosa Bernal López, Coordinadora de Investigación de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna de los Hospitales Universitarios, Regional y Virgen de la Victoria de Málaga

CERTIFICAN:

Que D. Dariusz Piotr Narankiewicz, licenciado en Medicina por la Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Polonia) ha realizado bajo su dirección la realización de esta tesis doctoral, cuyo título es “Caracterización de los fenotipos metabólicamente discordantes de la población adulta de Málaga”, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a su juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarios para ser sometido a la lectura y defensa ante el tribunal.

Y para que conste, firmo al presente en Málaga a 25 de Septiembre de 2014.

Fdo. Director: Prof. Ricardo Gómez Huelgas

Fdo. Director: Dra. M^a Rosa Bernal López

Fdo. Doctorando: Dariusz Piotr Narankiewicz

AGRADECIMIENTOS

Detrás de una tesis hay muchas personas además del autor. Durante los largos meses de trabajo he contado con la generosidad de personas que me han brindado su ayuda y han aportado su conocimiento y experiencia. He tenido la fortuna de contar con la paciencia y dedicación del Profesor Ricardo Gómez Huelgas y la Dra. M^a Rosa Bernal López, siempre dispuestos a buscar un hueco en sus apretadas agendas.

Parte fundamental en mi labor de investigación ha sido el personal sanitario del Centro de Salud “Ciudad Jardín” y en especial, el D. Antonio Baca Osorio y el Dr. José Mancera Romero, por proporcionarme los datos que han servido de base para que este trabajo pudiera un punto de partida y llegar a buen término.

Estos agradecimientos no estarían completos si no menciono al Servicio de Medicina Interna de Hospital Regional Universitario de Málaga. Gracias a todos por vuestro interés y apoyo.

Y por último, pero no sin menos importancia, quiero agradecer a Alberto González Guerrero, por su paciencia y su ánimo durante el desarrollo de esta tesis.

*Dedicado a mis padres
Aleksandra y Waldemar*

ABREVIATURAS

ADPR1 - adiponectin receptor 1

ANOVA - analysis of variance

ALT - alanine aminotransferase

apoB - apolipoprotein B

AST - aspartate aminotransferase

ATP-III - Adult Treatment Panel III

BrCa1 - breast cancer 1 early onset

DE - desviación estándar

DEXA - dual energy X-ray absorptiometry

DGAT2 - diglyceride acyltransferase 2

EEUU - Estados Unidos

ERK - extracellular-signal-regulated kinase

FAS - fatty acid synthase

FLI - fatty liver index

GGT - gamma-glutamyl transferase

HbA1c - hemoglobina glicosilada

HDL colesterol - high density lipoprotein colesterol

HGNA - hígado graso no alcohólico

HOMA - homeostatic model assessment

HMW - high molecular weight

HR - hazard ratio

IDF - International Diabetes Federation

IGF-1 - insulin-like growth factor 1

IGFBP - insulin-like growth factor-binding protein

IL-1 β - interleukin-1beta

IL-6 - interleukin-6

IL-10 - interleukin-10

IL-18 - interleukin-18

IMC - índice de masa corporal

IRS1 - insulin receptor substrate 1

LDL colesterol - low density lipoprotein colesterol

LF% - liver fat percentage

MANW - metabolically abnormal normal-weight

MAO - metabolically abnormal obese

MAOW - metabolically abnormal overweight

MCSF - macrophage colony stimulating factor

MET - metabolic equivalent of task

MHNW - metabolically healthy normal-weight

MHO - metabolically healthy obese

MHOW - metabolically healthy overweight

NAFLD score - non-alcoholic fatty liver disease score

NF- κ B - nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey

NK - natural killer

NLRP3 - NOD-like receptor family pyrin domain containing-3

OR - odds ratio

OMS - Organización Mundial de la Salud

PAI-1 - plasminogen activator inhibitor-1

PCRhs - high sensitive C reactive protein

PPAR - peroxisome proliferator-activated receptor

Pref 1 - preadipocyte factor 1

REGICOR - Registre Gironí del Cor

RM - resonancia magnética

RR - relative risk

SAOS - síndrome de apnea obstructiva del sueño

SCORE - Systematic COronary Risk Evaluation

SIRT1 - NAD-dependent deacetylase sirtuin-1

SNP - single nucleotide polymorphism

STAMP2 - six-transmembrane protein of prostate 2

sTWEAK - soluble TNF-like weak inducer of apoptosis

TAC - tomografía axial computarizada

TGF- β - transforming growth factor-beta

TNF- α - tumor necrosis factor alpha

VEGF-A - vascular endothelial growth factor A

VLDL - very low density lipoprotein

VO₂max - maximal oxygen consumption

INTRODUCCIÓN.....	1
1. Definición de la obesidad.....	2
2. Epidemiología de la obesidad.....	4
3. Trastornos asociados a la obesidad.....	6
4. Fenotipos metabólicamente discordantes.....	11
4.1. Concepto, criterios diagnósticos, prevalencia.....	11
4.2. Mecanismos etiopatogénicos.....	15
4.3. Factores asociados a los fenotipos metabólicamente discordantes.....	31
4.4. Riesgo cardiovascular en los sujetos con fenotipos metabólicamente discordantes.....	38
4.5. Abordaje terapéutico de los sujetos con fenotipos metabólicamente discordantes: evidencias y controversias.....	45
OBJETIVOS.....	49
SUJETOS Y MÉTODOS.....	51
1. Tipo de estudio.....	52
2. Población.....	52
3. Variables de estudio.....	54
4. Definición de los fenotipos metabólicos.....	58
5. Análisis estadístico.....	60
RESULTADOS.....	62
1. Descripción de la población.....	63
2. Prevalencia de los fenotipos metabólicos.....	66

3. Combinaciones de las alteraciones cardiometabólicas en los sujetos con fenotipos metabólicos anormales.....	73
4. Factores asociados a los fenotipos metabólicamente discordantes.....	75
5. Factores asociados a los fenotipos metabólicamente discordantes. Análisis multivariante.....	86
 DISCUSIÓN.....	 89
1. Prevalencia de los fenotipos metabólicamente discordantes.....	90
2. Factores asociados a los fenotipos metabólicamente discordantes.....	99
3. El índice de hígado graso (FLI) en los fenotipos metabólicos.....	107
4. Riesgo vascular y fenotipos metabólicos.....	109
5. Fortalezas y debilidades.....	115
6. Implicaciones clínicas.....	119
 CONCLUSIONES.....	 122
 BIBLIOGRAFÍA.....	 124
 ANEXO: ARTÍCULO.....	 173
Gomez-Huelgas R, Narankiewicz D, Villalobos A, Wärnberg J, Mancera-Romero J, Cuesta AL, et al. Prevalence of metabolically discordant phenotypes in a mediterranean population - The IMAP study. Endocr Pract. 2013;19:758-68.	

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN DE LA OBESIDAD

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por el **aumento de la grasa corporal**, que se asocia a un mayor riesgo para la salud.

La clasificación actual de la obesidad propuesta por la OMS está basada en el Índice de Masa Corporal (IMC), que corresponde a la relación entre el peso expresado en kilos y el cuadrado de la altura, expresada en metros (kg/m^2) (tabla 1).

Clasificación	IMC (kg/m^2)
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad grado I	30-34,9
Obesidad grado II	35-39,9
Obesidad grado III (mórbida)	≥ 40

Tabla 1. Clasificación de la obesidad según la OMS¹.

El IMC proporciona la medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población, puesto que es la misma para ambos sexos y para los adultos de todas las edades. Sin embargo, el IMC presenta ciertas limitaciones, dado que es una medida subrogada de la adiposidad debido a que mide el peso corporal más que el exceso de grasa corporal. Diversos factores como la edad, el sexo, la raza y la masa muscular pueden influir en la relación entre el IMC y la adiposidad corporal^{2,3}. Las mujeres y los ancianos tienden a tener una mayor proporción de grasa, a igual IMC, que los hombres y los jóvenes, respectivamente; mientras que en los sujetos muy musculados, un IMC elevado no tiene por que reflejar un exceso de adiposidad^{4,5}. El IMC no distingue entre la masa magra y la masa grasa, ni diferencia la distribución individual de la grasa corporal.

Las medidas antropométricas de obesidad abdominal (perímetro de la cintura, índice cintura-cadera), que informan mejor que el IMC de la adiposidad visceral, son mejores predictores de enfermedades cardiovasculares⁶ y también son potentes marcadores del riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2^{7,8}.

A nivel poblacional, existe una fuerte correlación entre el IMC y el perímetro de la cintura, pero a nivel individual para cada valor del IMC existe una alta variabilidad del perímetro de cintura y los sujetos con mayor perímetro tienen más grasa abdominal⁹. Más del 95% de los obesos presentan un perímetro de la cintura elevado según los criterios del ATP-III (*Adult Treatment Panel III*)¹⁰, por lo que la medida del perímetro de cintura es especialmente importante en sujetos con normopeso o con sobrepeso.

El parámetro antropométrico más preciso para el diagnóstico de obesidad se basa en la determinación del porcentaje de grasa corporal. Aunque no existen criterios universalmente aceptados, muchos de los autores han empleado puntos de corte de 25% en hombres y 30% en mujeres^{11,12}. Un estudio¹³ encontró que la prevalencia de obesidad resultó ser un 16,8% superior en mujeres y un 13,5% mayor en varones utilizando el porcentaje de grasa corporal en vez del IMC. Sin embargo, la determinación de la adiposidad corporal requiere de pruebas complementarias (bioimpedancia, peso hidrostático, DEXA, TAC, RM) que limitan su aplicación en la práctica clínica.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

Desde hace años, las autoridades sanitarias vienen alertando sobre la situación epidemiológica mundial del sobrepeso y la obesidad. Sin duda, la descripción del estado actual como una pandemia define claramente la gravedad de la situación. Se calcula que en el año 2030 habrá **más de mil millones** de personas obesas en el mundo¹⁴. La prevalencia global, estandarizada por edad, del sobrepeso y obesidad creció del **24,6%** y **6,4%**, respectivamente, en el año 1980 al **34,4%** y **12%** en el año 2008¹⁵. En EEUU, el **35,5%** de los varones adultos y el 35,8% de las mujeres adultas tienen obesidad¹⁶. A nivel europeo, un análisis de 10 estudios realizados en 7 países, con 163.517 sujetos, objetivó una prevalencia de obesidad de **17,2%**¹⁷.

Otro dato alarmante es la aceleración en el incremento de la prevalencia mundial del sobrepeso y la obesidad, con un **50% del aumento registrado en la última década**. La prevalencia de obesidad en hombres y en mujeres supera el 20% en 117 y 73 países, respectivamente. El incremento más marcado de la prevalencia de obesidad en **mujeres** se ha observado en los países de **América Latina y Oceanía**. En cuanto a los **varones**, las regiones con mayor aumento en la prevalencia de obesidad corresponden a **América del Norte y Australasia**¹⁵. Otro dato impactante es el incremento continuo del IMC a nivel global: **0,4 kg/m²** por década en los varones y **0,5 kg/m²** en las mujeres¹⁸.

En España¹⁹, el **39,4%** de la población tiene sobrepeso (32,5% de las mujeres y 46,4% de los **hombres**) y el **22,9%** obesidad (21,4% de las mujeres y 24,4% de los **varones**). El **35,5%** de la población presenta obesidad abdominal (39,2% de las **mujeres** y 31,7% de los varones). El IMC medio de la población española es de **26,9**

kg/m². Al igual que en otros países, se observa una marcada diferencia en la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre las distintas regiones, dato que se correlaciona con el nivel socioeconómico. Así, las comunidades de Andalucía y Canarias, respecto a las comunidades del norte de España, presentan una mayor prevalencia de obesidad. Este hallazgo podría explicarse por la menor adherencia a la dieta mediterránea y la mayor tasa de sedentarismo en las zonas de bajo nivel educacional¹⁹. Especialmente preocupante es la alta prevalencia de sobrepeso y de obesidad entre los niños españoles, que alcanza el 18,8% y el 10,3%, respectivamente; una de las tasas más elevadas en Europa²⁰.

Finalmente, en la provincia de Málaga la prevalencia de obesidad y sobrepeso es de 22,9% y 38,3%, respectivamente, con una tasa de obesidad abdominal que alcanza el 55,8% de la población adulta²¹.

3. TRASTORNOS ASOCIADOS A LA OBESIDAD

La presencia de la obesidad se ha vinculado al desarrollo de múltiples enfermedades. Dicho riesgo se incrementa con el aumento del IMC y se relaciona particularmente con la obesidad androide²².

La pandemia de obesidad es directamente responsable del marcado incremento en la prevalencia mundial de diabetes tipo 2²³ y se asocia a enfermedades cardiovasculares²⁴ y ciertos tipos de cáncer²⁵.

Por todo ello, la obesidad tiene importantes repercusiones económicas. Se ha estimado que el coste de tratamiento de la obesidad y sus secuelas en los EEUU superó los 147 mil millones de dólares en el año 2009²⁶.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La asociación del incremento del peso corporal con la diabetes tipo 2 es particularmente sólida, existiendo una **relación lineal entre el IMC y el riesgo de diabetes**²⁷. La base fisiopatológica de la diabetes (desarrollo de resistencia a la insulina y déficit progresivo en la secreción de la insulina por las células beta) tiene un fuerte vínculo con la obesidad, especialmente la visceral. Otros mecanismos recientemente descritos (alteración de la secreción de incretinas²⁸, alteración en la función de los ácidos biliares²⁹, disfunción de las células alfa del páncreas³⁰, alteraciones de la microbiota intestinal³¹, inflamación crónica sistémica de bajo grado³²) contribuyen o modulan el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2.

En un estudio realizado en mujeres³³, el **IMC fue el principal marcador de diabetes, incluso en mujeres con IMC en rango de normopeso**. La ganancia de **5-7,9 kg** de peso se asoció a un riesgo relativo (RR) **doblo** de diabetes, mientras que las

mujeres que engordaron 8-10,9 kg tuvieron un RR ya de 2,7.

En los hombres, también se ha observado una fuerte asociación entre la obesidad y la diabetes, habiéndose comunicado que el RR de diabetes tipo 2 alcanza el 42,1 en los varones con $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ en comparación con los que presentan un $IMC < 23 \text{ kg/m}^2$ ³⁴.

La obesidad se relaciona también con el perfil lipídico aterogénico (dislipidemia aterogénica) provocando el aumento de los niveles de triglicéridos, ácidos grasos libres y LDL pequeñas y densas; disminución de los niveles de HDL colesterol; presencia de hiperlipemia posprandial con acumulación de remanentes aterogénicos; e hiperproducción hepática de apoB. La clave en la relación obesidad – dislipidemia puede ser el desarrollo de resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, con el aumento del flujo hepático de ácidos grasos de origen dietético, de lipólisis intravascular y del tejido adiposo resistente al efecto antilipolítico de la insulina³⁵.

La obesidad es un claro factor de riesgo para desarrollo de la hipertensión arterial. En los sujetos obesos se observa por ejemplo aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona³⁶ y del sistema nervioso simpático³⁷.

Los resultados del *Framingham Heart Study*³⁸ indican que el 26% de los casos de hipertensión arterial en los varones y el 28% en las mujeres son atribuibles al exceso del peso. En un metaanálisis³⁹ sobre la influencia de la reducción del peso en la presión arterial, se demostró que la presión arterial sistólica y diastólica descienden en torno a 1 mmHg por cada kg de peso perdido.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

El efecto de la obesidad sobre la enfermedad coronaria depende en cierto modo de otras complicaciones que derivan de la obesidad, como resistencia a la insulina, la diabetes, la dislipidemia o la hipertensión arterial. Sin embargo, la **obesidad ejerce un efecto en la mortalidad por cardiopatía isquémica incluso tras el ajuste por otros factores de riesgo cardiovascular**⁴⁰. En un metaanálisis⁴¹ de 57 estudios prospectivos sobre la influencia del IMC en la mortalidad, se objetivó que por cada incremento de **5 kg/m² del IMC por encima de 25 kg/m² el riesgo de muerte por enfermedad coronaria aumentaba un 40%**.

Otra de las consecuencias de la obesidad es la insuficiencia cardiaca. El análisis²⁴ de 5.881 sujetos del *Framingham Heart Study* demostró que el riesgo de insuficiencia cardiaca aumenta un **5%** en los varones y un **7%** en las mujeres por cada incremento de **1 kg/m² del IMC**, tras el ajuste por otros factores de riesgo. Dicho estudio estimó que aproximadamente el **11%** de todas los casos de insuficiencia cardiaca en los varones y el **14%** en las mujeres era atribuible a la obesidad.

La alteración característica observada en los sujetos obesos es el **aumento de las dimensiones del ventrículo izquierdo, con alteraciones secundarias de la función diastólica**⁴².

Por otro lado, se ha descrito el fenómeno de la paradoja de la obesidad (**obesity paradox**), que indica que los sujetos con sobrepeso y obesidad leve que presentan insuficiencia cardiaca estable pueden tener menor mortalidad⁴³.

Otra de las consecuencias conocidas de la obesidad es la aparición de la fibrilación auricular. En general, existe un incremento del riesgo del **3%** por cada

aumento de 1 kg/m² del IMC⁴⁴.

También existe una clara asociación entre la obesidad y las enfermedades cerebrovasculares. Varios estudios demuestran un riesgo aumentado de accidentes cerebrovasculares en los sujetos obesos, que persiste tras el ajuste por otros factores de riesgo vascular. En un trabajo⁴⁵ realizado sobre 21.414 médicos varones estadounidenses, se observó que la presencia de obesidad se asoció a un RR de **ictus isquémico y hemorrágico** de 1,95 y 2,25, respectivamente, en comparación con los sujetos con un IMC < 23 kg/m². Por cada incremento de 1 kg/m² del IMC, el riesgo de ictus aumentó un **6%**. En cuanto a las mujeres, también se ha descrito una asociación entre obesidad e ictus isquémico, con un hazard ratio (HR) de 1,72⁴⁶. Un metaanálisis reciente⁴⁷ de más de 2 millones de sujetos, confirmó la asociación de la obesidad con los accidentes cerebrovasculares, siendo esta **asociación más fuerte con el ictus isquémico que con el hemorrágico** (RR 1,64 vs 1,24).

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

La obesidad es un factor clave en el desarrollo de alteraciones ventilatorias como el SAOS⁴⁸ o el síndrome hipoventilación-obesidad⁴⁹.

Por otro lado, se postula que la obesidad aumenta la incidencia de asma. En un metaanálisis⁵⁰ se observó en los sujetos con IMC ≥ 25 kg/m² una OR de 1,51 para la presencia de asma bronquial. Además, la obesidad se asocia a cuadros de asma de peor control⁵¹. Se enumeran varios factores potencialmente responsables de la asociación entre asma y obesidad, como la presencia de reflujo gastroesofágico, alteraciones ventilatorias nocturnas y aumento de los niveles de citoquinas⁵².

ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Entre las patologías digestivas asociadas a la obesidad destacan el reflujo gastroesofágico y la patología hepatobiliar (colelitiasis, hígado graso no alcohólico). Los sujetos obesos tienen una OR de 2 de presentar reflujo⁵³, un riesgo 7 veces mayor para patología biliar (con IMC > 45 kg/m²)⁵⁴ y un riesgo de esteatosis hepática de hasta 85% para los sujetos con el IMC ≥ 40 kg/m²⁵⁵.

CÁNCER

Varios estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre la obesidad y la aparición de neoplasias, especialmente de colon, esófago, riñón, endometrio y mama²⁵. Las posibles causas de este vínculo son por ejemplo las alteraciones de la secreción de adipocinas⁵⁶ o la presencia de resistencia a la insulina⁵⁷ observados en los sujetos obesos.

Por otro lado, se ha observado que la obesidad puede influir también en el pronóstico en los sujetos con cáncer. Se estima que los individuos con un IMC ≥ 40 kg/m² tienen un RR de muerte de 1,5 en los varones y de 1,6 en las mujeres, en comparación con los sujetos con IMC de 18,5-24,9 kg/m²⁵⁸.

OTRAS COMPLICACIONES

Otras complicaciones asociadas a la obesidad incluyen la patología osteoarticular (osteoartritis degenerativa primaria)⁵⁹, ginecológica (síndrome de ovarios poliquísticos)⁶⁰ y renal⁶¹.

4. FENOTIPOS METABÓLICAMENTE DISCORDANTES

4.1. CONCEPTO, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS, PREVALENCIA

La obesidad es una enfermedad heterogénea. El riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la obesidad no es uniforme y varía ampliamente entre los sujetos obesos^{62,63}.

En la década de los 80, algunos autores observaron que no todos los sujetos con el mismo IMC tenían el mismo perfil metabólico y que no todos los sujetos obesos tenían el mismo pronóstico⁶⁴⁻⁶⁶. Por un lado, existen sujetos obesos metabólicamente sanos (*metabolically healthy obese*) (MHO) que no desarrollan alteraciones metabólicas propias de la obesidad. Por otro lado, hay sujetos con normopeso que presentan alteraciones como hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina y aumento de los marcadores inflamatorios (*metabolically abnormal normal-weight*) (MANW).

Uno de los problemas principales que surgen a la hora de analizar las características de los fenotipos metabólicamente discordantes es la **ausencia del acuerdo sobre los criterios diagnósticos, circunstancia que dificulta en gran manera la comparación de los resultados y conclusiones** de los diferentes estudios⁶⁷⁻⁶⁹.

En general, se define a los sujetos MHO por la ausencia de complicaciones metabólicas (hipertensión, dislipidemia, alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono) y/o la preservación de sensibilidad a la insulina, a pesar del exceso de la grasa corporal (en general valorado en base a un $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$). Algunos autores, para el diagnóstico de sujetos metabólicamente sanos, exigen solamente la

ausencia de resistencia a la insulina medida con el método gold-standar del clamp euglicémico hiperinsulinémico^{70,71} o con otros métodos como el HOMA (*Homeostatic model assessment*)⁶³ o el índice de Matsuda⁷². Otros autores incluyen marcadores inflamatorios como criterio diagnóstico⁷³ (tabla 2).

	Wildman et al. ⁷³	Karelis /Rabasa-Lhoret ⁷⁴	Meigs et al. ⁷⁵	Aguilar-Salinas et al. ⁷⁶	Meigs et al. ⁷⁵
Presión arterial (mmHg)	≥ 130/85 o tratamiento antihipertensivo		≥ 130/85 o tratamiento antihipertensivo	> 140/90 o tratamiento antihipertensivo	
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150	>150	≥ 150		
HDL (mg/dl)	< 40 (V), < 50 (M) o tratamiento	< 50	< 40 (V), < 50 (M)	< 40	
LDL (mg/dl)		> 100			
Glucosa (mg/dl)	≥ 100 o tratamiento		100-124 (excluidos los diabéticos)	Presencia de diabetes	
HOMA	> 5,13 (percentil 90)	> 2,7			≥ percentil 75
Otros criterios	PCRhs > 0,1 mg/l	PCRhs > 3 mg/l	PC > 102 cm (V) / 88 cm (M)		
MHO	< 2 criterios	< 2 criterios	< 3 criterios	0 criterios	0 criterios

Tabla 2. Criterios diagnósticos del fenotipo obeso metabólicamente sano (MHO).

V: varones. M: mujeres. PCRhs: proteína C reactiva de alta sensibilidad. PC: perímetro de la cintura.

Dada la ausencia de unificación de los criterios diagnósticos, se observa una importante discordancia entre los estudios en cuanto a la prevalencia de los fenotipos metabólicamente discordantes.

El trabajo de Velho et al.⁷⁷ demuestra cómo varía ampliamente la prevalencia del fenotipo MHO dependiendo de los criterios empleados. En un análisis de 5.356 sujetos, utilizando los criterios propuestos anteriormente por diversos autores, se vio que la prevalencia de MHO variaba del 11,4% al 43,3% y del 3,3% al 32,1% en

mujeres y varones obesos, respectivamente, y sólo el 5% de todos los sujetos cumplían todas las definiciones del fenotipo MHO. Cambiando el criterio de obesidad basado en un IMC ≥ 30 kg/m² por el perímetro de cintura (> 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres), la prevalencia del fenotipo MHO aumentaba hasta el 57,5% en mujeres y el 36,7% en varones.

Otros autores han señalado que la prevalencia de los fenotipos metabólicos puede cambiar sustancialmente si se emplea como criterio de obesidad el porcentaje de grasa corporal, dado que el IMC infraestima la prevalencia de obesidad¹².

Por otro lado, la prevalencia de los diferentes fenotipos metabólicos depende de las características de la población estudiada. Se ha descrito una mayor prevalencia de MHO en el grupo racial de los negros no hispanos⁷³ y una menor prevalencia de los sujetos MANW en los hombres negros no hispanos y mayor en las mujeres hispanas⁷⁸.

En consecuencia, esta versatilidad metodológica justifica la amplia variabilidad en la prevalencia poblacional de sujetos MHO descrita en la literatura, que oscila del 2,1% comunicado por Calori et al.⁶³, al 15,2% de Lee et al.⁷⁹, alcanzando hasta el 24% en la serie de Aguilar-Salinas et al.⁷⁶ Algunos de los estudios que utilizan los criterios de síndrome metabólico encuentran una prevalencia poblacional de MHO del 3,3% (2% en varones y 4,5% en mujeres)⁸⁰ (según los criterios armonizados de la *International Diabetes Federation* [IDF])⁸¹ y del 8,1%⁷⁵ (según los criterios del ATP-III)⁸².

En cuanto a la prevalencia del fenotipo MANW, varía del 2,6%⁷⁵ al 21,1%⁸³ en la población general y del 7,1%⁷⁵ al incluso 53,3%⁸³ entre los sujetos con normopeso. Como ocurre con el fenotipo MHO, la prevalencia de sujetos MANW se modifica

ampliamente según los criterios diagnósticos utilizados. En el estudio de Lee et al.⁸⁴, la prevalencia entre los sujetos con normopeso fue del 13,5% cuando se empleó el HOMA, 26,3% cuando se utilizaron criterios de síndrome metabólico, y 5,2% usando criterio de cintura hipertriglicéridémica.

En el estudio NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) la prevalencia del fenotipo MANW entre los sujetos con normopeso (según criterios del ATP-III) se ha incrementado de una manera alarmante del 4,6% y 6,2% en hombres y mujeres, respectivamente en el período 1988-1994 al 8,6% (ambos sexos) en 1999-2004^{73,85}. En este mismo período, la prevalencia del fenotipo MHO entre los sujetos obesos se redujo del 40,4% y 50% en hombres y mujeres, respectivamente al 39,1% (ambos sexos), postulándose que la reducción progresiva de actividad física puede ser un factor determinante en la disminución de los fenotipos metabólicamente sanos⁸⁶.

En definitiva, sería importante desarrollar criterios definitorios universalmente aceptados de los fenotipos metabólicos que faciliten y simplifiquen la comparabilidad de futuros estudios. La inclusión de criterios más estrictos como sensibilidad a la insulina o marcadores inflamatorios o de hígado graso debería ser evaluada.

4.2. MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS

FUNCIÓN DE LOS DISTINTOS COMPARTIMENTOS DE LA GRASA CORPORAL EN EL DESARROLLO DE RESISTENCIA A LA INSULINA

La distribución de la grasa corporal tiene un efecto determinante en la aparición de resistencia a la insulina y en el riesgo cardiovascular. Se ha documentado una correlación positiva entre resistencia a la insulina, la presencia de alteraciones metabólicas y el acumulo de grasa abdominal, específicamente de la grasa visceral^{87,88}. En contraste, la acumulación de grasa en la zona glúteofemoral, se asocia de una forma negativa con resistencia a la insulina y la presencia del síndrome metabólico⁸⁹⁻⁹², aunque esta asociación podría ser más estrecha en mujeres⁹³.

La **grasa periférica** se caracteriza por tener una **menor lipólisis estimulada por catecolaminas**⁹⁴, **mayores niveles de lipoproteinlipasa**⁹⁵, **mayor eficacia en el almacenamiento de los ácidos grasos**⁹⁴, **menor secreción de IL-6 (interleukin-6)**⁹⁶ y **PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)**⁹⁷. Existe también una **correlación positiva** entre la grasa femoral y **los niveles de adiponectina**⁹⁸.

Se ha observado que **con la edad** cambia la distribución de la grasa, **aumentando la grasa visceral, disminuyendo la grasa femoral**⁹⁹ y **subcutánea**¹⁰⁰ y **reduciéndose la masa muscular**¹⁰¹. Entre las personas ancianas hay menos sujetos con obesidad según criterios de IMC. Sin embargo, estos individuos son más propensos a desarrollar un fenotipo “delgado enfermo” (MANW)⁷³, caracterizado por un IMC normal y la presencia de alteraciones metabólicas; todo ello, en relación con los cambios en la composición corporal.

CARACTERÍSTICAS DE LOS COMPARTIMENTOS DE LA GRASA ABDOMINAL

Localización tisular

La grasa abdominal se localiza en dos compartimentos: visceral y subcutáneo. La grasa visceral se encuentra principalmente en el **omento y el mesenterio** constituyendo hasta **20%** de la masa grasa corporal en los hombres¹⁰² y algo menos en las mujeres^{103,104}. El tejido abdominal subcutáneo (superficial y profundo) se desarrolló evolutivamente después de la grasa visceral¹⁰⁵, al modificarse progresivamente el balance de aporte y gasto energético.

El drenaje vascular del tejido adiposo visceral se realiza a través del sistema portal¹⁰⁶, lo que permite el paso directo por el hígado de los ácidos grasos y adipocinas liberadas por los adipocitos, lo que induce diversos efectos nocivos a nivel hepático, según la **“teoría portal” de Björntorp**¹⁰⁷.

Descripción morfológica y funcional

Las células adiposas presentan características morfológicas y funcionales diferentes en ambos compartimentos.

El **tejido adiposo visceral** se caracteriza por tener los **adipocitos más pequeños** que el tejido subcutáneo, manteniéndose esta diferencia con el aumento de la grasa corporal¹⁰⁸⁻¹¹¹.

Aunque existen pocos estudios y sus resultados son discrepantes, en general se acepta que la **lipólisis basal es mayor en el tejido subcutáneo** que en el visceral¹¹⁰. El tejido **visceral es más susceptible a la lipólisis inducida por las catecolaminas**¹¹²

(aunque el valor absoluto de la lipólisis tras la estimulación es mayor en el tejido subcutáneo¹¹⁰) y es **menos sensible al efecto antilipolítico inducido por insulina**¹¹³. Esto indica que la fuente principal de ácidos grasos circulantes es el tejido adiposo subcutáneo, aunque la contribución de la grasa visceral podría aumentar en el estado posprandial (cuando se observa aumento de la insulinemia) y con el incremento de cantidad de este compartimento^{110,114}.

Los **adipocitos más pequeños tienen disminuida la actividad de la FAS (*fatty acid synthase*)**, lo que implica menor capacidad de lipogénesis¹¹⁵.

Se observa también diferencias en las adipoquinas secretadas en ambos compartimentos, existiendo en el **tejido visceral un predominio** de producción de citoquinas como: **IL-6, angiotensinógeno y PAI-1**¹¹⁶⁻¹¹⁸. En sujetos obesos se ha observado que la concentración de **IL-6 en el sistema portal es un 50% mayor** que en la circulación sistémica, provocando un aumento en los niveles de la proteína C-reactiva (PCR)¹¹⁶ e induciendo resistencia a la insulina¹¹⁹.

La **adiponectina** es una adipoquina que parece ejercer un efecto especialmente importante en el desarrollo del fenotipo metabólicamente sano. Se ha visto que sus niveles **disminuyen en los sujetos obesos**^{120,121}, pero los que mantienen niveles de adiponectina (total y de la forma de alto peso molecular [HMW]) **paradójicamente altos** para sus niveles de IMC, que son aproximadamente el **20%** de los sujetos obesos, tienden a tener el perfil metabólico sano^{76,122,123}. **Niveles elevados de adiponectina se asocian a menores niveles de triglicéridos, glucemia, insulina**¹²³, **IL-6**¹²⁴ y **TNF- α (*tumor necrosis factor-alpha*)**¹²⁵, así como a **mayores niveles de HDL colesterol**¹²³, **IL-10**¹²⁶, y a una **mayor sensibilidad a la insulina**¹²⁷. Sus **niveles disminuidos** podrían contribuir al aumento de la actividad de la lipasa

hepática y a la **disminución de HDL colesterol**¹²⁸. La adiponectina posee también un efecto protector vascular, **inhibiendo el efecto negativo del TNF- α sobre el endotelio vascular**¹²⁹, habiéndose descrito niveles **bajos de adiponectina en pacientes con enfermedad coronaria**¹³⁰. Existen datos discordantes sobre cual es la fuente principal de adiponectina y sobre los cambios de su secreción en el tejido adiposo visceral y subcutáneo relacionados con el aumento de IMC. Se ha observado que la **IL-1 β** ¹³¹, la **IL-6**¹³² y el **TNF- α** ¹³³ disminuyen su síntesis, mientras que la **insulina y las tiazolidinedionas la aumentan**¹³⁴. Aunque parece que la **expresión genética es mayor en el tejido subcutáneo**^{131,135} no todos los estudios confirman que éste sea la fuente determinante de adiponectina^{120,128,134,135}.

EXPANSIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO

Hipertrofia versus hiperplasia. Concepto de tamaño crítico del adipocito.

El tejido adiposo aumenta su volumen mediante dos mecanismos: hiperplasia e hipertrofia. La **hiperplasia** (generación de nuevos adipocitos a partir de las células madres mesenquimales) depende de **factores genéticos y dietéticos**¹³⁶, y predomina en las fases tempranas del desarrollo¹³⁷. Por otro lado, la **hipertrofia** (aumento del tamaño del adipocito) predomina durante la fase de la madurez¹³⁸ y está condicionada fundamentalmente por el desbalance energético¹³⁶. La hipertrofia del adipocito se correlaciona con el desarrollo de resistencia a la insulina¹³⁹ y la producción de citoquinas proinflamatorias¹⁴⁰, mientras que la hiperplasia del adipocito se asocia a la preservada sensibilidad a la insulina¹⁴¹⁻¹⁴³ (figura 1).

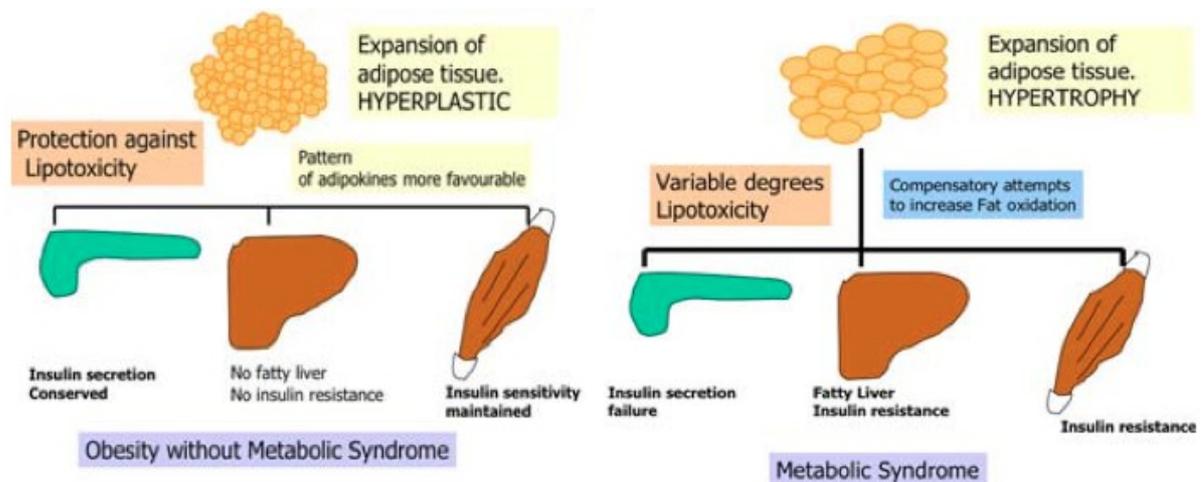


Figura 1. Efectos de hiperplasia e hipertrofia de adipocitos¹⁴³.

Ante un estado de excesivo aporte energético, el tejido adiposo comienza a expandirse. En primer lugar, los adipocitos empiezan a hipertrofiarse y tras alcanzar un tamaño máximo puede iniciarse la hiperplasia^{144,145}. El concepto del tamaño crítico del adipocito, tras alcanzar el cual comenzaría la hiperplasia, ha sido modificado recientemente. Se postula que el inicio de la hiperplasia no sólo es la consecuencia de alcanzar un tamaño máximo adipocitario, sino también de la producción de varias citoquinas (IGF-1 [*insulin-like growth factor 1*], IGFBP [*insulin-like growth factor-binding protein*], TGF- β [*transforming growth factor-beta*], TNF- α , MCSF [*macrophage colony stimulating factor*], leptina) que es modulada por factores hormonales (glucocorticoides, tiroxina) y la inervación simpática¹⁴⁶.

Las células adiposas hipertrofiadas tienen un límite crítico para poder aumentar su tamaño, determinado por la insuficiencia de la vascularización y el desarrollo de hipoxia celular¹¹¹, lo que conlleva al desarrollo de la apoptosis o necrosis¹⁴⁷ e infiltración por macrófagos¹⁴⁸.

Lipotoxicidad. Tejido adiposo ectópico.

Cuando se alcanza la máxima capacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo empieza la acumulación de ácidos grasos en el tejido adiposo visceral y en otros órganos ectópicos como hígado, músculos, riñones, páncreas o corazón, desencadenándose un mecanismo de lipotoxicidad. (figura 2)¹⁴⁹.

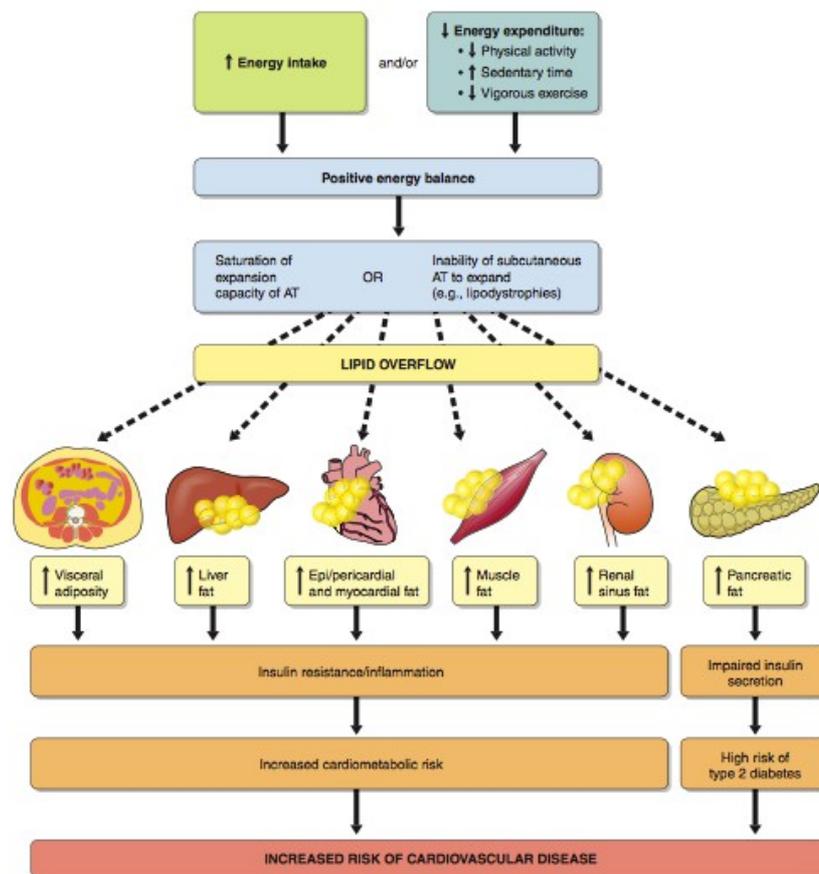


Figura 2. Proceso de lipotoxicidad¹⁴⁹.

A nivel hepático los ácidos grasos estimulan la producción de VLDL¹⁵⁰, de glucosa, aumentan resistencia a la insulina¹⁵¹ y disminuyen su aclaramiento hepático¹⁵².

En los músculos, los ácidos grasos alteran el transporte de glucosa y

predisponen al desarrollo de **resistencia a la insulina**¹⁵³ al trastocar la cascada de la señalización insulínica¹⁵⁴.

El aumento de grasa epi/pericárdica, se ha correlacionado con **alteraciones cardiovasculares**¹⁵⁵, con posible papel de las citoquinas sintetizadas localmente¹⁵⁶. Se observa que la cantidad de la grasa pericárdica es más abundante en los sujetos metabólicamente anormales¹⁵⁷.

Por otro lado, la infiltración grasa pancreática puede contribuir a la **disfunción de células beta** y al desarrollo de diabetes tipo 2¹⁵⁸.

El incremento de ácidos grasos libres circulantes también se asocia a un aumento de la **presión arterial, hipertrigliceridemia e hiperglucemia**¹⁵⁹.

Es posible que exista diferente capacidad de la acumulación de los ácidos grasos en el tejido adiposo subcutáneo entre los sujetos con el mismo IMC, lo que podría contribuir a desarrollo de distintos fenotipos metabólicos¹⁶⁰.

Alteraciones en la angiogénesis

La expansión del tejido adiposo necesita una adecuada angiogénesis. El **tejido adiposo subcutáneo presenta mayor potencial angiogénico que el tejido visceral**, aunque esta capacidad disminuye en la obesidad mórbida¹⁶¹. La modulación de la angiogénesis puede impedir el desarrollo de las complicaciones relacionadas con la obesidad. Así, la sobreexpresión de VEGF-A (*vascular endothelial growth factor A*) puede prevenir el desarrollo de resistencia a la insulina¹⁶². **La alteración de la angiogénesis (especialmente del tejido visceral) provoca la aparición de hipoxia**^{161,163}. Se ha propuesto que la hipoxia, conduciría al aumento de la secreción

de citoquinas proinflamatorias y alteración de la secreción de las adipocinas con la disfunción del tejido adiposo como consecuencia¹⁶⁴. Se ha descrito que los sujetos MHO, al tener adipocitos en el tejido adiposo visceral y subcutáneo de menor diámetro en comparación con los sujetos MAO, presentan un tejido adiposo con mayor densidad vascular y con menor tendencia a la hipoxia¹¹¹.

Alteración de la adipogénesis como causa de disfunción del tejido adiposo

Desde hace varias décadas, se conoce que la hipertrofia de las células adiposas induce resistencia a la insulina^{139,145}. Sin embargo, en los últimos años han surgido trabajos en los que se demuestra que los sujetos que presentan mayor resistencia a la insulina tienden a tener una proporción más elevada, de hasta el 50%, de adipocitos pequeños^{165,166}. En adolescentes obesos se ha observado que el aumento de la grasa visceral, como consecuencia de la alteración de la lipogénesis en el tejido subcutáneo, se asocia a un aumento de las células adiposas pequeñas y a la hipertrofia de los adipocitos de mayor tamaño¹¹⁵. La discordancia entre estos hallazgos, y el debate sobre si las células adiposas pequeñas o grandes son las culpables de la disfunción del tejido adiposo, podría explicarse por posibles defectos en las técnicas de preparación del tejido adiposo en los estudios más antiguos¹⁶⁷.

Se ha comunicado que la hiperplasia de adipocitos pequeños podría prevenir la hipertrofia adipocitaria que ocurre con el envejecimiento¹⁶⁸. Recientemente, se ha descrito que el tejido adiposo de los sujetos MHO presenta niveles más bajos de **Pref 1** (*preadipocyte factor 1*), un factor que inhibe la diferenciación de los preadipocitos, cuyos niveles se correlacionan con el número de macrófagos en el

tejido graso e **inversamente con los niveles de adiponectina**¹⁶⁹. El Pref 1 podría jugar un papel clave en el fenotipo MHO, determinando el tamaño del adipocito y preservando la función del tejido adiposo, protegiendo a este subgrupo de pacientes obesos del perfil metabólico adverso asociado al exceso de adiposidad¹⁶⁹.

Se ha descrito que el diámetro del adipocito subcutáneo se asocia inversamente a la posibilidad de acumular grasa en el territorio glúteofemoral y positivamente al depósito de grasa abdominal¹⁷⁰.

En definitiva, el mecanismo primordial para el desarrollo de los fenotipos metabólicamente anormales podría ser la alteración de la capacidad de proliferación y diferenciación de los adipocitos del tejido subcutáneo, que conduciría a una limitación de la hiperplasia y a un predominio de la hipertrofia del adipocito, un aumento del flujo de ácidos grasos hacia el tejido adiposo visceral y a la acumulación de grasa en otros tejidos ectópicos¹⁷¹ (figura 3). El fenotipo MHO se caracterizaría por una mayor capacidad de adipogénesis (hiperplasia) y de expansión del tejido adiposo subcutáneo, que prevendría el acúmulo de tejido adiposo visceral y ectópico¹⁷².

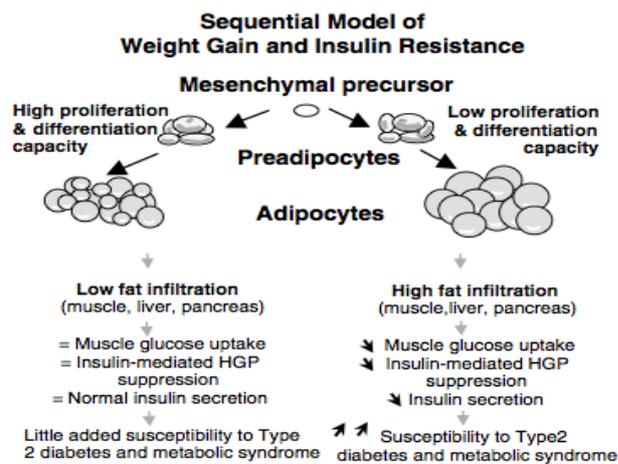


Figura 3. Alteración de la adipogénesis como causa de las alteraciones metabólicas¹⁷³.

Factores que modulan la capacidad de expansión del tejido adiposo

La capacidad de expansión del tejido adiposo viene limitada por factores de tipo genético y ambiental.

Puede existir un acondicionamiento prenatal ligado al fenotipo ahorrador (*thrifty phenotype*), habiéndose descrito que los recién nacidos de bajo peso presentan mayor adiposidad visceral, hiperinsulinemia e hipoadiponectinemia¹⁷⁴.

El **envejecimiento** se asocia también a una mayor adiposidad visceral⁹⁹ y a un incremento de fenotipos metabólicamente anormales, incluso con peso normal⁷³.

Igualmente, la tendencia a la adiposidad visceral es distinta en determinados **grupos étnicos**, por ejemplo es menor en sujetos de raza negra y mayor en los asiáticos^{175,176}.

Aunque la causa primordial es el exceso calórico, existen otros factores ambientales que se han asociado a un exceso de adiposidad visceral, como el estrés¹⁷⁷, el tabaquismo¹⁷⁸ o determinados medicamentos como la terapia antirretroviral (con el aumento relativo de la grasa visceral)¹⁷⁹ o neuroléptica^{180,181}.

ESTADO PROINFLAMATORIO EN EL TEJIDO ADIPOSO Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Se postula la existencia de una asociación entre la alteración de la adipogénesis, la presencia de un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el tejido adiposo y el desarrollo de resistencia a la insulina^{145,182}.

En el **tejido visceral**, en comparación con el tejido subcutáneo, hay **más linfocitos T CD8 citotóxicos y menos linfocitos T reguladores** que producen IL-10 de características antiinflamatorias. Se ha descrito que los sujetos **MAO tienen menos**

linfocitos T reguladores¹⁸³ y menos células NK (*natural killer*)¹⁸⁴ que los sujetos MHO.

En el tejido adiposo visceral de sujetos obesos existe una mayor infiltración por macrófagos, con un aumento de la proporción de macrófagos de perfil M1¹⁸⁵, que se caracterizan por tener una actividad aumentada de caspasa 1¹⁸³ y ser una fuente importante de TNF- α y de IL-6 en el tejido adiposo¹⁸⁶. Estas citoquinas aumentan los niveles de leptina¹⁸⁷ y disminuyen los de adiponectina¹⁸⁸, inhiben la expresión de SIRT1 (*NAD-dependent deacetylase sirtuin-1*) y de la PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*) β/δ , aumentan la expresión de ERK (*extracellular-signal-regulated kinase*) y NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)¹⁸⁹ y reducen el IRS1 (*insulin receptor substrate 1*)¹⁹⁰, con lo que perpetúan la inflamación e inducen resistencia a la insulina¹⁹¹. Por contra, los macrófagos M2 son una fuente importante de sTWEAK (*soluble TNF-like weak inducer of apoptosis*) que ejerce un efecto antiinflamatorio a través del bloqueo de la actividad de TNF- α ¹⁹².

Los sujetos MAO, en comparación con los MHO, se caracterizan por el aumento del inflammasoma NLRP3 (*NOD-like receptor family pyrin domain containing-3*) en el tejido adiposo visceral (pero no en el subcutáneo), el cual activando la proteasa – caspasa 1, estimula la síntesis de IL1- β ¹⁸³. Los ácidos grasos saturados en presencia de fetuina A activan el *Toll-like receptor 4*¹⁹³ y consecuentemente el NLRP3¹⁹⁴. Los sujetos MHO se caracterizan por presentar unos niveles más bajos de fetuina A¹⁹⁵, estando en cierto modo protegidos de la actividad proinflamatoria de los ácidos grasos.

Existe una **asociación entre la presencia de un estado inflamatorio en el tejido adiposo y alteración de adipogénesis**¹⁸², mediado por una disminución de la actividad de PPAR γ ¹⁹⁶ e incremento en la expresión del BrCa1 (*breast cancer 1 early onset*) en el tejido adiposo¹⁹⁷. Por otro lado, la irisina, una molécula antiinflamatoria, cuyas niveles se vieron disminuidos en los sujetos obesos y diabéticos, aumenta la expresión de los genes de adipogénesis y mejora la función del tejido adiposo¹⁹⁸. Igualmente, la expresión del STAMP2 (*six-transmembrane protein of prostate 2*), una proteína transmembrana con acción antiinflamatoria y sensibilizante a la insulina, está disminuida en el tejido visceral de los sujetos obesos diabéticos¹⁹⁹.

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (HGNA)

Concepto

El HGNA, debido a la pandemia de obesidad, es en la actualidad la causa más frecuente de alteración de la bioquímica hepática²⁰⁰, afectando aproximadamente al **20%** de la población general²⁰¹ y al **70-75%** de los pacientes con obesidad²⁰² o diabetes tipo 2²⁰³. El HGNA es un factor de riesgo de síndrome metabólico²⁰⁴, diabetes tipo 2²⁰⁵, cardiopatía isquémica²⁰⁶ y otras enfermedades cardiovasculares²⁰³, tras ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular. El HGNA incluye la esteatosis simple y la esteatohepatitis no alcohólica²⁰⁷, que puede progresar hacia la cirrosis²⁰⁸.

Entre los sujetos obesos, los que tienen **mayor cantidad de grasa visceral**²⁰⁹⁻²¹¹ y **mayor diámetro de sus adipocitos**¹⁷¹ son los que presentan un mayor riesgo de HGNA. La variación de la cantidad de la grasa visceral, sin embargo, solo puede

explicar el 40% de la variación del contenido graso del hígado, indicando que existen otros factores que regulan el contenido de la grasa hepática^{204,212}. El papel de la grasa visceral en el desarrollo de HGNA puede estar relacionado con el aumento del flujo portal de ácidos grasos¹¹⁴, la disregulación de la secreción de adipocinas²¹³⁻²¹⁵ con la disminución de la oxidación de los ácidos grasos^{216,217} y con el aumento de la lipogénesis hepática²¹⁷.

Para estimar el grado de esteatosis hepática, sin tener que recurrir a pruebas invasivas (como la biopsia) o de limitada disponibilidad (espectroscopia protónica por resonancia magnética) se han validado varias ecuaciones que, aunque no distinguen la esteatosis simple de la esteatohepatitis, pueden ser útiles como pruebas de cribado. El *NAFLD score* (*non-alcoholic fatty liver disease score*) y el *LF%* (*liver fat percentage*) se calculan en base a la presencia de síndrome metabólico, diabetes tipo 2, valores de insulina, niveles de AST y ratio AST/ALT²¹⁸. El *FLI* (*fatty liver index*) propuesto por Bedogni et al.²¹⁹, estima la probabilidad de HGNA con una precisión de 0,84 (IC95%: 0,81-0,87), considerando las siguientes variables: triglicéridos, IMC, GGT y perímetro de cintura. Los autores asumen que unos valores de FLI < 30 y ≥ 60 pueden ser utilizados para descartar o confirmar, respectivamente, el diagnóstico de HGNA.

Relación entre el HGNA y resistencia a la insulina

Existe una asociación del HGNA con resistencia a la insulina en los tejidos: hepático, muscular y adiposo^{206,220-223}. Se indica, que esta relación puede ser independiente de la grasa corporal y visceral. Así, por ejemplo, a igualdad de grasa visceral, cambios de la cantidad de la grasa hepática modifican resistencia a la

insulina en el hígado y en otros tejidos²²⁴. Esto sugiere que la asociación entre la grasa visceral y resistencia a la insulina se modularía por el hígado graso, de manera que la esteatosis hepática tendría un papel más importante que la propia grasa visceral en el desarrollo de resistencia a la insulina^{221,223}.

Cuando la capacidad hepática para oxidar y excretar ácidos grasos llega a su límite, el hígado empieza a acumular triglicéridos, desarrollando la esteatosis²²⁵. El exceso de ácidos grasos libres y de metabolitos de triglicéridos generan un estado de **lipotoxicidad** que causa inflamación subclínica hepática y alteración de la señalización insulínica con la aparición de resistencia a la insulina (figura 4)²²⁵.

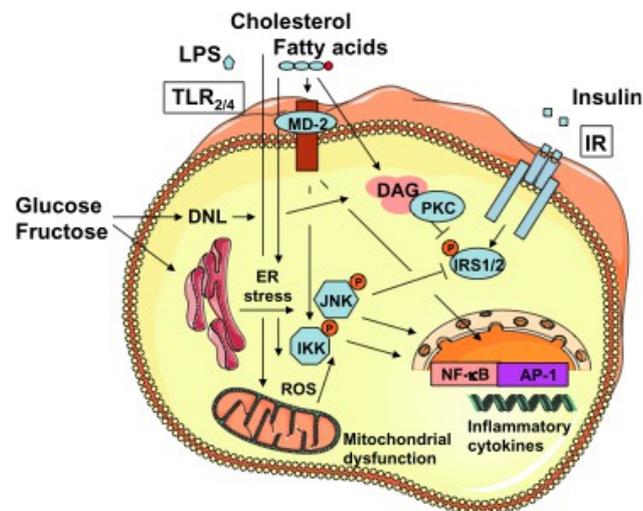


Figura 4. Efecto lipotóxico de los ácidos grasos en el hígado²²⁵.

Además, se postula que el HGNA puede causar resistencia a la insulina periférica por la producción de hepatoquinas como por ejemplo la fetuina A (figura 5)²²⁶.

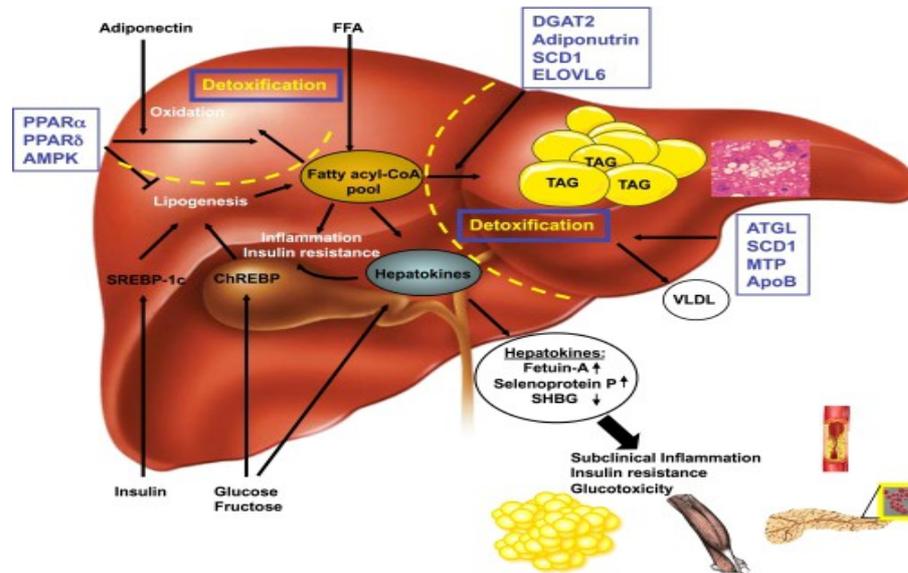


Figura 5. Efectos sistémicos del HGNA²²⁵.

Sin embargo, existen diferencias en el grado de resistencia a la insulina entre sujetos con el mismo grado de esteatosis hepática. Se han descrito dos formas de HGNA: **benigna y maligna**²²⁵. Los individuos con HGNA benigno, presentando por ejemplo la mutación SNP (*single nucleotide polymorphism*) rs738409 de adiponutrina²²⁷ o un aumento de la actividad de la enzima DGAT2 (*diglyceride acyltransferase 2*)²²⁸ tienen la capacidad de acumular grasa hepática sin desarrollar resistencia a la insulina, manteniendo una baja secreción de hepatoquinas inflamatorias.

HGNA y fenotipos metabólicos

En la literatura existen muy pocos datos sobre el papel del hígado en la determinación del fenotipo metabólico. **Stefan** et al.⁷² en el año 2008 observaron que los sujetos MHO tenían una acumulación lipídica hepática un 54% menor que los individuos MAO. Posteriormente, **Messier** et al.²²⁹ observaron que el fenotipo MHO se asoció a menores niveles de ALT, AST, GGT y a un menor FLI. Por otro lado, **Pajunen** et al.⁸⁰ describieron que la presencia de síndrome metabólico se asociaba a un incremento de los niveles de transaminasas y de NAFLD en todos los grupos de IMC. **Samaropulous** et al.²³⁰ describieron que los sujetos MHO tenían un menor riesgo de HGNA. Se ha descrito que los sujetos sensibles a la insulina, frente a los resistentes a la insulina de su mismo grupo de IMC, presentan un mejor NAFLD score²³¹.

4.3. FACTORES ASOCIADOS A LOS FENOTIPOS METABÓLICAMENTE DISCORDANTES

CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS OBESOS METABÓLICAMENTE SANOS (MHO)

En los estudios poblacionales realizados hasta ahora, se ha observado una mayor prevalencia del fenotipo MHO entre los sujetos más jóvenes^{17,73,77,232,233}. En otros trabajos^{69,71,72,76}, la edad no influye en la aparición del fenotipo MHO, aunque esta discrepancia puede deberse a defectos metodológicos, como el tamaño muestral y los criterios de inclusión empleados.

En cuanto al sexo, en general se observa una mayor prevalencia de MHO en las mujeres^{17,73,232,233}. También se ha comunicado que con el aumento de peso los varones tienen más riesgo de desarrollar síndrome metabólico que las mujeres⁸⁵.

Se ha observado que el fenotipo MHO puede ser más prevalente en los sujetos con **mayor peso al nacer**²³⁴ y que es más probable la presencia de sensibilidad a la insulina en aquellos sujetos que desarrollan **obesidad precozmente**^{71,235}, quizás porque en los sujetos más jóvenes predominan los mecanismos de hiperplasia del tejido adiposo¹³⁷. Sin embargo, la duración del sobrepeso/obesidad puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones metabólicas. Se ha descrito que la **duración de sobrepeso/obesidad se correlaciona con la presencia de resistencia a la insulina**²³⁶ y que a mayor evolución del sobrepeso/obesidad existe un incremento del riesgo de presentar componentes del **síndrome metabólico**²³⁷, aunque el IMC tiene un poder predictivo mayor que la duración del sobrepeso/obesidad para el desarrollo del síndrome metabólico²³⁷.

En general, no se han descrito diferencias significativas en el IMC^{63,69-71,238} ni en el perímetro de la cintura^{69,70,72,165,238} entre sujetos MHO y MAO. Se ha observado que los sujetos MHO presentan **menos grasa visceral, muscular y hepática**, así como una menor masa corporal **magra** que los sujetos MAO^{69-72,238,239}.

La influencia del ejercicio físico en el desarrollo del fenotipo MHO es debatida, probablemente por los diferentes criterios empleados para cuantificar el ejercicio (consumo pico, METs, minutos/sem, etc...). La mayoría de los estudios existentes sugieren que la actividad física puede promover el fenotipo MHO. **Wildman** et al.⁷³ observaron que los individuos con fenotipo metabólicamente sano presentaban mayor nivel de actividad física. **Hamer** et al.²⁴⁰ también encontraron un mayor porcentaje de sujetos MHO en los individuos obesos con actividad física moderada-intensa. En la misma línea, se ha descrito que los sujetos MHO tienen una menor tasa de sedentarismo²³², un mayor consumo de METs²⁴¹ y un mayor consumo pico²⁴². También se ha comunicado que los individuos MHO presentan mejor condición física basal¹² y que el grado de fitness es un importante factor protector de mortalidad precoz en los sujetos con sobrepeso y obesidad²⁴¹. Otros estudios no observan diferencias en el grado de actividad física^{165,239}, ni en el consumo pico, ni en los parámetros de gasto energético⁶⁹⁻⁷¹.

En los escasos trabajos que evalúan el tabaquismo en los sujetos metabólicamente discordantes, se sugiere que entre los sujetos MHO hay menos fumadores^{75,79,243,244}.

Es bien conocido que el riesgo de presentar alteraciones metabólicas es mayor entre los sujetos con un nivel educativo más bajo^{239,244}. En esta misma línea,

se ha observado que el fenotipo MHO se asocia a un mejor estado socioeconómico²³².

El fenotipo MHO presenta mejores parámetros del metabolismo de carbohidratos con valores en general más bajos de glucemia basal y tras sobrecarga oral de glucosa, de insulina basal y de HOMA^{63,70,72,80,238,239}.

Los individuos MHO muestran un perfil lipídico menos aterogénico, con valores más bajos de triglicéridos y de LDL oxidada y niveles más elevados de HDL colesterol, sin observarse grandes diferencias en los niveles de colesterol total, LDL colesterol y ácidos grasos^{63,70,71,75,76,80,165}.

En la mayoría de estudios, los sujetos MHO tienen un mejor perfil inflamatorio que los individuos obesos metabólicamente anormales, presentando **valores más bajos de marcadores inflamatorios como PCRhs, α -1 antitripsina, IL-6, IL-18, TNF- α , C3, PAI-1 y leucocitos**^{70,245-247}. Sin embargo, en algunos trabajos no se han observado diferencias en los niveles de PCRhs⁶⁹ o de IL-6²⁴⁸ entre sujetos MHO y MAO.

La mayoría de los estudios encuentran **mayores niveles de adiponectina en los individuos MHO** que en los sujetos MAO^{76,123,246,248}, aunque otros autores no observan ningunas diferencias^{72,249}. A la hora de interpretar estos resultados, hay que tener en cuenta que en estos estudios se analiza la adiponectinemia total, pero la forma que realmente está implicada en la protección cardiovascular es la forma HMW. Elisha et al.¹²² observaron que entre los sujetos MHO y MAO existían diferencias entre los niveles de adiponectina total y de HMW. También se postula la función de polimorfismo de receptor de adiponectina - **ADPR1** en los individuos MAO²⁵⁰.

Los sujetos MHO suelen presentar valores iguales o más bajos de presión arterial que los individuos MAO^{63,67,70,71,184,238,239}.

Finalmente, se ha descrito que los sujetos MHO presentan **menores niveles de glucagón y mayor integridad del sistema incretínico**, lo que les conferiría un perfil menos diabetogénico que los sujetos MAO, cuyo eje entero-pancreático estaría más alterado²⁵¹.

En la figura 6 se presenta algunas de las características que distinguen los fenotipos MHO y MAO.

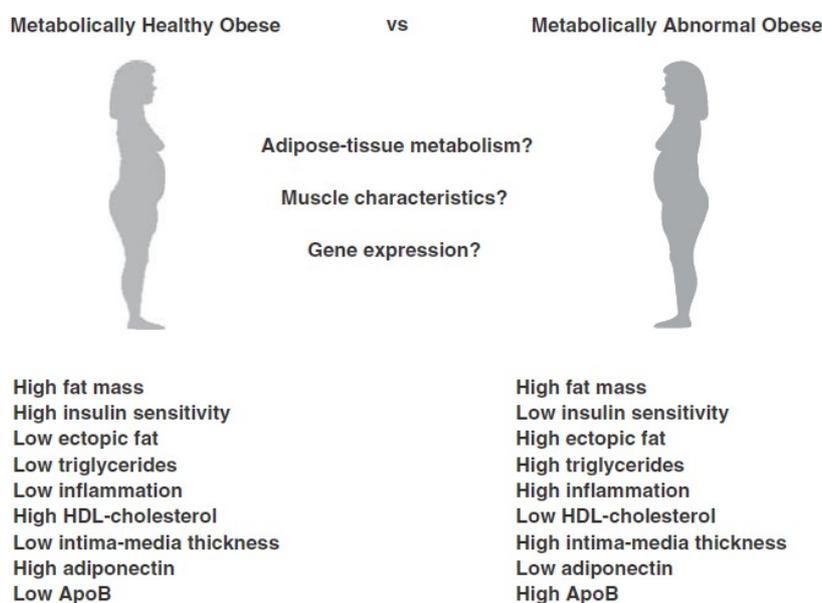


Figura 6. Factores diferenciadores de los sujetos obesos metabólicamente sanos y metabólicamente anormales²⁵².

COMPARACIÓN ENTRE LOS FENOTIPOS SANOS CON OBESIDAD Y NORMOPESO (MHO Y MHNW)

¿Son realmente sanos los sujetos MHO? ¿Existen diferencias antropomórficas y metabólicas entre los sujetos MHO y MHNW? Existen pocos estudios que hayan comparado ambos grupos y los resultados a menudo son contradictorios.

Varios estudios han destacado que los sujetos MHO, en comparación con los MHNW, presentan múltiples cambios dismetabólicos que podrían indicar un riesgo aumentado de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Manu et al.²⁵³, en una muestra multirracial de población adulta norteamericana, no encontraron diferencias entre el fenotipo MHO y el MHNW respecto a la edad, la glucemia y los niveles de triglicéridos, pero los sujetos MHO presentaron mayores niveles de insulinemia, HOMA y PCR, y menores niveles de HDL colesterol. Asimismo, Succurro et al.²⁵⁴, en un grupo de 197 sujetos, no observaron diferencias en la edad ni en los niveles de colesterol, glucemia, insulinemia y ácidos grasos, aunque los sujetos MHO tenían mayor IMC, perímetro de cintura, grasa corporal, presión arterial, LDL colesterol y triglicéridos y menores niveles de HDL colesterol que los MHNW. Aung et al.²⁵⁵ observaron que los sujetos MHO, en comparación con los MHNW, presentaban peor perfil metabólico (presión arterial, triglicéridos, HDL colesterol, glucemia, insulinemia, HOMA). Otro trabajo²⁴⁵ indica que los MHO tienen más IMC, grasa corporal, perímetro de cintura, presión arterial, triglicéridos, insulinemia y HOMA que los MHNW, sin diferencias en la actividad física (consumo pico), colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol y glucemia.

Jennings et al.²³⁹, en un grupo de 225 mujeres negras premenopáusicas, observaron que la adiposidad total y la distribución grasa central fueron factores predictores de resistencia a la insulina, tanto en sujetos con obesidad como con normopeso. Sin embargo, el sedentarismo sólo se asoció a resistencia a la insulina en las mujeres con normopeso.

Samaropoulos et al.²³⁰ no observaron diferencias en la cantidad de la grasa

visceral entre los sujetos MHO y MHNW, pero sí mayor acúmulo de la grasa subcutánea en los sujetos MHO. Los sujetos MHO pueden tener también menor masa muscular que los MHNW²⁵⁶.

La mayoría de los autores encuentran que el fenotipo MHO presenta niveles más elevados de marcadores inflamatorios que los MHNW^{73,80,257}, aunque en un trabajo²⁴⁵ no se encontraron diferencias en los niveles de TNF- α , IL-6 e IL-18 entre ambos fenotipos.

CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS CON NORMOPESO METABÓLICAMENTE ANORMALES (MANW)

Si los datos sobre los sujetos MHO son escasos o no concluyentes, aún es más difícil sacar conclusiones firmes sobre el fenotipo MHNW dada la escasez de estudios disponibles y las grandes diferencias metodológicas existentes (número de sujetos, sexo, edad, criterios diagnósticos, etc...)²⁵⁸.

En una revisión de la literatura, Conus et al.²⁵⁸ concluyen que los sujetos MANW tienen mayor IMC, perímetro de cintura²⁵⁹, grasa corporal y grasa visceral²⁶⁰ que los MHNW. En la misma línea, Jennings et al.²³⁹ señalan que los individuos MANW tienen la misma cantidad de la grasa subcutánea y más de la grasa visceral. La menor proporción de masa magra o muscular de los sujetos MANW, en comparación con los individuos MHNW, también ha sido resaltada en otros estudios^{256,261}.

Dvorak et al.²⁶⁰, observan que los sujetos MANW presentan menos gasto energético por actividad física que los individuos MHNW, mientras Conus et al.²⁶¹ describen asociación de fenotipo MANW con el sedentarismo y con menor consumo

pico.

Wildman et al.⁷³ muestran que el fenotipo MANW es más frecuente en los hombres y en sujetos de edad avanzada.

López-García et al.²³³ también encuentran una mayor prevalencia del fenotipo MANW en sujetos con mayor edad, mayor perímetro de cintura y en varones.

El bajo peso al nacer también es un factor asociado al desarrollo del fenotipo MANW²⁶².

En cuanto al perfil inflamatorio, Hyun et al. observaron mayores niveles en los sujetos MANW de TNF- α e IL-6, sin haber diferencias en los niveles de la PCR²⁶³.

Por otro lado, los sujetos MANW presentan un perfil lipídico más aterogénico que los sujetos MHNW, con mayores niveles de LDL oxidada y un menor diámetro de las partículas de LDL²⁶³.

Finalmente, aunque algunos autores no observan diferencias significativas con el fenotipo MHNW en cuanto a los niveles de adiponectina^{261,264}, Hyun describe que son ellos más bajos en los individuos MANW²⁶³.

4.4. RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS SUJETOS CON FENOTIPOS METABÓLICAMENTE DISCORDANTES

Existe un evidente vínculo entre la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. Aunque la mayoría de los autores atribuyen ello a la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, existen otros posibles mecanismos contribuyentes asociados a la obesidad, como por ejemplo, el aumento del tono simpático²⁶⁵ o hipoadiponectinemia¹³⁰.

Una cuestión controvertida es el riesgo de diabetes y de complicaciones cardiovasculares en los sujetos con fenotipos metabólicamente discordantes.

FENOTIPO MANW

Los trabajos publicados coinciden en señalar que los sujetos MANW presentan un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes.

En el metanálisis de **Kramer** et al.²⁶⁶ se observó un RR de 3,14 de mortalidad total y/o eventos cardiovasculares en los sujetos MANW frente a los MHNW. **Choi** et al.²⁶⁷ también observan una mayor mortalidad global y cardiovascular en el fenotipo MANW.

Wildman et al.²⁶⁸ describen que la presencia de síndrome metabólico en los sujetos sin obesidad abdominal aumentó 2,4 veces el riesgo de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria e ictus). Un resultado parecido fue observado por **Meigs** et al.⁷⁵ con un RR de enfermedad cardiovascular de 3,01 (empleando para la definición de fenotipos metabólicamente anormal la presencia de síndrome metabólico) o 1,89 (empleando como criterio diagnóstico resistencia a la insulina por HOMA). En este mismo trabajo, el RR de diabetes tipo 2 fue de 3,97 y 4,81,

respectivamente, para ambos criterios⁷⁵. **Aung** et al.²⁵⁵ comunicaron una OR para enfermedad cardiovascular y diabetes de 2,9 y 2,5. **Ärnlöv** et al.²⁶⁹ señalan que la presencia del fenotipo MANW conlleva un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular y de eventos cardiovasculares mayores (HR de 1,77 y 1,63, respectivamente). Los mismos autores describen también un mayor riesgo de desarrollar diabetes (OR 3,28)²⁷⁰.

Por otro lado, también se ha comunicado que los sujetos MANW tienen un riesgo más elevado de insuficiencia cardiaca (HR 2,33)²⁷¹ y una mayor severidad de las lesiones coronarias en el cateterismo²⁷². Finalmente, se ha documentado que los sujetos MANW presentan más enfermedad arteroesclerótica subclínica, con una mayor velocidad de la onda de pulso y un mayor grosor íntima-media carotídea, que los fenotipos MHNW y MHO, e incluso que los sujetos MAO²⁷³.

FENOTIPO MHO

La asociación del fenotipo MHO con el riesgo cardiovascular es un tema que suscita un intenso debate.

Numerosos estudios no han encontrado un exceso de riesgo cardiovascular en la población MHO en comparación con los sujetos sanos no obesos^{63,75,240,271,274,275}.

Sin embargo, otros trabajos recientemente publicados han cuestionado la seguridad del fenotipo MHO. **Ärnlöv** et al.²⁶⁹, en una cohorte de 1.758 sujetos de 50 años de edad media seguidos durante 30 años, observaron que los sujetos MHO presentaban un aumento de la mortalidad total (HR 1,65) y de eventos cardiovasculares mayores (HR 1,95), aunque sin incremento de la mortalidad cardiovascular. **Kuk** et al.²⁷⁶, en un estudio realizado en 6.011 sujetos con un

seguimiento de 8,7 años, encuentran una mayor mortalidad global en los sujetos MHO (HR 2,8 utilizando criterios de síndrome metabólico; HR 2,58 con criterios de resistencia a la insulina). Otros trabajos coinciden en encontrar un incremento significativo de eventos cardiovasculares (OR: 3,9)²⁵⁵, y de mortalidad global (HR: 1,43)²⁷⁷ en la población MHO. El estudio de He et al.²⁷⁸, en población china mayor de 60 años, concluye que el IMC se asocia estrechamente a la prevalencia de enfermedad cardiovascular, con independencia de la presencia de síndrome metabólico. Bo et al.²³¹ comunicaron un riesgo mayor de padecer enfermedad cardiovascular y de mayor mortalidad cardiovascular en sujetos obesos, con independencia de la existencia de sensibilidad o resistencia a la insulina, en comparación con los sujetos delgados insulínicos. En el estudio HUNT²⁷⁹, con 61.299 participantes y un seguimiento medio de 12 años, el riesgo de infarto de miocardio en los sujetos MHO fue similar al de los MHNW, pero se encontró un riesgo mayor de insuficiencia cardíaca, especialmente en sujetos con obesidad severa (IMC > 40 kg/m²) y de larga duración.

En trabajo de Ortega et al.¹², el incremento de mortalidad cardiovascular y/o global en los sujetos MHO, respecto a los sujetos MHNW, se anuló tras ajustar por el grado de fitness cardiorrespiratorio. De hecho, se ha postulado que los obesos con mala preparación física presentan mayor mortalidad que los obesos bien entrenados^{280,281}.

En una reciente revisión sistemática de Roberson et al.²⁸², que incluyó 14 estudios de cohorte con 360.000 sujetos y un seguimiento medio de 11 años, el fenotipo MHO (2,7% de la población) se asoció significativamente a un incremento

de la mortalidad total en dos estudios, de la mortalidad cardiovascular en un estudio y de la enfermedad cardiovascular incidente en tres estudios, en comparación con los controles con normopeso.

Las discordancias observadas entre los diferentes estudios pueden derivar de las distintas características de las poblaciones estudiadas, las distintas definiciones utilizadas y las diferencias en el tiempo de seguimiento.

En un metaanálisis reciente de **Kramer** et al.²⁶⁶ que incluyó 8 estudios (n: 61.386, prevalencia de MHO: 8,9%), el RR de mortalidad global y/o de eventos cardiovasculares no alcanzó significación estadística (RR: 1,19; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 0,98-1,38), pero sí se evidenció un mayor riesgo en los estudios con seguimiento superior a los 10 años (RR: 1,24; IC95%: 1,02-1,55). Según estiman los autores, calculando a nivel mundial una población de 200.000.000 de individuos MHO y un riesgo absoluto de mortalidad o eventos cardiovasculares a los 10-11 años de 0,7%, 1.400.000 sujetos desarrollarían dichas complicaciones durante ese período. **Ärnlöv** et al.²⁶⁹ también observaron que las curvas de supervivencia de los fenotipos MHNW y MHO empezaban a separarse tras 10 años de seguimiento.

Existen datos que sugieren que el fenotipo MHO es con frecuencia una forma transicional que evoluciona con el tiempo a fenotipos metabólicamente anormales. **Soriguer** et al.²⁸³ observaron que, dependiendo de los criterios de definición empleados, entre el 30% y el 48% de los sujetos MHO se transforman en MAO tras un seguimiento de 6 años. **Appleton** et al. describieron²³² que casi 1/3 de los sujetos MHO evolucionaron a un fenotipo MAO en un periodo de 8,2 años de seguimiento medio. La persistencia del fenotipo MHO fue más frecuente en sujetos menores de

40 años y con menos adiposidad central; otros factores como la actividad física y el consumo de tabaco o alcohol no influyeron en la transición fenotípica. A diferencia de la forma estable de fenotipo MHO, que no se asoció a un mayor riesgo cardiometabólico, la forma transicional de MHO se asoció a un mayor riesgo de diabetes incidente, sin un incremento de enfermedad cardiovascular²³². **Bobbioni-Harsch** et al.²⁸⁴ observaron que el 57,2% de los sujetos MHOW/MHO desarrollaron al menos un factor de riesgo vascular en tres años. El riesgo de desarrollo de factores de riesgo se correlacionó con el aumento del IMC. Además, los sujetos con sobrepeso u obesidad que mantuvieron un fenotipo normal presentaban peor perfil cardiometabólico. **Chang** et al.²⁸⁵ comprobaron que los sujetos MHO, comparados con los MHNW presentaron mayor incidencia de alteraciones metabólicas (HR 1,68) y de desarrollo de síndrome metabólico (HR 1,84) a lo largo de seguimiento, siendo el riesgo mayor en sujetos de mayor edad. **Lee** et al.²⁸⁶ observaron que los sujetos MHO tenían mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial a partir de los 4 años de seguimiento.

Por otro lado, se ha descrito que los sujetos MHO presentan más signos de aterosclerosis subclínica que los individuos, mayoritariamente, MHNW, como disfunción endotelial²⁸⁷, engrosamiento de la íntima-media carotídea^{238,284,287,288}, incremento de la velocidad de la onda de pulso y mayor calcificación aórtica y de arterias coronarias²⁸⁸. Otro estudio²⁸⁹ no ha evidenciado diferencias en el engrosamiento de la íntima-media carotídea o en la velocidad de la onda de pulso.

En una revisión sistemática²⁸² de seis estudios que analizaron la presencia de enfermedad cardiovascular subclínica en los sujetos MHO, cuatro (67%) mostraron

mayor riesgo de presentarla. Dado el valor predictivo de la enfermedad cardiovascular subclínica para predecir eventos²⁹⁰, los sujetos MHO pueden tener un riesgo elevado de progresión a enfermedad cardiovascular y una mayor mortalidad a medio y largo plazo²⁶⁶.

Finalmente, existen estudios que han analizado la existencia de alteraciones miocárdicas en los sujetos MHO. **Iacobellis** et al.²⁹¹ encontraron cambios adaptativos con una función sistólica hiperdinámica y alteraciones de la función diastólica, sin hipertrofia inapropiada ni alteraciones de la geometría del ventrículo izquierdo. **Park** et al.²⁸⁹ también describieron cambios sutiles en la función diastólica y aumento de masa del ventrículo izquierdo en sujetos MHO. Finalmente, **Lind** et al.²⁹² observaron que los sujetos MHO presentaban, en comparación con los individuos MHNW, mayor masa de ventrículo izquierdo, mayor grosor relativo de la pared, alteraciones sistólicas y diastólicas y menor vasorreactividad.

Por otro lado, con escasas excepciones^{75,232} la mayoría de estudios coinciden en que el fenotipo MHO se asocia a un mayor riesgo de diabetes tipo 2 a largo plazo. El metaanálisis de **Bell** et al.²⁴³, que reúne un total de 8 estudios estima un RR de 4,03. **Aung** et al.²⁵⁵ estimaron un OR de 3,9, encontrando una asociación directa entre el IMC y el riesgo de diabetes. Un estudio español²⁸³ observó una OR de 4,12 tras un seguimiento de 11 años. Sin embargo, en estos estudios, el riesgo de diabetes incidente en el fenotipo MHO es netamente inferior, menos de la mitad, al de los sujetos MAO.

En conclusión, los sujetos MHO representan un fenotipo emergente cuyo riesgo cardiovascular parece ser, al menos, intermedio entre los fenotipos MHNW y MAO. Las personas obesas, comparadas con los sujetos MHNW, tienen un incremento del riesgo de mortalidad a largo plazo, por lo que no podría apoyarse el concepto de patrones saludables de incremento de peso. De momento, los clínicos deberían ser reacios a tranquilizar a sus pacientes MHO dado que existen datos que sugieren un incremento de la mortalidad cardiovascular y total en esta población. Por tanto, dado que no existen evidencias firmes que apoyen que la ganancia de peso no se asocia a complicaciones cardiometabólicas, es importante prevenir el aumento de peso y monitorizar los factores de riesgo en la población con sobrepeso u obesidad^{293,294}.

4.5. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS SUJETOS CON FENOTIPOS METABÓLICAMENTE DISCORDANTES: EVIDENCIAS Y CONTROVERSIAS

El beneficio de la pérdida de peso en los sujetos obesos está bien documentado en la literatura y es una recomendación universal en todas las guías de práctica clínica para la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y de la diabetes tipo 2²⁹⁵⁻²⁹⁹.

Sin embargo, estas guías no realizan recomendaciones diferenciadas entre los sujetos con distintos fenotipos metabólicos. Como hemos comentado, existe discusión sobre la inocuidad del perfil MHO y los datos de los estudios que analizan los efectos de la pérdida de peso en sujetos MHO son muy escasos y con resultados conflictivos. Algunos autores sugieren la conveniencia de estratificar a la población obesa según su perfil metabólico para identificar a los sujetos obesos de mayor riesgo y priorizar las medidas de prevención en este grupo.

Nos centraremos en analizar las evidencias disponibles sobre los beneficios cardiometabólicos asociados a la pérdida de peso en sujetos MHO, sin considerar otras complicaciones ligadas a la obesidad (como SAOS y patología osteoarticular) que mejoran con la pérdida ponderal.

En el trabajo de Ruiz et al.³⁰⁰, la pérdida de peso con dieta produjo efectos positivos similares en MAO y MHO, sin observar diferencias significativas entre ambos fenotipos en la magnitud de cambios en la composición corporal (masa magra, grasa corporal), en el incremento de HDL colesterol, ni en los marcadores de resistencia a la insulina (insulinemia, HOMA), inflamatorios (PCR, TNF- α) y de hígado graso (GGT, FLI). Janiszewski y Ross³⁰¹, publicaron los efectos de una

intervención de 3 a 6 meses con dieta o ejercicio en 63 sujetos MHO y 43 MAO. Ambos grupos redujeron el peso corporal, el perímetro de cintura, la adiposidad abdominal y visceral y (en mayor cuantía en los MAO) resistencia a la insulina. En un reciente trabajo de Dalzill et al.²⁴², tras una intervención de 9 meses basada en dieta mediterránea y un programa de entrenamiento físico intensivo en 55 sujetos MHO y 79 sujetos MAO, observaron que mejoraron de una manera similar en ambos fenotipos, sin diferencia por sexos, la composición corporal (peso, perímetro de cintura, masa grasa), los parámetros cardiometabólicos (glucemia, resistencia a la insulina, presión arterial) y la capacidad funcional (consumo pico). Tras la intervención, la proporción de sujetos con síndrome metabólico disminuyó un 18%, el 11% de los sujetos viraron a un fenotipo MHO y el 7% dejó de ser obeso. En otro estudio reciente, Liu et al.³⁰² objetivan que una pérdida ponderal del 5% del peso corporal en sujetos MHO se asoció a una mejoría de muchos factores de riesgo cardiometabólico.

En el estudio de Sesti et al.³⁰³, realizado en un grupo de 190 pacientes sometidos a cirugía bariátrica, se observó en los MHO una mejora en los niveles de glucemia, insulinemia, triglicéridos, ALT, AST, HDL colesterol y en sensibilidad a la insulina. En comparación con ellos, los sujetos MAO presentaron mayor disminución de la insulinemia y de los niveles de AST y una mayor mejoría en sensibilidad a la insulina. También Jiménez et al.³⁰⁴ observaron en mujeres con obesidad mórbida sensibles a insulina que 12 meses después de la cirugía bariátrica mejoraron los componentes del síndrome metabólico, disminuyendo su prevalencia del 52% al 11%.

Sin embargo, existen otros estudios que sugieren que la pérdida de peso en

los sujetos MHO puede no aportar beneficios cardiometabólicos e incluso puede tener efectos deletéreos.

Kantartzis et al.³⁰⁵ en un estudio realizado en 262 obesos sin diabetes sometidos durante una media de 9 meses a un tratamiento intensivo con dieta y ejercicio, no observaron mejoría en los sujetos MHO en la composición corporal (grasa corporal, grasa hepática, grasa intramiocelular), perfil glucémico (glucemia, insulinemia, HOMA), perfil lipídico (triglicéridos, HDL colesterol, LDL colesterol) y marcadores inflamatorios (PCR, IL-6, TNF- α). En contraste, los MAO en este estudio presentaron mejoría en la glucemia, insulinemia, sensibilidad a la insulina, grasa hepática y grasa intramiocelular. En el trabajo de **Shin** et al.³⁰⁶, la pérdida ponderal obtenida mediante intervención dietética en sujetos MHO no mostró beneficios en cuanto al perfil lipídico, LDL oxidada, HOMA, PCR, IL-6.

Karelis et al.³⁰⁷ describieron que tras la instauración de dieta los individuos MHO empeoraron incluso sensibilidad a la insulina. **Gilardini** et al.³⁰⁸ también observaron que la disminución del peso con dieta y ejercicio empeoró sensibilidad a la insulina en sujetos obesos insulín-sensibles, llegando a ser incluso menos sensibles que los sujetos obesos con resistencia a la insulina. Este incremento paradójico de resistencia a la insulina tras la pérdida de peso en los sujetos MHO podría deberse a que los sujetos obesos sensibles a la insulina, al tener una mayor capacidad de expansión del tejido adiposo, reaccionarían ante una pérdida de peso con un aumento de resistencia a la insulina para atenuar la acumulación de tejido graso. Por el contrario, en los sujetos obesos resistentes a la insulina, tras perder peso, disminuye el diámetro de adipocito que puede almacenar más ácidos grasos disminuyendo de esta manera la grasa ectópica y resistencia a la insulina³⁰⁹.

El papel del entrenamiento cardiorrespiratorio en los sujetos MHO ha sido muy poco estudiado. De manera global, se acepta que un alto nivel de entrenamiento disminuye la grasa corporal, previene el desarrollo de síndrome metabólico y reduce la mortalidad cardiovascular y total^{241,310-314}. Los efectos beneficiosos de ejercicio físico se pueden observar independientemente de la pérdida de peso³¹⁵. Sin embargo, prácticamente no existen estudios diseñados específicamente para ver el efecto del ejercicio físico en los sujetos MHO.

Arsenault et al.³¹⁶, estudiaron el efecto del ejercicio físico en mujeres MHO y MHO, observando que a pesar de incrementar el volumen máximo de oxígeno (VO₂max) solamente mejoraron los niveles de insulinemia y glucemia, sin presentar cambios en el perfil lipídico, la presión arterial, los niveles de adiponectina y los marcadores inflamatorios. En el estudio de **Katzmarzyk** et al.³¹⁷, los sujetos con un alto nivel de entrenamiento cardiorrespiratorio presentaron menor mortalidad total y cardiovascular, con independencia de la presencia o no de síndrome metabólico.

Se ha postulado que los efectos de la pérdida de peso pueden diferir según el mecanismo empleado (dieta, ejercicio, cirugía bariátrica)³⁰⁴ de manera que por ejemplo el incremento de actividad física induciría una disminución preferente de la grasa (incluida la visceral), con independencia de su efecto sobre el peso³¹⁸. En base a ello, el incremento de la actividad física puede ser más importante que la pérdida de peso obtenida únicamente mediante restricción calórica para aumentar sensibilidad a la insulina.

OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de los fenotipos metabólicos discordantes (sujetos con normopeso metabólicamente anormales y con sobrepeso / obesidad metabólicamente sanos) en población adulta de Málaga.
2. Examinar las variables antropométricas, sociodemográficas, clínicas y analíticas asociadas a dichos fenotipos discordantes.
3. Analizar la correlación del índice de hígado graso con los diferentes fenotipos metabólicos.
4. Valorar si existen diferencias en el riesgo cardiovascular estimado mediante las ecuaciones SCORE y REGICOR en los sujetos con los fenotipos metabólicos sanos y anormales.

SUJETOS Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio epidemiológico, transversal y analítico.

2. POBLACIÓN

POBLACIÓN DIANA

El estudio se realizó sobre una muestra aleatoria y representativa de la población adulta entre los 18 y los 80 años de edad, adscrita a un Centro de Salud del Distrito Málaga (n: 29.818 personas) (Málaga, España).

CÁLCULO MUESTRAL

El estudio se diseñó inicialmente para conocer la prevalencia del síndrome metabólico en nuestro medio. Para el cálculo del tamaño muestral se asumió una prevalencia de síndrome metabólico del 20%³¹⁹, un nivel de confianza del 95% (error α de 0,05), un poder estadístico del 80% y un porcentaje de pérdidas del 15%. Con estas estimaciones, se requería una muestra mínima de 2.167 sujetos, estratificados por sexo y edad, que se extrajeron de modo aleatorio simple del listado completo de tarjetas sanitarias proporcionado por el Servicio Andaluz de Salud (98% de la cobertura poblacional). El reclutamiento se realizó entre enero y junio de 2007, obteniéndose un tamaño muestral final de 2.492 sujetos elegibles, de los cuales 154 (6,2%) fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión o presentar criterios de exclusión, 37 (1,5%) por presentar un IMC < 18,5 kg/m², 56 (2,2%) no pudieron ser localizados y 12 (0,5%) rehusaron participar en el estudio, incluyéndose finalmente a 2.233 sujetos (figura 7).

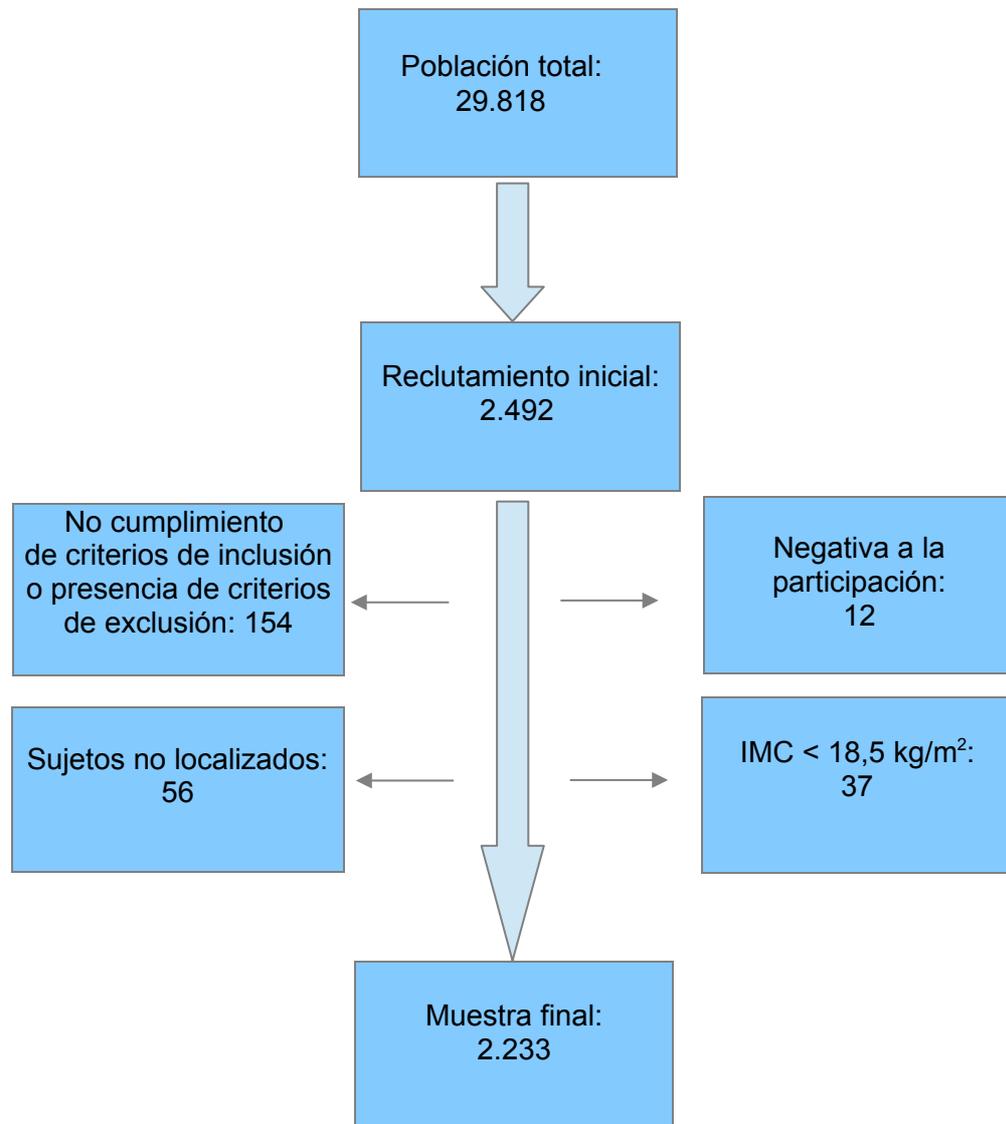


Figura 7. Proceso de selección de la muestra.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron aquellas personas entre 18 y 80 años adscritas al Centro de Salud, que pudieran desplazarse y firmar el consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron aquellos sujetos que padecían de alguna enfermedad grave (cáncer, demencia, fallo orgánico avanzado), en fase terminal, sujetos inmovilizados, con trastornos mentales severos, alcoholismo, drogadicción, hospitalizados en el momento del estudio y mujeres embarazadas. Se consideraron **pérdidas** aquellos individuos que no pudieron localizarse o que rehusaron participar en el estudio.

A la hora de definir los fenotipos metabólicos, se excluyeron del estudio los sujetos con bajo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$).

RECLUTAMIENTO

Los pacientes de la muestra fueron localizados e invitados a participar en el estudio mediante contacto telefónico.

3. VARIABLES DE ESTUDIO

Previo consentimiento informado, a todos los sujetos se les realizó una entrevista clínica en el ámbito habitual de consulta evaluando el nivel educativo, grado de la actividad física, presencia de enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia), uso de fármacos y el tabaquismo. Las determinaciones de la altura, del peso, del índice de masa corporal, perímetro de cintura y presión arterial fueron llevadas a cabo por personal sanitario (médicos o enfermeros) previamente entrenado. Posteriormente se les realizó una analítica de sangre y orina tras ayuno de 12 horas. Las muestras fueron analizadas en el laboratorio del hospital de referencia y las determinaciones bioquímicas se

obtuvieron por métodos rutinarios.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS

- Sexo
- Edad (años)
- Peso (kg)
- Talla (cm)
- Índice de masa corporal, IMC (kg/m^2): definido como el cociente entre peso y talla al cuadrado.
- Perímetro de cintura (cm), a nivel del punto medio entre la espina iliaca anterosuperior y el último arco costal, paralelo al suelo y en espiración.
- Nivel educativo: bajo (analfabetismo, falta de estudios o estudios primarios) o medio-alto (estudios secundarios o universitarios).
- Grado de actividad física: **sedentarismo** (ninguna actividad o únicamente paseos en el tiempo recreacional a ritmo moderado de < 150 minutos a la semana) o **actividad física regular** (paseos semanales de ≥ 150 minutos o ejercicio físico más intenso).
- Consumo de tabaco: **fumador** (sujeto que consume tabaco en actualidad), **ex fumador** (sujeto que habiendo sido fumador regular dejó de hacerlo)³²⁰ y **no fumador**.

VARIABLES CLÍNICAS

- Presión arterial sistólica y diastólica (mmHg). Se tomó con el sujeto en sedestación tras 5 minutos de reposo, con un tensiómetro automático validado (OMRON 705 CP). Se realizaron 3 determinaciones, separadas entre sí por 1-2 minutos y se adoptó como presión arterial final la media de las 2 últimas tomas, desechando la primera.
- Presencia de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, aneurisma de aorta, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica).
- El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se estableció en base a los antecedentes previos de la enfermedad o la presencia de una glucemia ≥ 126 mg/dL y/o una HbA1c $\geq 6.5\%$ en el análisis realizado³²¹.
- Se consideró a un sujeto hipertenso si refería antecedentes previos de hipertensión arterial, tomaba tratamiento antihipertensivo o en el examen físico presentaba valores de ≥ 140 y/o ≥ 90 mmHg de presión arterial sistólica y/o diastólica, respectivamente, en la media de las dos últimas medidas realizadas.

- Índice de hígado graso: calculado en base a los valores del perímetro de cintura, el IMC, los niveles de GGT y de triglicéridos, según la fórmula descrita por Bedogni et al.²¹⁹:

$$FLI = \left(e^{0,953 \cdot \log_e(\text{triglicéridos})} + 0,139 \cdot \text{IMC} + 0,718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0,053 \cdot \text{perímetro de cintura} - 15,745 \right) / \left(1 + e^{0,953 \cdot \log_e(\text{triglicéridos})} + 0,139 \cdot \text{IMC} + 0,718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0,053 \cdot \text{perímetro de cintura} - 15,745 \right) * 100$$

- Riesgo cardiovascular estimado según las escalas de Framingham calibrado para población española (REGICOR), que estima el riesgo de **morbimortalidad coronaria** en un periodo de **10 años**³²² y SCORE para poblaciones europeas de bajo riesgo, que estima el riesgo de **mortalidad cardiovascular** en un periodo de 10 años³²³. Para la estimación del riesgo vascular por la ecuación REGICOR, excluimos a la población menor de 35 años y mayor de 74 años, mientras que el SCORE se aplicó a los sujetos de edad entre 40 y 65 años. Los pacientes con diabetes o con antecedentes de enfermedad cardiovascular fueron excluidos de la estimación del riesgo vascular³²⁴.

VARIABLES ANALÍTICAS

- Glucemia (mg/dL): se determinó mediante el método de la glucosa-oxidasa adaptado a un auto-analizador (Dimension®, Dade Behring, Alemania).
- HbA1c (%): mediante cromatografía.
- Colesterol total (mg/dL): se midió por métodos enzimáticos utilizando equipos comerciales (Dimension®, Dade Behring, Alemania).

- HDL colesterol (mg/dL): se midió por métodos enzimáticos utilizando equipos comerciales (Dimension®, Dade Behring, Alemania).
- LDL colesterol (mg/dL): se calculó por la fórmula de Friedewald: Colesterol total - HDL colesterol – triglicéridos/5, donde todos los factores se expresan en mg/dL³²⁵.
- Triglicéridos (mg/dL): medidos por métodos enzimáticos utilizando equipos comerciales (Dimension®, Dade Behring, Alemania).
- Otras determinaciones analíticas: creatinina (mg/dL), perfil hepático (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, todas en U/L), ácido úrico (mg/dL) y microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina) (mg/g) en una muestra de orina matutina.

4. DEFINICIÓN DE LOS FENOTIPOS METABÓLICOS

Según el IMC se establecieron cuatro categorías: bajo peso (IMC < 18,5 kg/m²), normopeso (IMC 18,5-24,9 kg/m²), sobrepeso (IMC 25,0-29,9 kg/m²) y obesidad (IMC ≥ 30,0 kg/m²). Los grados de obesidad se definieron según los criterios de la OMS en grado 1 (IMC 30,0-34,9 kg/m²), grado 2 (IMC 35,0-39,9 kg/m²) y grado 3 (IMC ≥ 40 kg/m²)¹.

Para el presente estudio se estableció como criterio de fenotipo metabólicamente anormal el cumplir ≥ 2 de las siguientes alteraciones metabólicas:

- 1) presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg (o uso de tratamiento antihipertensivo en un sujeto con historia de hipertensión arterial)⁸¹,

- 2) triglicéridos ≥ 150 mg/dL (o tratamiento con fibrato, ácido nicotínico o ácidos grasos omega-3)⁸¹,
- 3) HDL colesterol < 40 mg/dL en varones o < 50 mg/dL en mujeres (o tratamiento con fibrato, ácido nicotínico o ácidos grasos omega-3)⁸¹,
- 4) estado de prediabetes, definido por la presencia de glucemia ≥ 100 y ≤ 125 mg/dL y/o valor de HbA1c $\geq 5,7$ y $\leq 6,4\%$ ³²¹.

Los pacientes con diabetes tipo 2 fueron considerados metabólicamente anormales, con independencia de la existencia o no de otras alteraciones metabólicas.

En base al IMC y a la presencia o ausencia del fenotipo metabólicamente anormal se establecieron seis fenotipos metabólicos:

- 1) metabólicamente sanos con peso normal (*metabolically healthy normal-weight*) (MHNW)
- 2) metabólicamente anormales con peso normal (*metabolically abnormal normal-weight*) (MANW)
- 3) metabólicamente sanos con sobrepeso (*metabolically healthy overweight*) (MHOW)
- 4) metabólicamente anormales con sobrepeso (*metabolically abnormal overweight*) (MAOW)
- 5) metabólicamente sanos con obesidad (*metabolically healthy obese*) (MHO)
- 6) metabólicamente anormales con obesidad (*metabolically abnormal obese*) (MAO).

Para analizar las variaciones en la prevalencia de los fenotipos metabólicos que se pudieran observar al modificar la definición del fenotipo metabólicamente anormal se utilizaron otras dos definiciones:

- a) menos estricta: que estableció el diagnóstico de fenotipo metabólicamente anormal al presentar diabetes o ≥ 1 alteración metabólica de las mencionadas anteriormente;
- b) más estricta: según los criterios armonizados de la IDF para el diagnóstico de síndrome metabólico⁸¹, considerando el fenotipo metabólicamente anormal al presentar ≥ 3 de las cinco alteraciones metabólicas incluidas en dichos criterios.

También se realizó análisis de la prevalencia de los fenotipos metabólicos utilizando el criterio de obesidad abdominal en vez del IMC, definiendo la obesidad abdominal en base a los criterios armonizados de IDF: perímetro de cintura ≥ 94 cm en los varones y ≥ 80 cm en las mujeres⁸¹ y de ATP-III: perímetro de cintura > 102 cm en los varones y > 88 cm en las mujeres⁸².

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron como medias \pm su desviación estándar (DE) y las cualitativas como porcentajes. Se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) de un factor para comparar variables cuantitativas, la prueba de Chi cuadrado, test de t-Student y el test de Mantel-Haenszel para las variables cualitativas. Todos los intervalos de confianza se calcularon al 95%. Las diferencias se consideraron significativas cuando el valor p fue $< 0,05$.

Con el fin de determinar los factores que se asociaban de forma independiente con la prevalencia de los fenotipos metabólicos discordantes, se aplicaron técnicas de regresión logística multivariable, utilizando como variable dependiente los fenotipos metabólicos, controlando el efecto confusor introducido por otras variables y ajustando la interacción por sexo, edad y perímetro de la cintura. Los análisis se realizaron mediante el programa estadístico SPSS, versión 17,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de la población estudiada se resumen en la tabla 3 (página 65).

La muestra final de 2.233 sujetos incluyó a 1.120 varones (50,2%) y 1.113 mujeres (49,8%), con una edad media de $43,9 \pm 15,6$ años, sin diferencias significativas entre ambos sexos ($43,3 \pm 15,2$ vs $44,5 \pm 16,0$ años en hombres y mujeres, respectivamente) ($p = 0,1$).

El análisis de los parámetros antropométricos aportó los siguientes datos:

a) el peso corporal medio (\pm DE) fue $74,0 \pm 15,1$ kg, con una diferencia significativa entre los varones ($80,6 \pm 13,0$ kg) y las mujeres ($67,4 \pm 14,0$ kg) ($p < 0,001$).

b) el IMC medio fue $27,1 \pm 5,1$ kg/m², siendo significativamente mayor en los varones ($27,3 \pm 4,2$ vs $26,8 \pm 5,7$; $p = 0,01$). El 37,7% de la población estudiada tuvo un IMC < 25 kg/m² (30,2% de los varones y 45,2% de las mujeres; $p < 0,001$), el 39,1% de los sujetos presentó sobrepeso (47,6% de los varones y 30,5% de las mujeres; $p < 0,001$), y finalmente el 23,3% fueron obesos (22,2% de los varones y 24,3% de las mujeres; $p = 0,3$).

c) el perímetro medio de cintura fue $90,6 \pm 13,5$ cm, siendo al igual que los parámetros anteriores significativamente mayor en los varones ($95,0 \pm 11,9$ cm) que en las mujeres ($86,1 \pm 13,5$ cm) ($p < 0,001$).

El 57,7% de la población estudiada presentó un nivel educativo bajo, sin existir una diferencia significativa entre ambos sexos ($p = 0,2$).

En cuanto al estilo de vida, el 76,5% de los sujetos presentó un hábito sedentario, con un predominio significativo en mujeres (83,9% vs 69,2%; $p < 0,001$).

El 27,6% de los sujetos fueron fumadores, siendo el tabaquismo significativamente más prevalente entre los varones (32,9% vs 22,2%; $p < 0,001$).

El 9,0% de la población presentó diabetes mellitus tipo 2 según los criterios anteriormente referidos, de los cuales el 5,6% presentaba, sin diferencia por sexos, antecedentes de diabetes conocida ($p = 0,5$). La presencia de enfermedad cardiovascular se objetivó en el 4,9% de los sujetos, con una prevalencia significativamente mayor en los varones (6,1%) que en las mujeres (3,8%) ($p = 0,013$).

2. PREVALENCIA DE LOS FENOTIPOS METABÓLICOS

La prevalencia de los diferentes fenotipos metabólicos se recoge en la figura 8. En concreto, la prevalencia poblacional de los fenotipos metabólicamente discordantes fue la siguiente: MANW 8,8%, MHOW 19,6%, y MHO 6,5%. En conjunto, el 34,9% de la población presentó un fenotipo metabólicamente discordante.

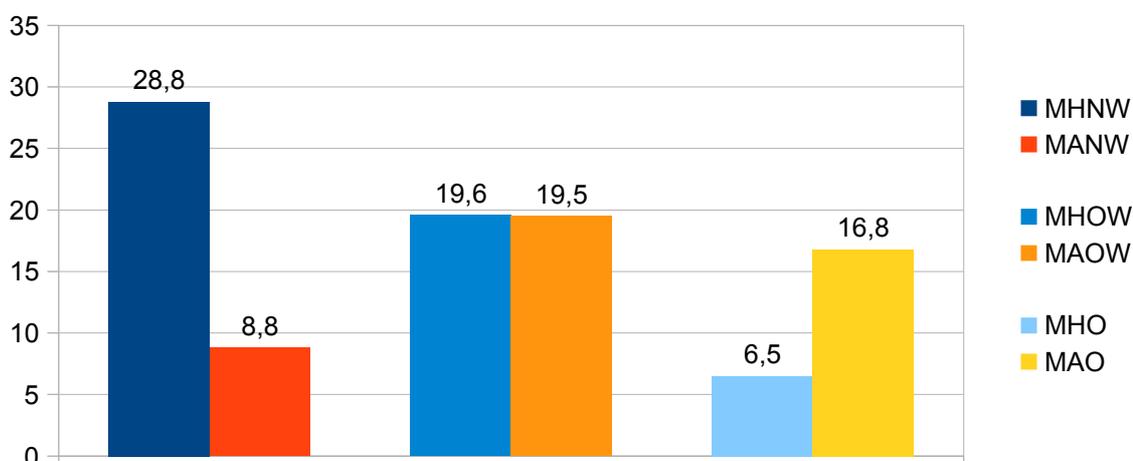


Figura 8. Prevalencia poblacional de los distintos fenotipos metabólicos.

MHNW: sujetos con normopeso metabólicamente sanos. MHOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente sanos. MHO: sujetos obesos metabólicamente sanos. MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MAOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente anormales. MAO: sujetos obesos metabólicamente anormales

Entre los sujetos con un IMC normal, el 23,5% presentó un fenotipo MANW, mientras que el 50,1% de los individuos con sobrepeso fueron MHOW y el 27,9% de los sujetos obesos tuvieron el fenotipo MHO (figura 9).

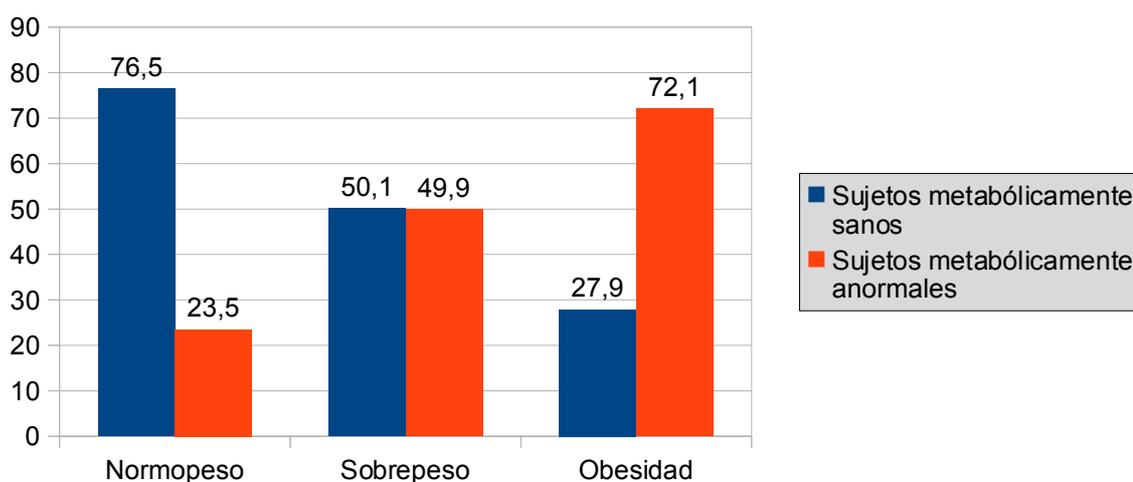


Figura 9. Porcentaje del fenotipo metabólico sano y anormal en los sujetos con normopeso, sobrepeso y obesidad.

Como era de esperar, la prevalencia poblacional de los diferentes fenotipos metabólicos se modificó sustancialmente cuando empleamos otros criterios diagnósticos, más o menos estrictos.

Cuando utilizamos como criterio de fenotipo anormal la presencia de diabetes o de ≥ 1 alteración metabólica (criterio menos estricto), aumentó la prevalencia de los fenotipos metabólicamente anormales bajando la prevalencia de los fenotipos sanos. En concreto, la prevalencia de fenotipos discordantes fue: MANW 21,1%, MHOW 6,7%, MHO 1,3% (figura 10). Con dichos criterios, sólo el 5,6% de los sujetos con obesidad y el 12,8% de los individuos con sobrepeso u obesidad fueron metabólicamente sanos. Por el otro lado, hasta el 56,1% de los sujetos con IMC normal fueron MANW.

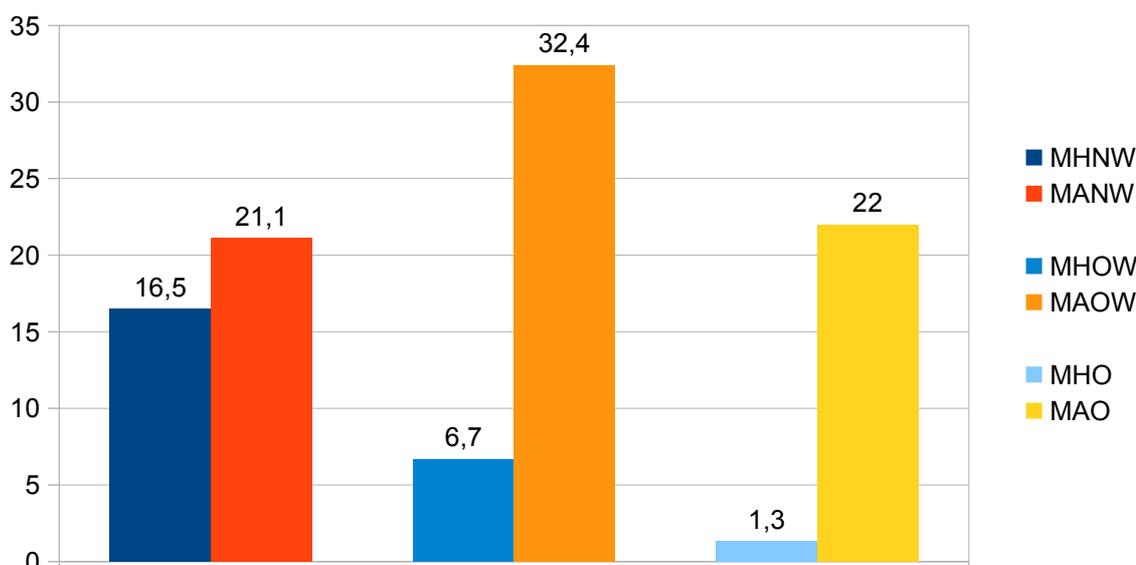


Figura 10. Distribución poblacional de los fenotipos metabólicos según los criterios menos estrictos.

MHNW: sujetos con normopeso metabólicamente sanos. MHOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente sanos. MHO: sujetos obesos metabólicamente sanos. MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MAOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente anormales. MAO: sujetos obesos metabólicamente anormales

Al emplear para el diagnóstico de los fenotipos metabólicamente anormales unos criterios más estrictos, como los criterios armonizados de la IDF para el diagnóstico de síndrome metabólico, disminuyó la prevalencia de los fenotipos metabólicamente anormales y aumentó la prevalencia de los fenotipos sanos. En concreto, la prevalencia poblacional de los fenotipos metabólicos discordantes fue la siguiente: MANW 3,5%, MHOW 28,3% y MHO 11,7% (figura 11). Con dichos criterios, el 9,3% de los sujetos con normopeso fueron MANW, el 72,6% de los sujetos con sobrepeso fueron MHOW y hasta el 50,4% de los obesos presentaron un fenotipo MHO.

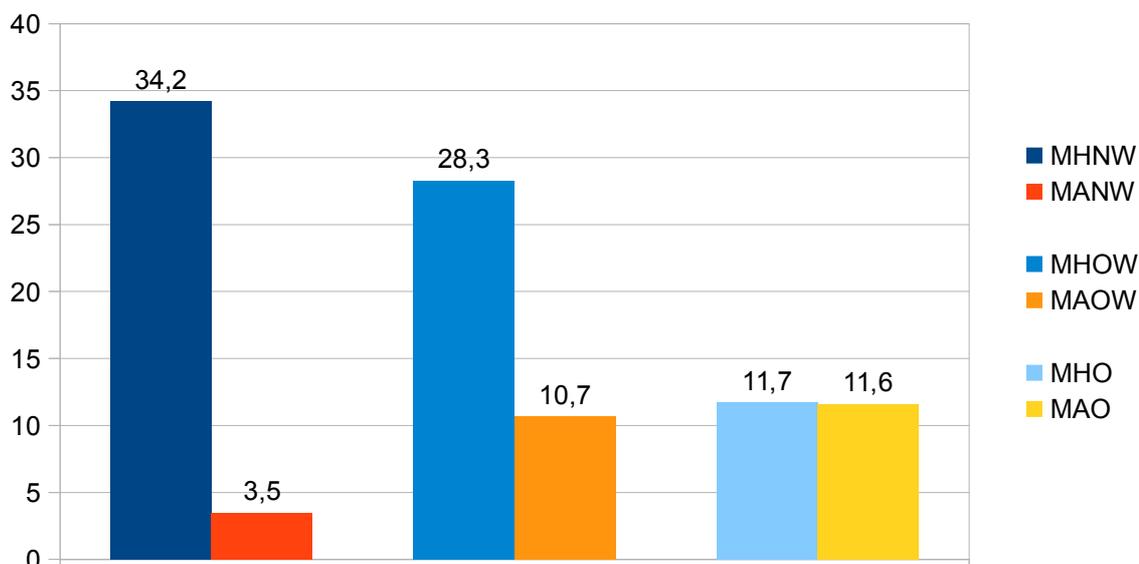


Figura 11. Distribución poblacional de los fenotipos metabólicos según los criterios armonizados de la IDF.

MHNW: sujetos con normopeso metabólicamente sanos. MHOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente sanos. MHO: sujetos obesos metabólicamente sanos. MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MAOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente anormales. MAO: sujetos obesos metabólicamente anormales

Finalmente, al utilizar el criterio de obesidad abdominal según los criterios armonizados de la IDF (perímetro de cintura ≥ 94 cm en los varones y ≥ 80 cm en las mujeres) en lugar del IMC para la definición de los fenotipos metabólicos, se objetivó que los sujetos sin obesidad abdominal y con fenotipo metabólicamente anormal representaron el **17,8%** de la población (hombres: 64,8%, mujeres: 35,2%; $p < 0,001$). Por otro lado, el **29,4%** de la población (hombres: 37,3%, mujeres: 62,7%; $p < 0,001$) presentó obesidad abdominal y un fenotipo metabólicamente sano (figura 12a).

Entre los sujetos sin obesidad abdominal según criterios de la IDF (43,3% de la población), el **41,2%** fueron metabólicamente anormales. Entre los sujetos con obesidad abdominal (56,7% de la población), el **51,9%** fueron metabólicamente sanos (figura 13a).

Cuando empleamos como criterio de obesidad abdominal los puntos de corte establecidos por la ATP-III (> 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres), la prevalencia de sujetos sin obesidad abdominal metabólicamente anormales fue de **21,9%** (hombres: 73,4%, mujeres 26,6%; $p < 0,001$), mientras que el porcentaje de individuos con obesidad abdominal metabólicamente sanos fue **10,8%** (hombres: 29,3%, mujeres 70,7%; $p < 0,001$) (figura 12b).

Entre los sujetos sin obesidad abdominal según criterios de la ATP-III (65,9% de la población), el **33,2%** fueron metabólicamente anormales. Entre los sujetos con obesidad abdominal (**34,1% de la población**), el **31,8%** fueron metabólicamente sanos (figura 13b).

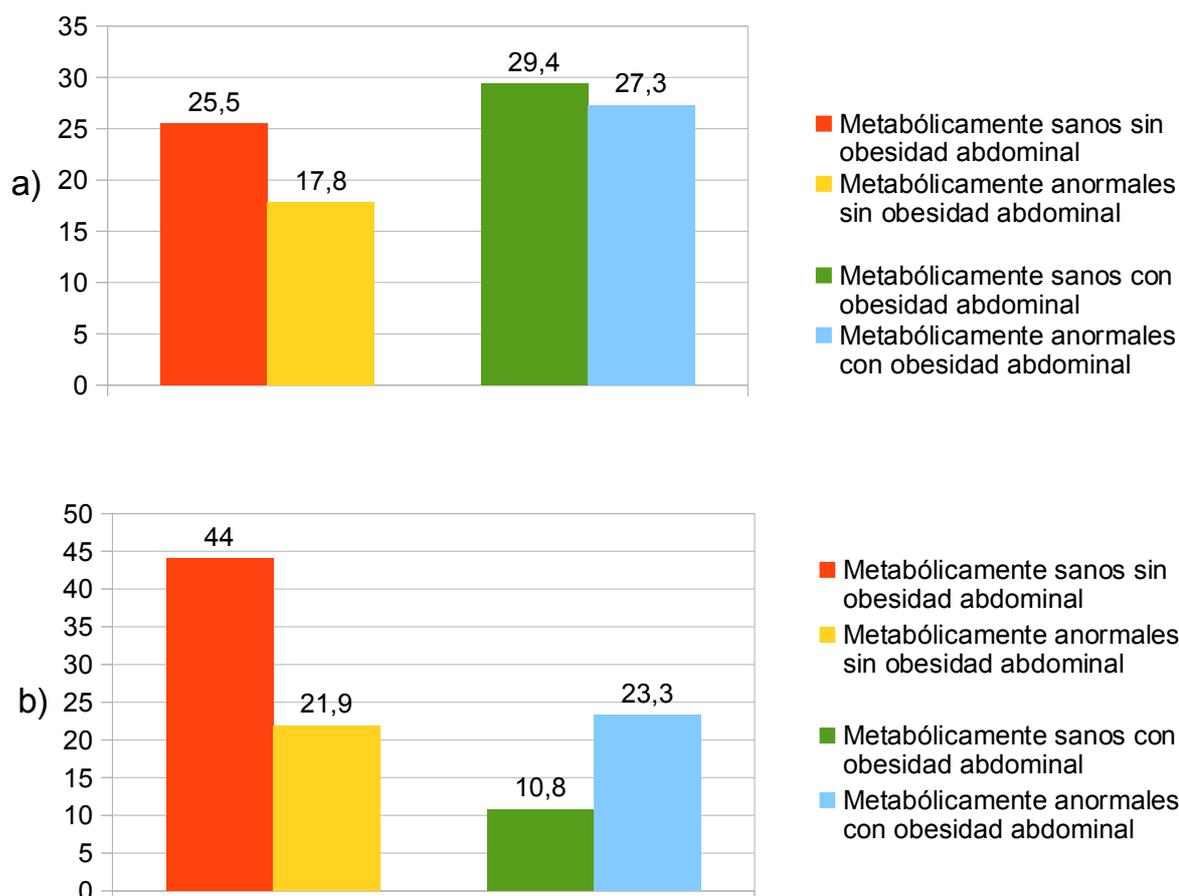


Figura 12a y 12b. Distribución poblacional de los fenotipos metabólicos definidos en base a la obesidad abdominal: a) criterios armonizados de la IDF; b) criterios ATP-III

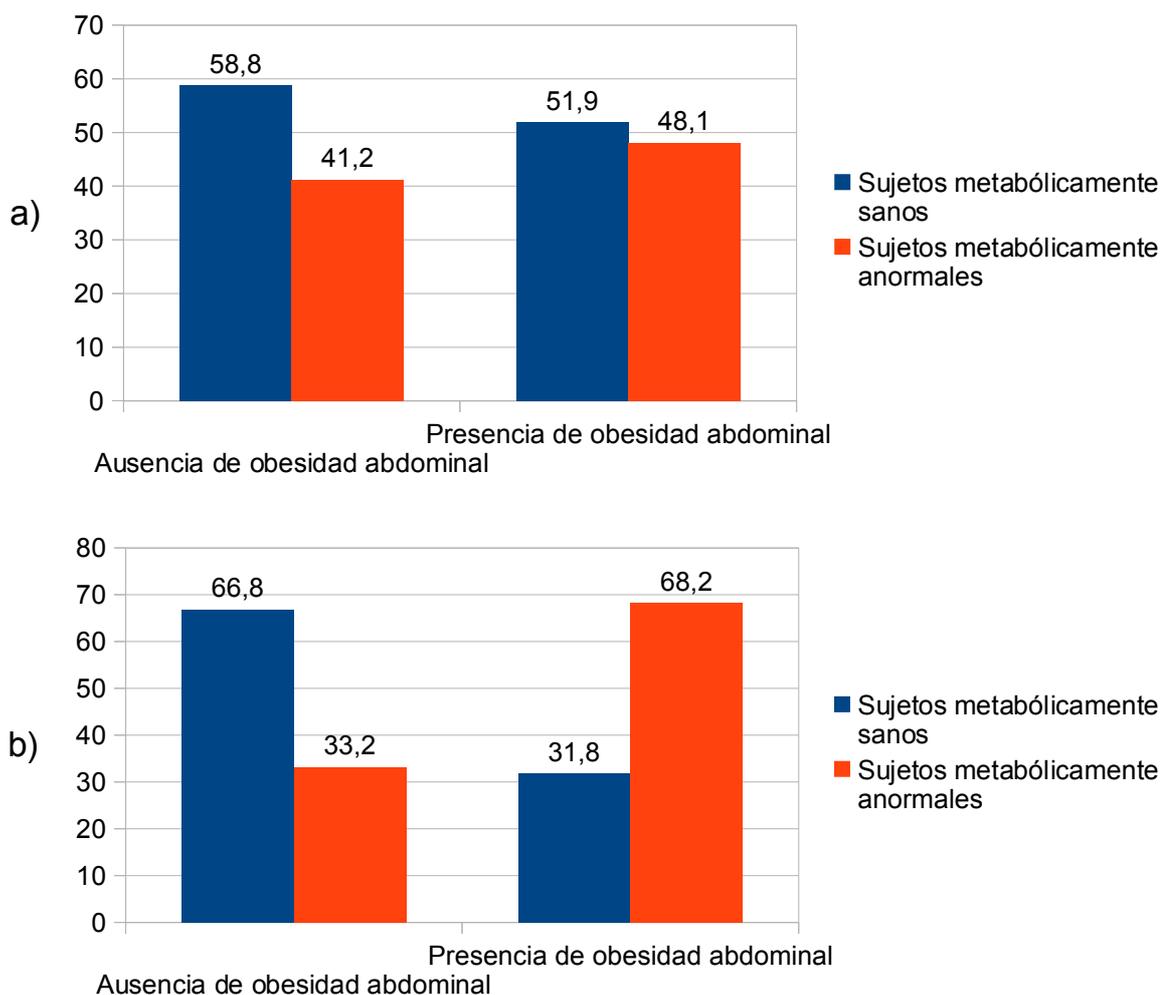


Figura 13a y 13b. Distribución de los fenotipos metabólicos en los sujetos con y sin obesidad abdominal. a) criterios armonizados de la IDF; b) criterios ATP-III

Entre los sujetos metabólicamente anormales, el 39,5% tuvo un perímetro de cintura normal, el 60,5% y 51,6% una obesidad abdominal según los criterios de IDF y ATP-III, respectivamente ($p < 0,001$ y $p = 0,002$, respectivamente).

Cuando comparamos la prevalencia poblacional de los fenotipos metabólicos discordantes empleando el IMC o el perímetro de cintura según los criterios de la IDF y del ATP-III, observamos que la prevalencia de los fenotipos discordantes MHO y MANW fue significativamente superior ($p < 0,001$) cuando utilizamos como criterio de obesidad el perímetro de la cintura en lugar del IMC (figura 14).

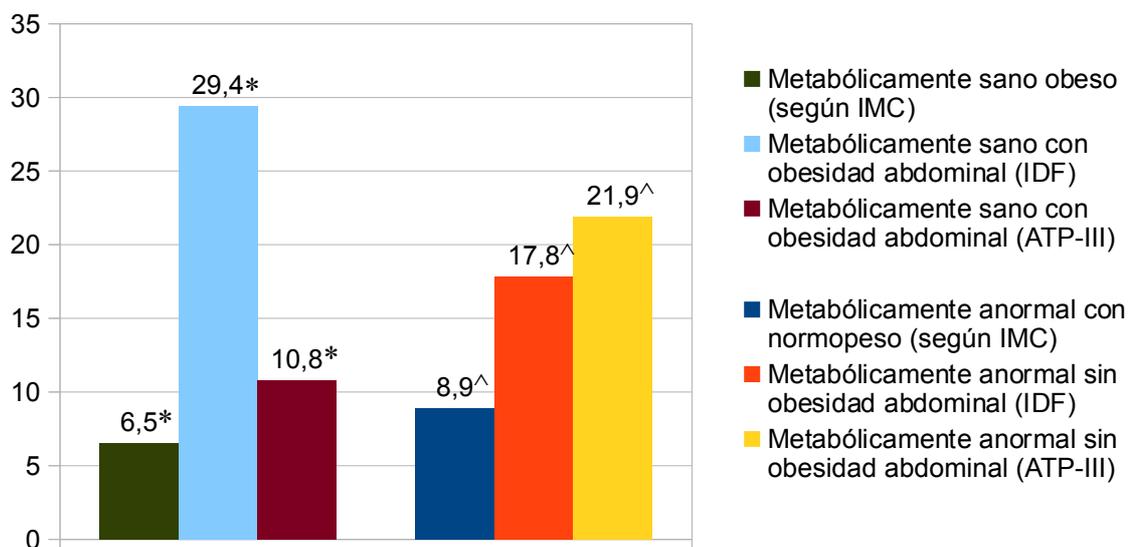


Figura 14. Comparación de la prevalencia de los fenotipos discordantes al utilizar criterio de IMC y obesidad abdominal.

Los resultados con el mismo símbolo indican una diferencia significativa entre grupos ($p < 0,001$).

3. COMBINACIONES DE LAS ALTERACIONES CARDIOMETABÓLICAS EN LOS SUJETOS CON FENOTIPOS METABÓLICOS ANORMALES

La distribución del número de alteraciones metabólicas en la población estudiada se recoge en la figura 15, incluyendo la prediabetes y la diabetes como una única alteración.

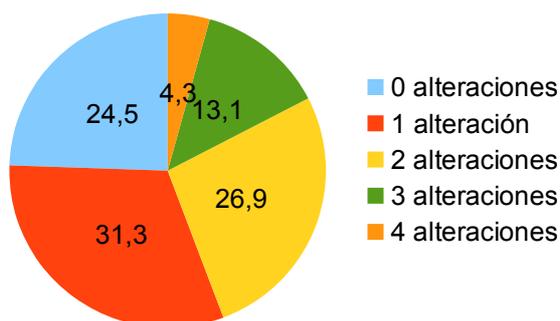


Figura 15. Combinaciones de las alteraciones metabólicas en la población general.

En el grupo de pacientes con diabetes, distribuidos según su IMC, se observaron las siguientes combinaciones de las alteraciones metabólicas (figura 16).

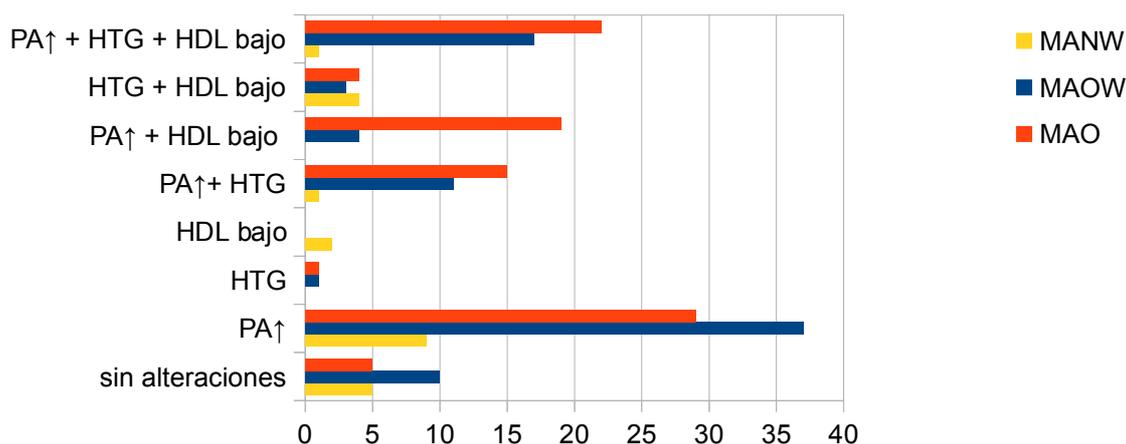


Figura 16. Posibles combinaciones de las alteraciones metabólicas en los sujetos diabéticos. MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MAOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente anormales. MAO: sujetos obesos metabólicamente anormales. PA↑: elevación de la presión arterial (ver sujetos y métodos) HTG: hipertrigliceridemia.

La figura 17 muestra las combinaciones de las alteraciones metabólicas en los diferentes fenotipos metabólicamente anormales, definidos en base a la presencia de al menos 2 de las 4 alteraciones metabólicas.

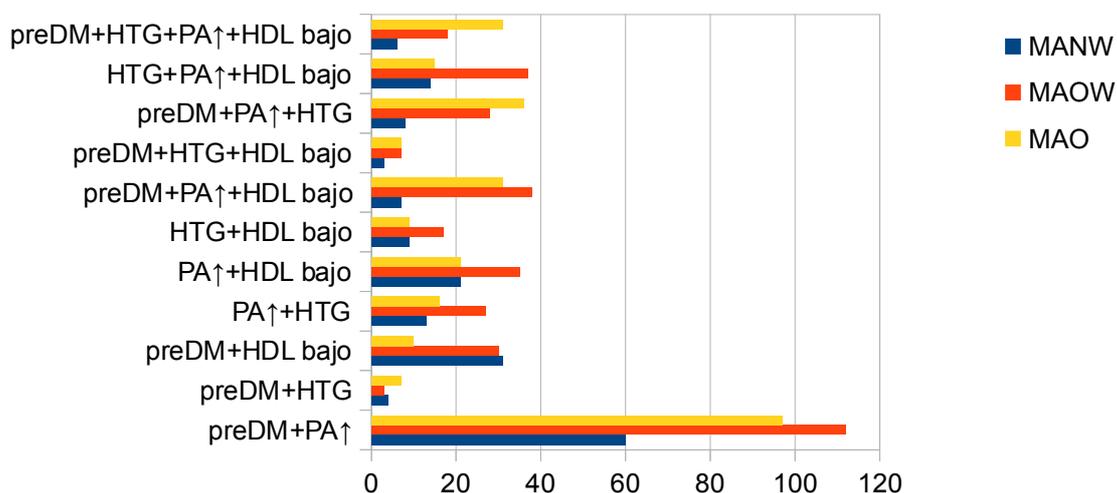


Figura 17. Combinaciones de las alteraciones metabólicas en los sujetos metabólicamente anormales definidos por la presencia de al menos 2 de las alteraciones metabólicas.

MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MAOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente anormales. MAO: sujetos obesos metabólicamente anormales
 HTG: hipertrigliceridemia. DM: diabetes mellitus. PA↑: elevación de la presión arterial (ver sujetos y métodos).

Las asociaciones más prevalentes en todas las categorías de fenotipos anormales incluían la presencia de elevación de la presión arterial.

4. FACTORES ASOCIADOS A LOS FENOTIPOS METABÓLICAMENTE DISCORDANTES

4.1. EDAD

La prevalencia de los fenotipos metabólicamente anormales aumentó significativamente con la edad. Así, la prevalencia del fenotipo MANW entre los sujetos con normopeso se fue incrementando, desde un 14,6% en los sujetos menores de 30 años, hasta alcanzar un valor máximo de 66,6% en los sujetos de al menos 70 años ($p < 0,001$). Por el contrario, la prevalencia del fenotipo MHOW entre los individuos con sobrepeso disminuyó desde el 78,3% en los sujetos menores de 30 años, hasta el 19,7% en los de al menos 70 años ($p < 0,001$). Finalmente, la prevalencia del fenotipo MHO entre los sujetos obesos, disminuyó desde un 55,8% en los individuos menores de 30 años al 17,7% en los de al menos 70 años ($p < 0,001$) (figura 18).

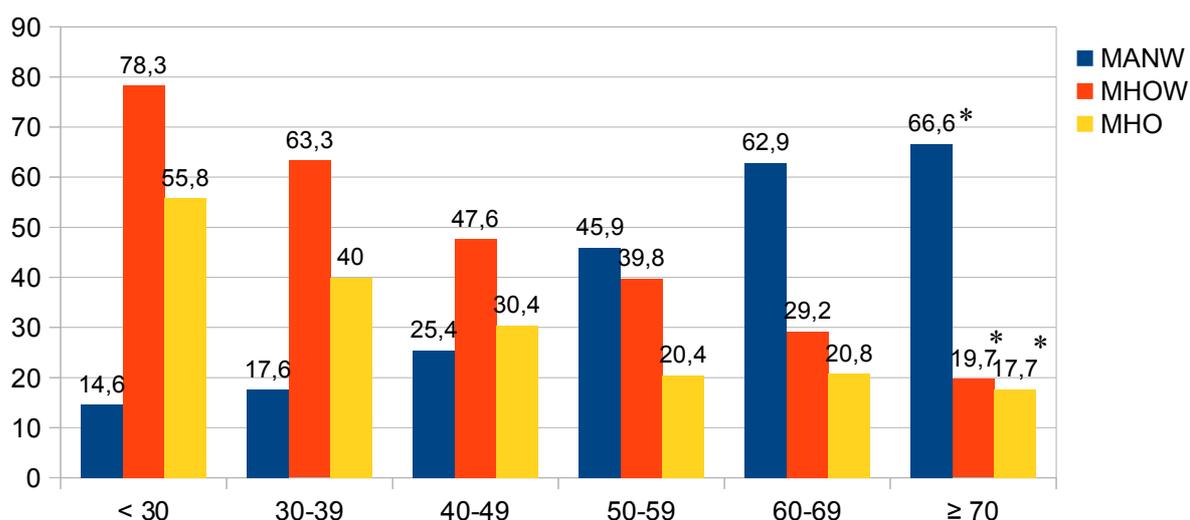


Figura 18. Prevalencia de los fenotipos metabólicamente discordantes por grupos etarios.

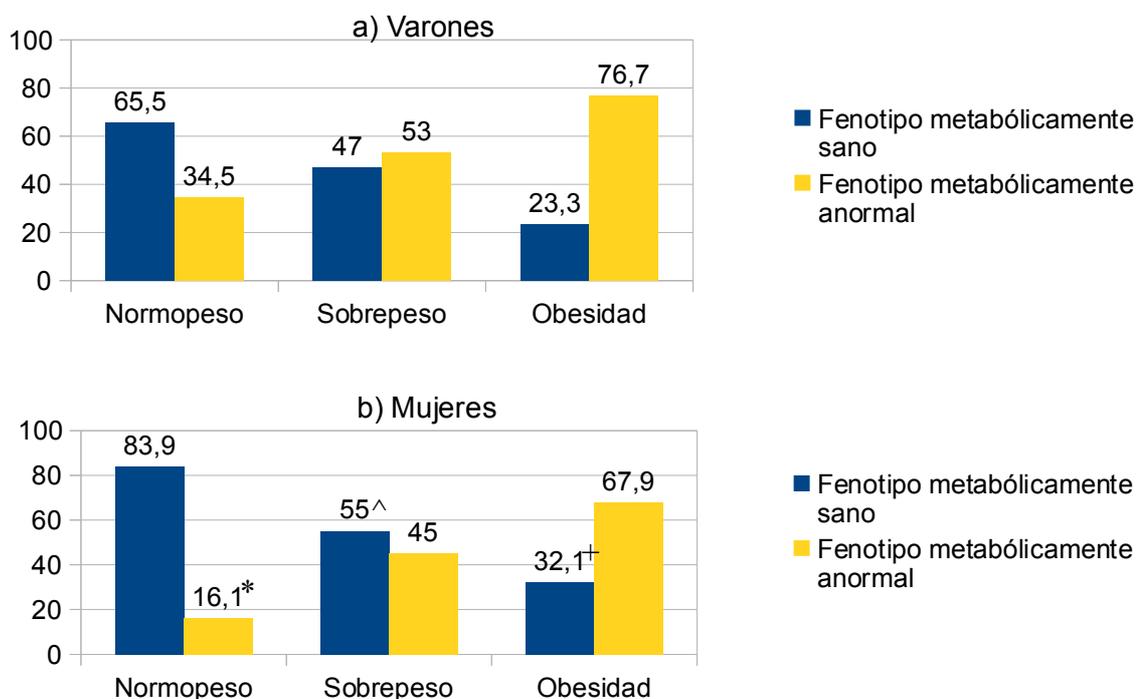
MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MHOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente sanos. MHO: sujetos obesos metabólicamente sanos.

* $p < 0,001$ vs edad < 30 años

4.2. SEXO

Se observó una asociación significativa del sexo femenino con los fenotipos metabólicamente sanos entre los sujetos con normopeso (65,5% vs 34,5%; $p < 0,001$) y obesidad (60% vs 40%; $p = 0,016$). En contraste, entre los sujetos con sobrepeso metabólicamente sanos predominaron los varones (57,2% vs 42,8%; $p = 0,003$) (tabla 3).

En términos relativos, cuando estudiamos la prevalencia de los fenotipos metabólicamente discordantes por grupos de IMC, encontramos que el 34,5% de los varones y el 16,1% de las mujeres con un IMC normal reunían criterios de anormalidad metabólica (MANW) ($p = 0,01$). Por otro lado, entre los sujetos con sobrepeso, el 47,0% de los hombres y el 55,0% de las mujeres fueron metabólicamente sanos (MHOW) ($p = 0,003$). Finalmente, el 23,3% de los varones y el 32,1% de las mujeres obesas se clasificaron como metabólicamente sanos (MHO) ($p = 0,02$) (figuras 19a y 19b).



Figuras 19a y 19b. Porcentaje de fenotipos metabólicos por categorías de IMC en a) varones y b) mujeres.
 * $p = 0,01$ vs varones MANW; [^] $p = 0,003$ vs varones MHOW; ⁺ $p = 0,02$ vs varones MHO

4.3. ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Cuando relacionamos la presencia o ausencia de anomalía metabólica con las categorías de IMC, observamos que la prevalencia de los fenotipos metabólicamente anormales se incrementaba con el aumento del IMC, hallazgo observado en ambos sexos (figuras 9 y 19).

El IMC fue significativamente menor entre los sujetos con normopeso u obesidad metabólicamente sanos, respecto a los sujetos de su misma categoría ponderal con fenotipos metabólicamente anormales. Así el IMC medio (\pm DE) en los sujetos MHNW y MANW fue $22,3 \pm 1,8$ y $23,0 \pm 1,6$ kg/m^2 , respectivamente ($p < 0,001$). El IMC medio (\pm DE) en los individuos MHO y MAO fue $33,7 \pm 3,9$ y $34,4 \pm 4,0$ kg/m^2 , respectivamente ($p < 0,05$). Por el contrario, los pacientes con sobrepeso metabólicamente sanos y anormales no presentaron diferencias significativas en su IMC (MHOW: $27,1 \pm 1,4$ kg/m^2 , MAOW: $27,4 \pm 1,4$ kg/m^2) ($p = 0,2$).

Al analizar la relación entre el IMC y los fenotipos metabólicos por sexo, encontramos que los fenotipos metabólicamente anormales se asociaron a un IMC significativamente mayor en las mujeres con normopeso y sobrepeso y en los hombres obesos (tabla 4).

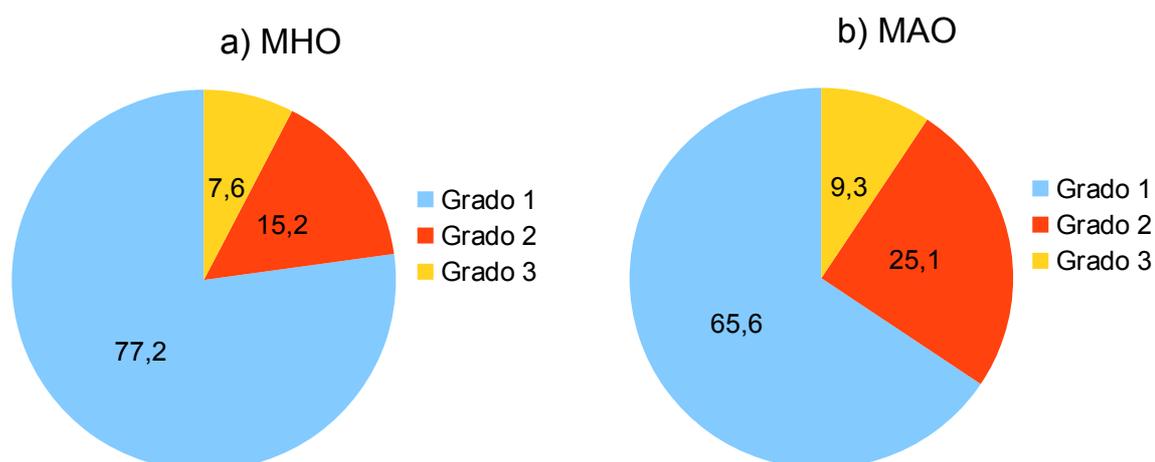
	MHNW	MANW	MHOW	MAOW	MHO	MAO
varones	$22,8 \pm 1,7$	$23,1 \pm 1,5$	$27,2 \pm 1,4$	$27,3 \pm 1,4$	$32,4 \pm 2,4$	$33,7 \pm 3,4^*$
mujeres	$22,0 \pm 1,7$	$22,9 \pm 1,6^{\wedge}$	$27,0 \pm 1,4$	$27,5 \pm 1,5^{\wedge}$	$34,5 \pm 4,4$	$35,2 \pm 4,4$

Tabla 4. Valores de IMC en los fenotipos metabólicos en ambos sexos.

MHNW: sujetos con normopeso metabólicamente sanos. MHOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente sanos. MHO: sujetos obesos metabólicamente sanos. MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MAOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente anormales. MAO: sujetos obesos metabólicamente anormales

* $p = 0,007$ y $\wedge p < 0,001$ entre los sujetos metabólicamente sanos y anormales en los grupos de IMC

Entre los sujetos con el fenotipo MHO, el **77,2%** presentó obesidad grado 1, el **15,2%** obesidad grado 2 y el 7,6% obesidad grado 3. El porcentaje correspondiente de los grados de la obesidad en los sujetos MAO fue de **65,6%**, **25,1%** y 9,3%, respectivamente (figuras 20a y 20b).



Figuras 20a y 20b. Grados de obesidad en los sujetos obesos metabólicamente sanos (MHO) (figura 20a) y obesos metabólicamente anormales (MAO) (figura 20b).

4.4. PERÍMETRO DE LA CINTURA

El perímetro de cintura en todos los grupos de IMC fue significativamente menor ($p < 0,001$) en los sujetos metabólicamente sanos: $78,3 \pm 7,5$ cm vs $84,7 \pm 8,5$ cm en los sujetos con normopeso (MHNW vs MANW), $83,4 \pm 8,3$ cm vs $94,3 \pm 8,8$ cm en los individuos con sobrepeso (MHOW vs MAOW) y $102,8 \pm 9,8$ cm vs $107,1 \pm 10,7$ cm en los obesos (MHO vs MAO).

Los fenotipos metabólicamente anormales, frente a los fenotipos sanos, presentaron un perímetro de cintura significativamente mayor en ambos sexos, salvo en las mujeres con obesidad (tabla 5).

	MHNW	MANW	MHOW	MAOW	MHO	MAO
varones	83,6 ± 6,4	87,4 ± 8,3*	92,6 ± 7,3	96,6 ± 7,3*	106,0 ± 8,4	110,3 ± 10,2*
mujeres	75,4 ± 6,4	80,8 ± 7,1*	85,2 ± 7,4	90,1 ± 9,8*	100,7 ± 10,2	103,7 ± 10,2^

Tabla 5. Valores de perímetro de cintura en los fenotipos metabólicos en ambos sexos.

MHNW: sujetos con normopeso metabólicamente sanos. MHOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente sanos. MHO: sujetos obesos metabólicamente sanos. MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MAOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente anormales. MAO: sujetos obesos metabólicamente anormales

*p < 0,001 y ^ p = 0,06 entre los sujetos metabólicamente sanos y anormales en los grupos de IMC

En los sujetos MANW, MHOW y MHO la prevalencia de obesidad abdominal según criterios de IDF fue **52,5%**, **52,4%** y **99,3%**, respectivamente, mientras que según ATP-III fue **9,6%**, **22,4%** y **82,1%**, respectivamente (figura 21).

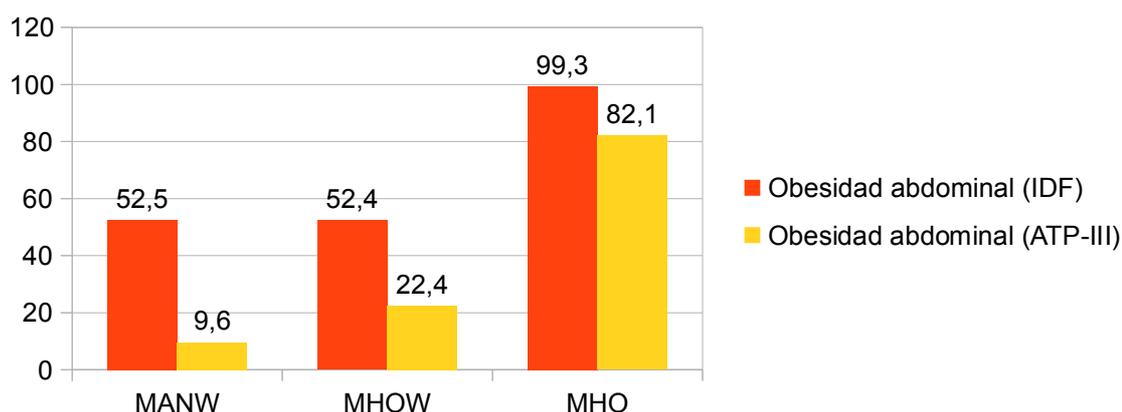


Figura 21. Prevalencia de obesidad abdominal según criterios de IDF y ATP-III en los fenotipos discordantes.

4.5. NIVEL EDUCATIVO

Encontramos una relación inversa entre el nivel educativo y el IMC. El porcentaje de sujetos que declararon un nivel educativo medio-alto se redujo conforme aumentaba el IMC: 57,2%, 37,6% y **25,9%** entre los individuos con normopeso, sobrepeso y obesidad, respectivamente (p < 0,001).

Además, en todos las categorías de IMC, los sujetos con fenotipos metabólicos sanos se caracterizaron por tener una mayor tasa de nivel educativo

medio-alto en comparación con los sujetos metabólicamente anormales ($p < 0,001$) (figura 22).

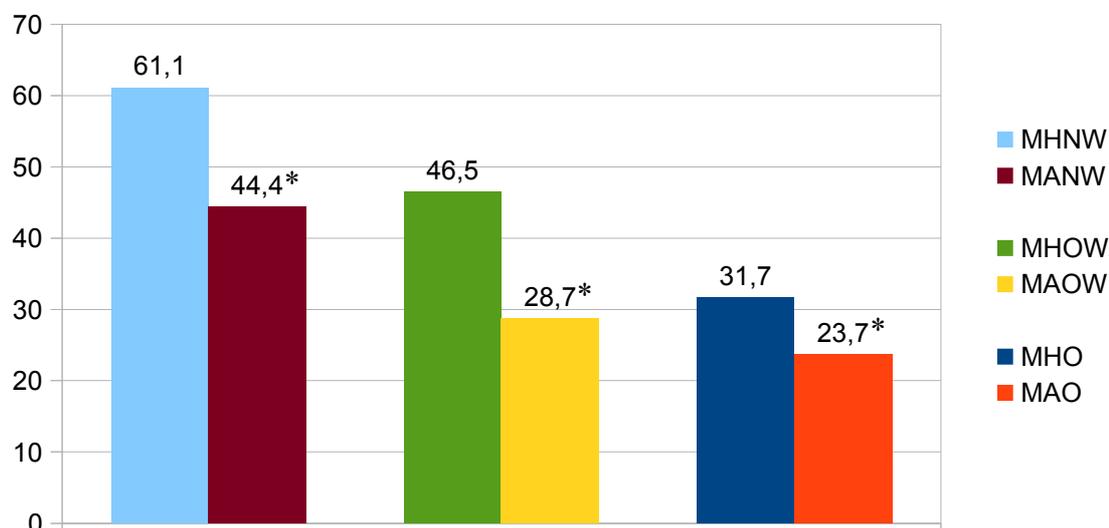


Figura 22. Porcentaje de sujetos con nivel educativo medio-alto por fenotipos metabólicos.

MHNW: sujetos con normopeso metabólicamente sanos. MHOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente sanos. MHO: sujetos obesos metabólicamente sanos. MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MAOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente anormales. MAO: sujetos obesos metabólicamente anormales

* $p < 0,001$ entre los sujetos metabólicamente sanos y anormales en los grupos de IMC

4.6. ACTIVIDAD FÍSICA

El porcentaje de sujetos sedentarios entre los sujetos con normopeso, sobrepeso y obesidad fue: 76,0%, 74,4% y 81,0% ($p = 0,78$ en normopeso vs sobrepeso; $p < 0,001$ en normopeso vs obesidad; $p < 0,001$ en sobrepeso vs obesidad).

Los sujetos MHNW y MHO presentaron mayor tasa de sedentarismo que los MANW y MAO (77,8% vs 70,7% y 82,1% vs 80,5%, respectivamente) ($p < 0,001$). No se observaron diferencias significativas entre los individuos MHOW y MAOW (figura 23).

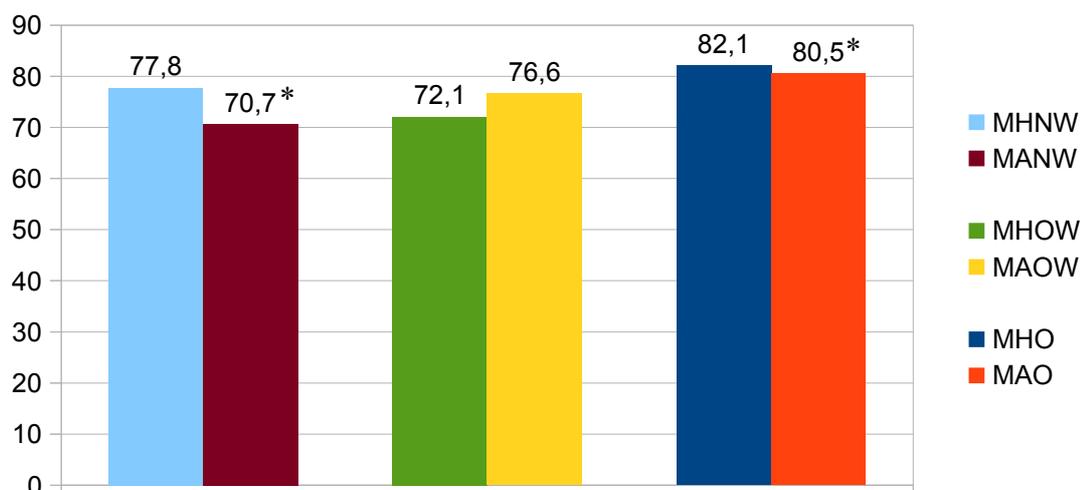


Figura 23. Porcentaje de sujetos con sedentarismo por fenotipos metabólicos.

MHNW: sujetos con normopeso metabólicamente sanos. MHOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente sanos. MHO: sujetos obesos metabólicamente sanos. MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MAOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente anormales. MAO: sujetos obesos metabólicamente anormales

* $p < 0,001$ entre los sujetos metabólicamente sanos y anormales en los grupos de IMC

4.7. TABAQUISMO

El porcentaje de sujetos fumadores fue: 31,2%, 28,1% y 21,0% entre los individuos con normopeso, sobrepeso y obesidad, respectivamente ($p = 0,45$ en normopeso vs sobrepeso; $p < 0,001$ en normopeso vs obesidad; $p < 0,001$ en sobrepeso vs obesidad).

Entre los sujetos con normopeso y sobrepeso que presentaron fenotipos metabólicos anormales, se pudo observar una tasa significativamente mayor de tabaquismo respecto a los individuos sanos: MANW 36,9% vs MHNW 29,4% ($p < 0,001$) y MAOW 32,0% vs MHOW 24,3% ($p < 0,05$). Por el contrario, entre los obesos la tasa de tabaquismo fue significativamente mayor entre los MHO que en los MAO: 25,5% vs 19,2% ($p < 0,001$) (figura 24).

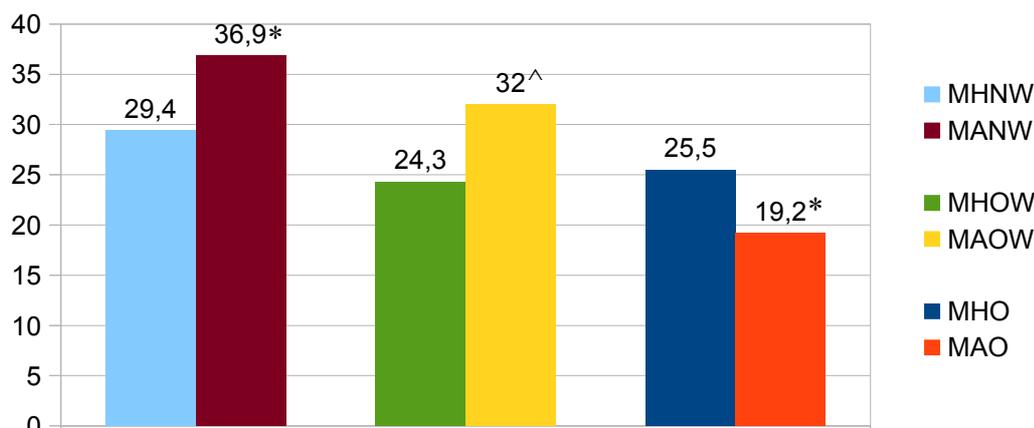


Figura 24. Porcentaje de tabaquismo por fenotipos metabólicos.

MHNW: sujetos con normopeso metabólicamente sanos. MHOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente sanos. MHO: sujetos obesos metabólicamente sanos. MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MAOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente anormales. MAO: sujetos obesos metabólicamente anormales

* $p < 0,001$ y ^ $p < 0,05$ entre los sujetos metabólicamente sanos y anormales en los grupos de IMC

4.8. OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Los sujetos MANW, respecto a los MHNW, presentaron menores niveles de HDL colesterol (47,4 vs 59,9 mg/dL) y mayores niveles de presión arterial (128/74 vs 116/69 mmHg), glucemia (97,1 vs 84,3 mg/dL), HbA1c (6,0 vs 5,3%), ácido úrico (4,5 vs 4,0 mg/dL), LDL colesterol (131,0 vs 112,1 md/dL), triglicéridos (107,0 vs 66,0 mg/dL), ($p < 0,001$) y colesterol total (199,8 vs 188,6 mg/dL) ($p < 0,01$).

Los sujetos MHOW, en comparación con los MAOW, se caracterizaron por tener mayores niveles de HDL colesterol (55,7 vs 47,9 mg/dL) y menores cifras de presión arterial (122/74 vs 134/79 mmHg), de glucemia (85,9 vs 104,9 mg/dL), HbA1c (5,4 vs 6,0%), triglicéridos (76,0 vs 122,0 mg/dL), colesterol total (194,2 vs 211,5 mg/dL), LDL colesterol (121,0 vs 137,0 mg/dL) ($p < 0,001$) y ácido úrico (4,7 vs 5,0 mg/dL) ($p < 0,01$).

Finalmente, los sujetos MHO se caracterizaron por tener, en comparación con los individuos MAO mayores niveles de HDL colesterol (56,7 vs 47,3 mg/dL) y menores valores de glucemia (88,0 vs 106,1 mg/dL), HbA1c (5,4 vs 6,1%), triglicéridos (89,0 vs 133,0 mg/dL), ácido úrico (4,9 vs 5,5 mg/dL) y de presión arterial sistólica (127 vs 135 mmHg) ($p < 0,001$) y diastólica (76 vs 80 mmHg) ($p < 0,01$).

4.9. ESTIMACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS SUJETOS CON FENOTIPOS METABOLICOS ANORMALES

La prevalencia de enfermedad cardiovascular encontrada en nuestro estudio fue del 4,9%. Se observó una mayor prevalencia de la enfermedad cardiovascular entre los sujetos MAOW vs MHOW (8,5 vs 1,6%) y MAO vs MHO (11,7 vs 4,1%) ($p < 0,001$), sin observar diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos MHNW y MANW (1,2% vs 4%; $p = 1$).

Aunque los sujetos con los fenotipos metabólicos anormales se caracterizaron por la presencia de un peor perfil cardiometabólico, el riesgo cardiovascular estimado por las ecuaciones de SCORE y REGICOR no mostró diferencias significativas en comparación con los fenotipos metabólicamente sanos (tabla 3).

4.10. PERFIL HEPÁTICO E ÍNDICE DE HÍGADO GRASO

El análisis del perfil bioquímico hepático no mostró diferencias significativas entre los sujetos con fenotipos metabólicos sanos y anormales en ninguno de los grupos de IMC (tabla 3).

El valor medio poblacional del FLI fue $41,1 \pm 28,6$, siendo significativamente superior en varones que mujeres ($47,1 \pm 26,2$ vs $35,0 \pm 29,3$; $p < 0,001$).

Encontramos una correlación positiva entre el IMC y el FLI ($r = 0,864$, $p < 0,001$) (figura 25).

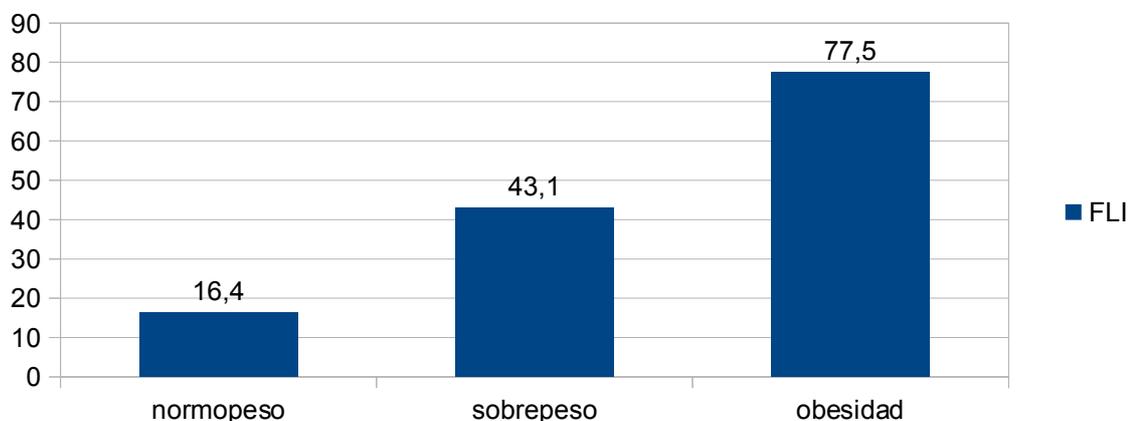


Figura 25. Valores del índice de hígado graso (FLI) por categorías de IMC.

Cuando analizamos la relación del FLI con los fenotipos metabólicos, observamos que el FLI fue significativamente mayor ($p < 0,001$) en los sujetos con los fenotipos metabólicos anormales en todos los grupos de IMC: 13,5 vs 25,9 en sujetos MHNW y MANW; 34,6 vs 51,5 en individuos MHOW y MAOW; y 70,4 vs 80,3 en sujetos MHO y MAO, respectivamente (figura 26).

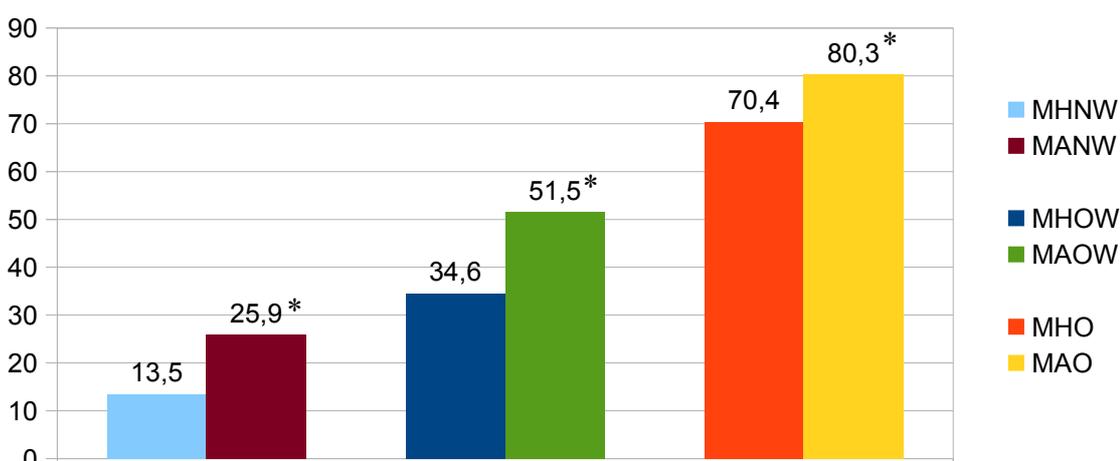


Figura 26. Valores del índice de hígado graso en los fenotipos metabólicos.

MHNW: sujetos con normopeso metabólicamente sanos. MHOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente sanos. MHO: sujetos obesos metabólicamente sanos. MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MAOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente anormales. MAO: sujetos obesos metabólicamente anormales

* $p < 0,001$ entre los sujetos metabólicamente sanos y anormales en los grupos de IMC

El porcentaje de sujetos con normopeso y sobrepeso que presentaron un FLI normal (< 30) fue significativamente superior ($p < 0,001$) en los fenotipos metabólicamente sanos. En contraste, no encontramos diferencias entre los sujetos obesos (figura 27).

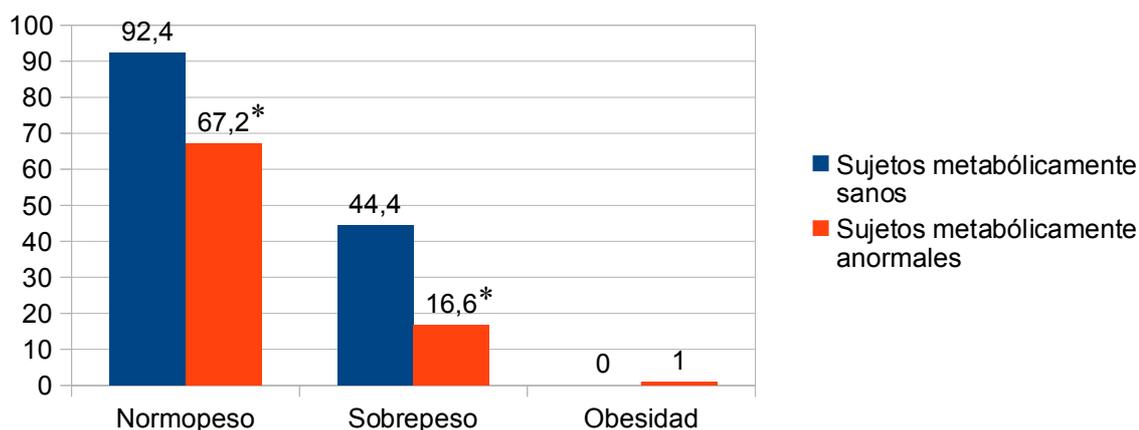


Figura 27. Porcentaje de sujetos con el índice de hígado graso normal (< 30) por fenotipos metabólicos.
* $p < 0,001$ entre los sujetos metabólicamente sanos y anormales en los grupos de IMC

Finalmente, la proporción de individuos con un FLI patológico (≥ 60) fue significativamente mayor en los sujetos MAOW y MAO en comparación con sus fenotipos sanos ($p < 0,001$). En los individuos con normopeso la tasa de hígado graso fue superior en los MANW respecto a los MHNW (4% vs 0,3%), pero sin alcanzar significación estadística ($p = 0,06$) (figura 28).

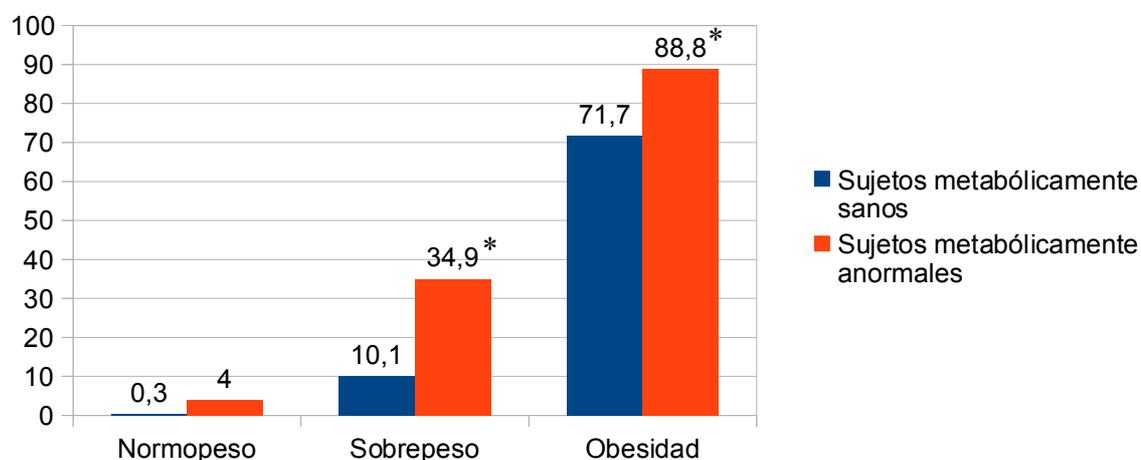


Figura 28. Porcentaje de los sujetos con el índice de hígado graso ≥ 60 por fenotipos metabólicos.
* $p < 0,001$ entre los sujetos metabólicamente sanos y anormales en los grupos de IMC

5. FACTORES ASOCIADOS A LOS FENOTIPOS METABÓLICAMENTE DISCORDANTES. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En el análisis multivariante, ajustado por sexo, edad y perímetro de cintura, los parámetros asociados independientemente con el fenotipo metabólicamente anormal entre los sujetos con normopeso (MANW) fueron la edad ≥ 60 años (OR: 4,13; IC95%: 2,17-7,87; $p < 0,001$) (mayor prevalencia del fenotipo “delgado enfermo” a partir de los 60 años), el perímetro de cintura (OR: 1,08; IC95%: 1,05-1,11; $p < 0,001$) (a mayor perímetro de cintura, mayor prevalencia de MANW) y el tabaquismo (OR: 1,52; IC95%: 1,03-2,24; $p = 0,04$) (mayor prevalencia de MANW en fumadores) y perdiéndose la asociación con el sexo masculino, el nivel educativo bajo y el grado de actividad física (tabla 6 y 7).

En cuanto a los sujetos con sobrepeso, el fenotipo sano (MHOW) se asoció con una edad < 70 años (OR: 3,23; IC95%: 1,76-5,91; $p < 0,001$) (mayor prevalencia de sujetos “sanos con sobrepeso” por debajo de 70 años), y de forma negativa con un mayor perímetro de cintura (OR: 0,96; IC95%: 0,94-0,98; $p = 0,001$) (a mayor perímetro de cintura, menor prevalencia de MHOW) y el tabaquismo (OR: 0,67; IC95%: 0,48-0,93; $p = 0,02$) (menor prevalencia de MHOW en fumadores) perdiéndose la asociación con el sexo femenino y el nivel educativo medio-alto (tabla 6 y 7).

Finalmente, los factores asociados con la presencia de fenotipo MHO entre los individuos obesos fueron una edad < 50 años, (OR: 2,47; IC95%: 1,59-3,84; $p < 0,001$) (mayor prevalencia de “obesos sanos” en sujetos menores de 50 años), el sexo femenino (OR: 1,67; IC95%: 1,06-2,62; $p = 0,03$) (mayor prevalencia del fenotipo obeso sano en mujeres) y de forma negativa, el perímetro de cintura (OR: 0,97; IC95% 0,95-0,99; $p = 0,01$) (a mayor perímetro de cintura, menor prevalencia

del fenotipo obeso sano) (tabla 6 y 7).

	MANW vs MHNW			
	No ajustado		Ajustado	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Edad (años)				
< 30	1,0 (Referencia)		1,0 (Referencia)	
30-39	0,09 (0,04-0,20)	<0,001	0,17 (0,07-0,42)	<0,001
40-49	0,11 (0,05-0,24)	<0,001	0,21 (0,08-0,51)	0,001
50-59	0,17 (0,07-0,39)	<0,001	0,24 (0,10-0,59)	0,002
60-69	0,42 (0,17-1,06)	0,07	0,59 (0,22-1,56)	0,29
70-79	0,85 (0,29-2,53)	0,77	1,13 (0,36-3,59)	0,84
Sexo (M/V)	0,36 (0,26-0,51)	<0,001	0,69 (0,45-1,06)	0,09
Nivel educativo bajo (Sí/No)	1,96 (1,42-2,71)	<0,001	1,19 (0,81-1,75)	0,39
Sedentarismo (Sí/No)	0,69 (0,48-0,99)	0,04	0,83 (0,55-1,25)	0,37
Tabaquismo (Sí/No)	1,40 (1,00-1,96)	0,05	1,52 (1,03-2,24)	0,04
Perímetro de cintura	1,11 (1,09-1,14)	<0,001	1,08 (1,05-1,11)	<0,001
	MHOW vs MAOW			
	No ajustado		Ajustado	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Edad (años)				
< 30	1,0 (Referencia)		1,0 (Referencia)	
30-39	14,65 (7,36-29,18)	<0,001	10,91 (5,09-23,37)	<0,001
40-49	7,02 (3,81-12,94)	<0,001	5,97 (3,05-11,69)	<0,001
50-59	3,69 (1,99-6,84)	<0,001	3,24 (1,67-6,27)	0,001
60-69	2,69 (1,43-5,09)	0,002	2,64 (1,36-5,14)	0,004
70-79	1,68 (0,84-3,38)	0,14	1,75 (0,85-3,58)	0,13
Sexo (M/V)	1,38 (1,05-1,81)	0,02	1,36 (0,95-1,94)	0,09
Nivel educativo bajo (Sí/No)	0,46 (0,35-0,61)	<0,001	0,80 (0,58-1,11)	0,18
Sedentarismo (Sí/No)	0,79 (0,58-1,03)	0,13	0,89 (0,63-1,25)	0,49
Tabaquismo (Sí/No)	0,68 (0,51-0,92)	0,01	0,67 (0,48-0,93)	0,02
Perímetro de cintura	0,93 (0,92-0,95)	<0,001	0,96 (0,94-0,98)	0,001

	MHO vs MAO			
	No ajustado		Ajustado	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Edad (años)				
< 30	1,0 (Referencia)		1,0 (Referencia)	
30-39	5,86 (2,55-13,50)	<0,001	5,83 (2,34-14,52)	<0,001
40-49	3,09 (1,48-6,48)	0,003	3,14 (1,41-7,01)	0,005
50-59	2,03 (1,00-4,15)	0,05	2,11 (0,99-4,50)	0,05
60-69	1,20 (0,58-2,47)	0,63	1,18 (0,56-2,49)	0,67
70-79	1,22 (0,57-2,61)	0,61	1,29 (0,59-2,80)	0,52
Sexo (M/V)	1,56 (1,05-2,30)	0,03	1,67 (1,06-2,62)	0,03
Nivel educativo bajo (Sí/No)	0,67 (0,44-1,02)	0,06	0,96 (0,59-1,56)	0,87
Sedentarismo (Sí/No)	1,11 (0,67-1,82)	0,69	1,12 (0,66-1,90)	0,67
Tabaquismo (Sí/No)	1,44 (0,92-2,27)	0,11	1,23 (0,75-2,01)	0,42
Perímetro de cintura	0,96 (0,94-0,98)	<0,001	0,97 (0,95-0,99)	0,01

Tabla 6. Factores asociados a los fenotipos metabólicos discordantes. Análisis de regresión logística múltiple. MHNW: sujetos con normopeso metabólicamente sanos. MHOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente sanos. MHO: sujetos obesos metabólicamente sanos. MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MAOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente anormales. MAO: sujetos obesos metabólicamente anormales

MANW vs MHNW		
Edad ≥ 60 años	OR (95% IC) 4,13 (2,17 – 7,87)	p < 0,001
MHOW vs MAOW		
Edad < 70 años	OR (95% IC) 3,23 (1,76 – 5,91)	p < 0,001
MHO vs MAO		
Edad < 50 años	OR (95% IC) 2,47 (1,59 – 3,84)	p < 0,001

Tabla 7. Asociación de la edad con los fenotipos metabólicos discordantes. Análisis de regresión logística múltiple ajustado por sexo, nivel educativo, actividad física, tabaquismo y perímetro de cintura.

MHNW: sujetos con normopeso metabólicamente sanos. MHOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente sanos. MHO: sujetos obesos metabólicamente sanos. MANW: sujetos con normopeso metabólicamente anormales. MAOW: sujetos con sobrepeso metabólicamente anormales. MAO: sujetos obesos metabólicamente anormales

DISCUSIÓN

1. PREVALENCIA DE LOS FENOTIPOS METABÓLICAMENTE DISCORDANTES

Nuestros datos sugieren que una significativa proporción de adultos de nuestro entorno presenta fenotipos metabólicamente discordantes. En términos absolutos, la prevalencia poblacional de los fenotipos MANW y MHO fue del 8,8% y del 6,5%, respectivamente. En términos relativos, el 23,5% de los sujetos con normopeso fue metabólicamente anormal, mientras que el 27,9% de los adultos obesos se consideraron metabólicamente sanos. Estos datos resaltan **las limitaciones del IMC para fenotipar metabólicamente a la población.**

La ausencia de criterios estandarizados para la definición de los fenotipos metabólicos constituye la principal limitación para realizar un análisis comparativo entre los diferentes estudios, habiéndose recogido en la literatura la existencia de hasta 15 definiciones diferentes²⁹³.

Está bien documentado que la prevalencia de los fenotipos metabólicos varía ampliamente dependiendo de los criterios utilizados^{73,77,246,326}. En el análisis de **Velho et al.**⁷⁷ la prevalencia de fenotipo MHO varía desde **1,2% a 6,3%** en población general y del **7,3% al 37,6%** entre los obesos, dependiendo del criterio empleado.

En este sentido, cuando en nuestro estudio empleamos un criterio diagnóstico menos exigente de anormalidad metabólica (presencia de al menos una alteración metabólica o diabetes), aumentó considerablemente la prevalencia poblacional de los fenotipos metabólicamente anormales, de manera que la prevalencia del fenotipo MANW alcanzó el 21,1%, y la del fenotipo MHO se redujo al 1,3%.

La mayoría de los estudios definen los fenotipos metabólicos basándose en los criterios de síndrome metabólico^{75,80,249,317,327}. A diferencia de ellos, nosotros optamos, por un sentido de coherencia clínica, por definir como metabólicamente anormales a aquellos sujetos que tuvieran tan sólo más de 1 criterio de síndrome metabólico (excluyendo el perímetro de la cintura y modificando el criterio de alteraciones de glucemia), e incluimos a los pacientes con diabetes en los fenotipos metabólicamente anormales, con independencia de que reunieran o no otros criterios³²⁷.

Esto explica que nuestra prevalencia de sujetos MANW fuera mayor que la descrita en otros estudios que emplearon criterios diagnósticos menos estrictos de normalidad metabólica (ausencia de síndrome metabólico empleando el perímetro de cintura o su equivalente en IMC), como los de Meigs et al.⁷⁵ (prevalencia poblacional 2,6%, prevalencia en población con normopeso 7,1%), Årnlöv et al.²⁶⁹ (3,6% y 6,7%) o Katzmarzyk et al.²⁴¹ (1,8% y 4,7%). Por el contrario, la prevalencia del fenotipo MANW en la población finlandesa del *FIN D2D Survey*⁸⁰, en el que se emplearon los criterios armonizados de la IDF, fue muy parecida a la nuestra (7,2% y 22,4%), pero la población estudiada era de mayor edad y de mayor riesgo cardiometabólico.

La prevalencia de sujetos MHO observada en los estudios que definieron la normalidad metabólica en base a la ausencia de síndrome metabólico, no difiere mucho de la observada en nuestro estudio. Meigs et al.⁷⁵ encontraron una prevalencia poblacional del fenotipo MHO del 8.1% y una prevalencia de MHO entre sujetos obesos del 37%, Voulgari et al.²⁷¹ 7,8% y 31%, y Katzmarzyk et al.²⁴¹ 5,3% y 38,9%. Quizás las escasas diferencias entre estos resultados y los nuestros se

deban a que la inmensa mayoría de los sujetos MHO presenta obesidad abdominal, cumpliendo directamente uno de los criterios definitorios de síndrome metabólico.

Por otro lado, en nuestro trabajo empleamos el IMC para definir las categorías ponderales de la población, coincidiendo con la mayoría de los trabajos publicados sobre fenotipos metabólicos^{12,73,75,244}.

Aunque es el criterio más ampliamente utilizado para el diagnóstico de obesidad, el IMC infraestima el número de los sujetos con obesidad en comparación con los diferentes métodos de medida de la adiposidad corporal¹².

Se ha descrito que el 29% de los sujetos con normopeso y el 80% de los individuos con sobrepeso tienen criterios de obesidad cuando se les calcula el porcentaje de grasa corporal³²⁸.

Asimismo, se ha comunicado que la prevalencia de obesidad (según el porcentaje de grasa corporal) es muy elevada entre los fenotipos metabólicamente anormales, alcanzando el 39% entre los sujetos MANW y el 87% en los MAOW, encontrándose una discrepancia más acentuada en las mujeres³²⁹.

Por otro lado, se ha descrito que los sujetos que reúnen criterios de obesidad tanto por IMC como por adiposidad corporal tienen mayor resistencia a la insulina y peor perfil proinflamatorio, protrombótico y proaterogénico que los sujetos diagnosticados en base al porcentaje de grasa corporal que presentan un IMC por debajo del rango de obesidad. Por ello, se ha postulado que el uso de ambos métodos diagnósticos de obesidad (IMC y porcentaje de grasa corporal) podría seleccionar a los obesos de mayor riesgo cardiometabólico³²⁹. Entre las limitaciones para generalizar el uso del porcentaje de grasa corporal figuran la ausencia de puntos de corte bien establecidos y la necesidad de una metodología compleja (peso

hidrostático, pletismografía por desplazamiento de aire, DEXA, RM, TAC) para la determinación de la adiposidad corporal, lo que limita su aplicación a estudios poblacionales, si bien la impedancia bioeléctrica es un método simple e inocuo, fácil de implementar en la práctica clínica³³⁰. Sin embargo, se ha comunicado que la impedancia sobreestima la proporción de grasa corporal en los sujetos con normopeso y la infraestima en los individuos obesos³²⁹.

Algunos autores han empleado el criterio de la obesidad abdominal en base al perímetro de cintura, en lugar del IMC, para la determinación de los fenotipos metabólicos^{73,77,277}.

Existe una alta correlación entre el IMC y el perímetro de la cintura, especialmente en población obesa^{10,69}, por lo que la medida del perímetro de cintura podría ser especialmente importante en sujetos con IMC en rango de normopeso o sobrepeso.

En nuestra población, el perímetro de cintura fue significativamente menor en los sujetos metabólicamente sanos. Por otro lado, la prevalencia poblacional de los fenotipos discordantes aumentó significativamente cuando empleamos como criterio de obesidad, en sustitución del IMC, el perímetro de cintura, tanto según los criterios de la IDF⁸¹, como con los del ATP-III⁸². Sin embargo, comparando la prevalencia de los fenotipos discordantes basada en los criterios de IDF y ATP-III, el fenotipo “obeso sano” fue más frecuente según criterios de la IDF, mientras que el fenotipo “delgado enfermo” fue más prevalente según criterios del ATP-III. Este dato sugiere que, en nuestro medio, los puntos de corte establecidos por la IDF para el diagnóstico de

obesidad abdominal en población caucásica pueden ser excesivamente bajos para discriminar la presencia de las alteraciones metabólicas entre los sujetos con obesidad abdominal. En la población española del estudio **DORICA**, el perímetro de cintura asociado a alteraciones metabólicas para un IMC de 30 kg/m², fue de **98 cm** para hombres y **90 cm** para mujeres³³¹. Son necesarios estudios específicos, bien diseñados, para definir los puntos de corte de obesidad abdominal en población española.

En comparación con nuestro estudio, **Wildman** et al.⁷³ observan discreto aumento de la prevalencia del fenotipo MANW: 28,3% vs 23,5% y MHO: 36,4% vs 31,7% usando como criterio el perímetro de cintura (ATP-III) y el IMC, respectivamente. **Velho** et al.⁷⁷ también observaron mayor prevalencia del fenotipo MHO en los sujetos definidos en función de la presencia de obesidad abdominal.

A falta de estudios específicos que determinen los puntos de corte de obesidad abdominal en población española, nuestro grupo sugirió utilizar el criterio de “cintura hipertriglicéridémica” (perímetro de cintura elevada según criterios de IDF más la presencia de triglicéridos elevados ≥ 150 mg/dl) para el diagnóstico precoz de un fenotipo de riesgo cardiometabólico³³².

Según nuestros datos, el 47,5% de los sujetos MANW y el 0,7% de los MHO (clasificados por el IMC) presentaron un perímetro de cintura normal (criterios de la IDF). Estos datos son similares a los comunicados por López-García et al.²³³ en población española (64,4% y 1,8%, respectivamente).

El trabajo de Velho et al.⁷⁷, un estudio de base poblacional que incluyó a más de 5.300 personas, ilustra bien cómo la prevalencia del fenotipo MHO en una misma población cambia marcadamente cuando se emplea como criterio el IMC, el

perímetro de cintura (ATP-III) o el porcentaje de grasa corporal. Según el IMC, la prevalencia de MHO osciló del 3,3% al 32,1% en hombres y del 11,4% al 43,3% en mujeres. Considerando la obesidad abdominal, la prevalencia varió del 5,7% al 36,7% en hombres y del 12,2% al 57,5% en mujeres. Usando el porcentaje de grasa corporal, la prevalencia de MHO osciló del 6,4% al 43,1% en hombres y del 12,0% al 55,5% en mujeres.

A diferencia de otros autores^{63,73-75,233,261,276}, nosotros no incluimos criterios de resistencia a la insulina o marcadores de inflamación sistémica para la definición de los fenotipos metabólicos, lo que en principio puede haber condicionado una sobreestimación de los fenotipos metabólicamente sanos en nuestra población. Por ejemplo, en el trabajo de Calori et al.⁶³, en el que utilizaron el HOMA como criterio diagnóstico, se observó una prevalencia de MHO marcadamente inferior a la encontrada en nuestro estudio (prevalencia poblacional: 2,1%, prevalencia en población obesa: 11,3%). En el trabajo de Conus et al.²⁶¹, la prevalencia del fenotipo MANW entre los sujetos con normopeso fue del 12,5% empleando el HOMA. Kuk et al.²⁷⁶ encontraron que el 30% de los sujetos obesos no presentaban resistencia a la insulina y que el 38,4% tenían < 2 criterios de síndrome metabólico (excluyendo el perímetro de cintura), mientras que sólo el 6,0% de la población obesa (el 1,3% de la población total) podrían considerarse auténticos MHO al estar libres de presentar resistencia a la insulina y todos los factores de síndrome metabólico. Sin embargo, en otros estudios como el de Wildman et al.⁷³ que emplearon como criterios los incluidos en la definición de síndrome metabólico (sin el perímetro de cintura) más la presencia de PCR y HOMA elevados, la prevalencia relativa de los fenotipos

discordantes fue similar a las encontradas en nuestro trabajo (MANW: 23,5% y MHO: 31,7% en las poblaciones con normopeso y obesidad, respectivamente). En un reciente estudio realizado en población española²³³, que empleó los mismos 6 criterios diagnósticos propuestos por Wildman et al.⁷³ (≤ 1 criterio de los siguientes para el fenotipo sano: HOMA, PCR y 4 criterios de síndrome metabólico, excluyendo el perímetro de cintura), la prevalencia poblacional de sujetos MHO fue 6,5% (28,9% de la población obesa), similar a la de nuestro estudio, aunque la prevalencia del fenotipo MANW fue inferior (6,4% y 16,8%). Con criterios más exigentes (ninguno de los 6 criterios) el porcentaje de MHO se redujo al 1,7% y el de MANW aumentó al 18,9%, mientras que con criterios menos exigentes (≤ 2 de 6 criterios) las prevalencias de MHO y MANW fueron 12,1% y 2%, respectivamente. En dicho estudio, sólo el 0,9% de los sujetos obesos sanos (fenotipo MHO) españoles presentaron un HOMA elevado²³³.

Además de los criterios diagnósticos utilizados, la prevalencia de los fenotipos metabólicos depende de las características de la población estudiada. Está bien documentado que la aplicación de idénticos criterios en poblaciones dispares, se obtienen diferentes prevalencias^{68,77}.

Nuestro estudio se realizó sobre una muestra representativa de la población adulta de nuestra área. Por tanto, nuestros resultados no son comparables a los de otros trabajos realizados en muestras seleccionadas. Algunos de estos estudios se han llevado a cabo en clínicas de obesidad^{333,334}, incluyen sólo a mujeres postmenopáusicas⁷¹, a mujeres jóvenes sin diabetes ni factores de riesgo cardiovascular²⁶¹, o a mujeres remitidas para coronariografía³²⁷. La prevalencia del

fenotipo MHO descrita en la población obesa tratada en clínicas especializadas de obesidad (que mayoritariamente incluyen a mujeres jóvenes) es mayor que en la población general, alcanzando el 47% en algunos trabajos³³⁴.

Entre los estudios de base poblacional, algunos son de carácter multirracial por lo que sus resultados son difíciles de comparar con el nuestro, dada la importancia de la etnicidad en el desarrollo de complicaciones cardiometabólicas⁸⁵. En concreto, se ha establecido que el fenotipo MHO es más prevalente en individuos de raza negra⁷³.

Entre los estudios poblacionales se encuentran los realizados en población norteamericana perteneciente al NHANES⁷³ y al *Framingham Offspring Study*⁷⁵, con exclusión de los sujetos con los antecedentes de enfermedades cardiovasculares en ambos ellos y los diabéticos en el de Meigs et al. En el estudio de Appleton et al.²³² realizado en Australia, los sujetos MHO constituyeron el 12,1% de la población general y el 44,2% de la población obesa, pero estos autores excluyeron a los sujetos con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Entre los trabajos realizados en la cuenca mediterránea, destaca el de Calori et al.⁶³ realizado en Cremona (Italia). En este estudio, la edad media de los sujetos MHO (55 ± 9 años) es casi diez años superior a la de nuestra población ($46,3 \pm 15,8$ años). Este hecho, con independencia de que los autores emplearan el HOMA como criterio diagnóstico, podría justificar la baja prevalencia del fenotipo MHO encontrada en este estudio (2% en población general, 11% en población obesa), dado que la prevalencia de los fenotipos metabólicamente sanos se reduce con la edad⁷³.

Un reciente estudio²³³, realizado sobre una muestra de 11.520 sujetos representativa de la población española de edad ≥ 18 años, encontró una

prevalencia poblacional del fenotipo MHO del 6,5% (28,9% de la población obesa), casi idéntica a la encontrada en nuestro estudio, mientras que la prevalencia del fenotipo MANW fue inferior que en nuestra población (prevalencia poblacional: 6,4%, prevalencia en población con normopeso: 16,8%). Este hecho podría justificarse porque en nuestro estudio, el fenotipo MANW presentó una mayor proporción de varones (59,1% vs 50,1%) y de sujetos con un bajo nivel educativo (55,6% vs 29,2%), factores ambos que se han asociado positivamente al fenotipo de sujetos delgados metabólicamente anormales^{73,239}.

Otra característica de nuestro trabajo es que abarcó un amplio rango etario (18-80 años), a diferencia de otros estudios poblacionales^{63,80} que incluyeron sólo a sujetos de edad media o media-avanzada. La prevalencia de alteraciones metabólicas se incrementa con la edad⁷³, lo que podría justificar en parte las bajas prevalencias del fenotipo MHO encontrado en estos estudios. En el trabajo de Pajunen et al.⁸⁰, llevado a cabo en población finlandesa del estudio *FIN-D2D* se incluyeron a sujetos de 45-74 años de edad que presentaban una mayor prevalencia de diabetes (32,6% de sujetos obesos vs 18,3% en nuestro estudio) y un mayor riesgo cardiovascular estimado por las ecuaciones de SCORE y de Framingham que en nuestra población. Este hecho justificaría la baja prevalencia poblacional del fenotipo MHO (3,3% en población total y 13,4% en población obesa).

2. FACTORES ASOCIADOS A LOS FENOTIPOS METABÓLICAMENTE DISCORDANTES

En nuestro estudio identificamos diversos factores que mostraron una asociación independiente con los fenotipos metabólicamente discordantes MHO y MANW.

En comparación con los obesos metabólicamente anormales (MAO), los individuos con fenotipo MHO eran más jóvenes, con predominancia de mujeres, mostraban menor IMC y menor perímetro de cintura, tenían mejor nivel educativo y reportaban mayor tasa de consumo de tabaco y de hábito sedentario. En el análisis multivariante se objetivó mayor prevalencia de MHO en los sujetos jóvenes y en las mujeres, y una menor prevalencia en los sujetos con mayor perímetro de cintura, sin observar influencia de tabaquismo, sedentarismo y nivel educativo.

Por otro lado, los individuos MANW de nuestra población, en comparación con los sujetos sanos con normopeso, fueron significativamente de mayor edad, con mayor porcentaje del sexo masculino, presentaban mayores IMC y perímetro de cintura, tenían un nivel educacional más bajo, mayor tasa de tabaquismo y menor de sedentarismo. Tras realizar un análisis multivariante, las únicas variables que mostraron una asociación independiente con el fenotipo MANW fueron la edad avanzada, el tabaquismo y el perímetro de la cintura, perdiéndose las asociaciones con el nivel educativo, el sedentarismo y el sexo masculino.

La comparación con otros estudios respecto a los factores asociados a los fenotipos metabólicos presenta las mismas limitaciones anteriormente señaladas, derivadas de los diferentes criterios diagnósticos utilizados y de las diferencias

existentes en las poblaciones estudiadas. Además, la mayoría de los estudios sobre los fenotipos metabólicamente discordantes se centran en los sujetos MHO, existiendo pocos trabajos sobre el fenotipo MANW.

Hay que resaltar que nuestro estudio, al igual que otros trabajos de base poblacional^{63,73,75,77,80,233}, tiene un **diseño observacional transversal**, **por lo que la confirmación de estas asociaciones requiere ser confirmada** en futuras investigaciones.

Edad

Con independencia de los criterios diagnósticos establecidos y de la población estudiada, todos los grandes estudios epidemiológicos coinciden en que los fenotipos metabólicamente sanos disminuyen con la edad, de manera que cuanto mayor sea la edad la población estudiada, menor es la prevalencia de sujetos MHO y mayor la de individuos MANW^{73,77,233}.

En nuestra población los sujetos MANW constituyeron el 14,6% de los sujetos con normopeso < 30 años, mientras que su prevalencia ascendió al 66,6% de los individuos ≥ 70 años con normopeso. Debe resaltarse que, en nuestro medio, la mayoría de la población ≥ 60 años con normopeso presentó un fenotipo MANW, lo que resalta **la limitación del IMC para captar las alteraciones metabólicas ligadas a la adiposidad en sujetos de edad avanzada**.

Por otro lado, los fenotipos metabólicamente sanos predominaron en los sujetos jóvenes. Más del 60% de los sujetos con sobrepeso < 40 años no presentaron alteraciones cardiometabólicas. En cuanto a los sujetos MHO, la prevalencia entre los obesos disminuyó del 55,8% en el grupo de < 30 años al 17,7%

en el grupo ≥ 70 años.

Resultados similares han sido descritos en población norteamericana y española. En el estudio de Wildman et al.⁷³, la prevalencia de MANW aumentó del 10,3% entre los sujetos de 20-34 años hasta el 56,2% en los sujetos > 80 años, mientras que la prevalencia de MHO disminuyó del 47,7% entre los sujetos más jóvenes hasta el 14,3% entre los individuos de 65-79 años. Por otro lado, en el trabajo de López García et al.²³³, llevado a cabo en una amplia muestra de población española adulta, se describe como el ratio de prevalencia de fenotipo MANW aumenta de 1 en los sujetos ≤ 44 años hasta 3,56 en ≥ 65 años. Por otro lado el correspondiente ratio para los sujetos MHO baja de 1 a 0,45.

La asociación inversa entre la prevalencia de los fenotipos metabólicamente sanos y la edad se puede explicar por el cambio de composición corporal propio del envejecimiento, que se caracteriza por un aumento de la adiposidad corporal y ectópica^{5,335}, con disminución de la masa muscular (fenotipo sarcopénico)¹⁰¹ y el desarrollo de alteraciones de la función mitocondrial³³⁶ que predisponen a un estado de resistencia a la insulina.

Por tanto, nuestros datos confirman que el diagnóstico de normopeso según el IMC en los sujetos de edad avanzada puede infraestimar el grado de obesidad y el riesgo de presentar alteraciones metabólicas³³⁷.

Sexo

En nuestro estudio, el fenotipo MHO se asoció al sexo femenino, mientras que el fenotipo MANW predominó en los varones. Entre los sujetos con normopeso, el 34,5% de los varones presentó un fenotipo MANW, mientras que la prevalencia en

mujeres fue sólo del 16,1%. Por otro lado, la prevalencia del fenotipo MHO se observó en el 23,3% de los varones obesos y en el 32,1% de las mujeres con obesidad.

Muchos estudios coinciden en que, a igualdad de peso corporal, los fenotipos metabólicamente sanos son más prevalentes en las mujeres y la relación mujeres/hombres suele disminuir en los fenotipos anormales^{17,73,80,232,233}. En el trabajo de **Wildman** et al.⁷³, el fenotipo MANW fue más frecuente en los varones (OR: 1,37); mientras que los varones con sobrepeso u obesidad tenían menos probabilidad que las mujeres de presentar un fenotipo sano (OR: 0,85). **Bradshaw** et al.²⁴⁴ describieron que el sexo femenino se relacionó con el fenotipo MANW (OR: 1,46) y de manera inversa con el fenotipo MAO (OR: 0,78). En **población española**, el fenotipo MANW resultó ser menos frecuente en las mujeres (OR: 0,6) y el MHO más (OR: 1,51)²³³. Sin embargo, **Velho** et al.⁷⁷, en un estudio realizado en población suiza, **no encontraron asociación del fenotipo MHO con el sexo en el análisis multivariante**.

Probablemente, **las mujeres presentan una mayor capacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo y tienden a desarrollar adiposidad glúteo-femoral (obesidad ginoide)**³³⁸ que se asocia a menos alteraciones metabólicas que la obesidad central (androide) típica de los varones⁹¹.

IMC y perímetro de cintura

En nuestro estudio, la prevalencia de los fenotipos metabólicamente anormales en ambos sexos se incrementó con el aumento del IMC y, a igualdad de IMC, se asoció de manera positiva con el aumento del perímetro de cintura (salvo en

mujeres obesas, en las que no hubo diferencias en perímetro de cintura entre MHO y MAO).

El IMC fue significativamente mayor entre los sujetos con normopeso y obesidad metabólicamente anormales en relación con los sujetos sanos de su misma categoría ponderal (0,7 kg/m² en ambos casos).

Igualmente, el perímetro de cintura fue significativamente superior en todas las categorías de IMC en los sujetos metabólicamente anormales (6,4 cm, 10,9 cm y 4,3 cm en los sujetos con normopeso, sobrepeso y obesidad, respectivamente).

Nuestros resultados coinciden con otros estudios que demuestran una asociación entre el IMC y la presencia de alteraciones metabólicas^{73,75,80,85}.

También existe consenso en que, a igualdad de categoría de IMC, un mayor perímetro de cintura se asocia a anomalías metabólicas, de manera que los sujetos MANW presentan mayor obesidad abdominal que los sujetos sanos con normopeso MHNW^{63,233}, mientras que los individuos MHO tienen un menor perímetro de cintura que los obesos metabólicamente anormales^{63,73,77}.

Estas observaciones son congruentes con nuestros conocimientos fisiopatológicos que señalan que la grasa visceral o ectópica se asocia a una mayor disfunción metabólica^{87,204}.

Nivel educativo

Resulta evidente que los patrones conductuales, que en gran parte vienen determinados por factores socioeconómicos y culturales, tienen una importancia crítica en los indicadores de salud³³⁹.

Un nivel educativo medio-alto se asoció en nuestro estudio a la presencia del fenotipo obeso sano, mientras que un nivel educacional bajo se asoció al fenotipo delgado metabólicamente anormal. Sin embargo, esta asociación desapareció en el análisis multifactorial tras ajustar por sexo, edad y perímetro de cintura.

Estos hallazgos han sido corroborados en otros estudios realizados en España²³³ y en otros países^{239,244}.

La mayor prevalencia de obesidad y de síndrome metabólico en los sectores sociales con bajo nivel cultural también ha sido resaltada en otros estudios realizados en nuestro país^{340,341}.

Tabaquismo

El tabaquismo se asoció de forma independiente a la presencia de un perfil metabólico alterado en los sujetos con normopeso y con sobrepeso de nuestra población, manteniéndose la asociación en el análisis multivariante.

Nuestro hallazgo está en consonancia con el estudio de **Bradshaw** et al.²⁴⁴ que encontraron que el consumo de tabaco se asoció (OR: 1,56) con el síndrome metabólico en los sujetos con normopeso. Sin embargo, **López-García** et al.²³³ observan que ser fumador disminuye el riesgo de presentar fenotipo MANW (OR: 0,82).

El consumo de tabaco se ha asociado con resistencia a la insulina³⁴² y la presencia del síndrome metabólico⁸⁵.

Por otro lado, observamos una mayor prevalencia de tabaquismo entre los sujetos obesos sanos (fenotipo MHO), si bien esta asociación desapareció tras el análisis multivariante. El consumo de tabaco también ha sido descrito como un factor

asociado independientemente al fenotipo obeso sano en población española²³³.

Este hallazgo paradójico podría explicarse por un fenómeno de “**causalidad inversa**” debido al posible efecto de las intervenciones sobre cambios de estilo de vida en la población obesa metabólicamente anormal (fenotipo MAO) en la que existe una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y diabetes²³³.

Actividad física

Según nuestros datos, encontramos una asociación negativa entre el nivel de actividad física y los fenotipos metabólicamente sanos. Por un lado, los obesos sanos (fenotipo MHO) presentaron un menor nivel de actividad física que los obesos metabólicamente anormales (fenotipo MAO). Por otro lado, los sujetos delgados con peor perfil metabólico (fenotipo MANW) tuvieron una menor tasa de sedentarismo que los individuos delgados sanos (fenotipo MHNW). No obstante, no encontramos diferencias en el grado de actividad física entre los sujetos con sobrepeso, y la asociación del sedentarismo con los fenotipos discordantes en individuos delgados (MANW) y obesos (MHO) desapareció en el análisis multivariante, tras ajustar por sexo, edad y perímetro de cintura.

Un estudio en población adulta estadounidense⁷³ encontró que un mayor nivel de actividad física se asociaba a fenotipos sanos en los sujetos con sobrepeso y obesidad, mientras que los sujetos delgados metabólicamente anormales presentaban una asociación inversa con la actividad física moderada. Igualmente, un amplio estudio epidemiológico realizado en población española²³³ mostró que un alto nivel de ejercicio físico fue un factor asociado independientemente con el fenotipo obeso sano (MHO), aunque no se encontró asociación entre la actividad física y el

fenotipo delgado enfermo (MANW).

En el trabajo de Ortega et al., realizado sobre un grupo de 43.265 sujetos¹², se comprobó que los sujetos MHO tenían un mejor fitness cardiorrespiratorio que los individuos MAO y que, una vez ajustado el fenotipo por el grado de fitness, el fenotipo MHO era una condición benigna con una mortalidad cardiovascular y global similar a los sujetos delgados metabólicamente sanos.

Nuestros resultados pueden justificarse por varios factores. En primer lugar, la asociación negativa entre actividad física y fenotipos sanos podría deberse a un fenómeno de “causalidad inversa” por la mayor implementación de modificaciones del estilo de vida en los sujetos con fenotipos metabólicamente anormales. En segundo lugar, nuestra población se caracterizó por presentar una tasa de sedentarismo extraordinariamente alta (76,5%), que superó el 80% en población obesa. La baja tasa de sujetos físicamente activos puede haber diluido el papel protector del ejercicio físico en nuestra población. En tercer lugar, la estimación de grado de actividad física se realizó a través de un formulario no estandarizado, lo que puede haber conducido a errores. Apoyan esta última consideración la inconsistencia de nuestros resultados en el análisis univariante de los diversos fenotipos metabólicos y el resultado negativo del análisis multivariante.

3. EL ÍNDICE DE HÍGADO GRASO (FLI) EN LOS FENOTIPOS METABÓLICOS

Está bien documentado que existe una relación positiva entre el aumento de IMC y la presencia de obesidad y el porcentaje de grasa hepática, estimada por diversos métodos^{72,202}. Asimismo, actualmente se acepta que el **acumulo de grasa a nivel hepático juega un papel central en el desarrollo de las complicaciones metabólicas y del estado de resistencia a la insulina asociados a la obesidad**^{223,343}.

Aunque en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en la bioquímica hepática entre los sujetos sanos y metabólicamente anormales en ninguna de las categorías de IMC, sí encontramos una correlación positiva entre el IMC y el FLI, un marcador subrogado calculado a base de valores de perímetro de cintura, IMC, niveles de GGT y de triglicéridos²¹⁹.

Además, encontramos que el valor del FLI fue significativamente inferior en los sujetos metabólicamente sanos, con independencia de su IMC. El porcentaje de sujetos con hígado graso (definido a partir de un valor de $FLI \geq 60$) fue inferior en los sujetos MHO respecto a los MAO y en los individuos MHNW en comparación con los MANW, si bien en los sujetos con normopeso no se alcanzó la significación estadística.

Diversos estudios han analizado las diferencias en la cantidad de grasa hepática existente en los diferentes fenotipos metabólicos.

El fenotipo MHO, en comparación con el fenotipo MAO, se caracteriza por un menor contenido de grasa visceral^{70,71} y menor acumulación de grasa en el hígado⁷², sin diferencias en el tejido adiposo subcutáneo^{70,71}.

Stefan et al.⁷², observaron que existía un incremento del 54% en la acumulación de grasa hepática, cuantificada por espectrometría, entre los sujetos obesos resistentes respecto a los sensibles a la insulina.

Messier et al.²²⁹, que al igual que nosotros emplearon el FLI para estimar la grasa hepática, también encontraron que los sujetos MHO se caracterizan por un menor grado de esteatosis. Sin embargo, en este trabajo los sujetos MHO también presentaron menores niveles de enzimas hepáticas, hallazgo no observado por nosotros.

Pajunen et al.⁸⁰, también observaron que los obesos sanos (fenotipo MHO), en comparación con los obesos metabólicamente anormales (fenotipo MAO), presentaron menores niveles de enzimas hepáticas y una menor cantidad de grasa hepática estimada por el *NAFLD score*²¹⁸.

En paralelo a la pandemia de obesidad, el hígado graso no alcohólico se ha convertido en un problema de salud de gran prevalencia²⁰² por lo que es importante disponer de un apropiado sistema de cribado. El FLI podría ser un instrumento simple y aplicable en la práctica clínica para seleccionar a aquellos pacientes candidatos a realizar pruebas diagnósticas de imagen.

4. RIESGO VASCULAR Y FENOTIPOS METABÓLICOS

Dislipidemia

Los pacientes con obesidad se caracterizan por presentar una dislipidemia aterogénica definida por niveles bajos de HDL colesterol y niveles elevados de triglicéridos, apoB y partículas de LDL pequeñas y densas³⁵.

En nuestro estudio, los sujetos obesos sanos (fenotipo MHO) presentaron menores niveles de triglicéridos (-44 mg/dL) y valores más elevados de HDL colesterol (+9,4 mg/dL) que los obesos metabólicamente anormales (fenotipo MAO). Por otro lado, los sujetos con normopeso metabólicamente anormales (fenotipo MANW) presentaron niveles significativamente más elevados de triglicéridos (+41 mg/dL) y más bajos de HDL colesterol (-12,5 mg/dL) que los individuos sanos con normopeso (fenotipo MHNW).

Según lo descrito en la literatura, no suele haber diferencias en los niveles de colesterol total y de LDL colesterol entre los sujetos con fenotipos MHO y MAO, con alguna excepción de estudios que utilizan dichos parámetros como criterios diagnósticos³⁴⁴.

En nuestra población, tampoco se pudo observar diferencias significativas en los valores de colesterol total y LDL colesterol en la población obesa con diferentes fenotipos metabólicos. Sin embargo, sí encontramos en el análisis univariante niveles significativamente más elevados de colesterol total y de LDL colesterol en los sujetos con normopeso y sobrepeso metabólicamente anormales (fenotipos MANW y MAOW, respectivamente) en comparación con los sujetos sanos con normopeso y sobrepeso (fenotipos MHNW y MHOW, respectivamente).

Presión arterial

En todos los estudios disponibles, la presión arterial elevada es el trastorno más frecuente en los fenotipos metabólicamente anormales. En un reciente trabajo que analiza los datos de 10 estudios poblacionales europeos se observa que este criterio se presentó en el 60-85% de los casos¹⁷.

En otro trabajo en población española²³³, también se observó que la alteración metabólica más frecuente fue la elevación de la presión arterial, presente en el 85% de los sujetos con fenotipo MAO, el 67% de los MANW y el 43% de los MHO.

Nuestros resultados confirman estos datos. En nuestro estudio, la prevalencia de presión arterial elevada fue incluso mayor a la comunicada en la literatura, alcanzando al 88,5% de los sujetos con fenotipo MAO. En todas las categorías de IMC, los sujetos sanos presentaron menores niveles de presión arterial en comparación con los sujetos con su mismo IMC metabólicamente anormales. La presencia de presión arterial elevada fue la alteración metabólica más prevalente en los sujetos con sobrepeso y obesidad, metabólicamente anormales.

Hiperglucemia

Como era de esperar, encontramos unos niveles de glucemia plasmática significativamente menores en los fenotipos sanos: -12,8 mg/dL en MHNW versus MANW, -19 mg/dL en MHOW versus MAOW y -18,1 mg/dL en MHO versus MAO.

Los valores de HbA1c se encontraban en rango prediabético (6,0-6,1%) en todos los fenotipos metabólicamente anormales, existiendo una diferencia de 0,6-0,7% con los fenotipos metabólicamente sanos.

A pesar de la diferencia de criterios (en nuestro estudio, la presencia de

diabetes fue criterio diagnóstico de fenotipo alterado metabólicamente, con independencia de que existieran otros factores), estos datos coinciden con otros trabajos publicados en la literatura^{73,80,233}.

El IMC es un potente factor de riesgo para la diabetes tipo 2²⁷, pero el perfil metabólico de cada individuo también condiciona dicho riesgo.

Los sujetos con normopeso metabólicamente anormales (fenotipo **MANW**), en comparación con los individuos sanos con normopeso (fenotipo MHNW), presentan en los diferentes estudios un RR de diabetes incidente entre **2,5 y 5**, dependiendo del tipo de población, de los criterios diagnósticos utilizados y del tiempo de seguimiento^{75,255,270}.

Por otro lado, los obesos sanos (fenotipo **MHO**) presentan un riesgo de diabetes tipo 2 a largo plazo intermedio (**RR ~ 4**) entre los sujetos sanos con normopeso y los obesos metabólicamente anormales (fenotipo MAO) (RR ~ 8)^{243,255,283}.

Considerando el carácter transversal de nuestro trabajo, no podemos establecer asociaciones de riesgo entre los fenotipos metabólicos y el desarrollo de diabetes.

Hiperuricemia

La hiperuricemia se ha considerado como un **marcador de riesgo cardiovascular**³⁴⁵ y se ha observado una **fuerte asociación entre los niveles de ácido úrico y la prevalencia del síndrome metabólico**³⁴⁶. Algunos autores también han empleado los niveles de ácido úrico para la definición de los fenotipos metabólicos³⁴⁷.

En nuestro estudio, los sujetos MHO presentaron menores niveles de ácido úrico (-0,6 mg/dL) que los obesos metabólicamente anormales (fenotipo MAO), mientras que los individuos MANW mostraron mayores concentraciones de ácido úrico (+0,5 mg/dL) que los sujetos sanos con normopeso (fenotipo MHNW).

Enfermedad cardiovascular

Los estudios realizados en sujetos MANW observan una mayor carga de enfermedad aterosclerótica subclínica²⁷³ y un mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular (RR ~ 2-3) respecto a los **controles**, mayoritariamente, individuos sanos con normopeso^{75,255,266-269}.

Varios estudios recientes de cohortes longitudinales^{231,255,269,276-278} y dos metaanálisis^{266,282} han evidenciado un mayor riesgo a largo plazo de eventos cardiovasculares (HR ~ 2-4) y de mortalidad (HR ~ 1,4-2,8) en sujetos con fenotipo MHO. Asimismo, también se ha descrito que los sujetos MHO presentan más signos de aterosclerosis subclínica que los individuos, mayoritariamente, MHNW^{238,284,287,288}.

La prevalencia de enfermedad cardiovascular encontrada en nuestro estudio fue baja, un 4,9%, como corresponde a una población joven (edad media: 43,9 años), y fue significativamente menor en los sujetos con fenotipos metabólicamente sanos, sin existir una diferencia significativa entre los sujetos MHNW y MANW. En concreto, la prevalencia de enfermedad cardiovascular en sujetos sanos con sobrepeso y obesidad (fenotipos MHOW y MHO) fue de 1,6% y 4,1%, mientras que en los individuos de su misma categoría de IMC con complicaciones metabólicas (fenotipos MAOW y MAO) dicha prevalencia fue de 8,5% y 11,7%, respectivamente.

Hay que resaltar que, considerando el carácter observacional de nuestro

estudio, no deben establecerse relaciones de causalidad entre el fenotipo metabólico y el riesgo vascular.

Por otro lado, se ha comunicado que el 30-60% de los obesos con fenotipo MHO desarrollan anomalías cardiometabólicas tras un período de seguimiento de 3-8 años^{232,283,284}, siendo el riesgo mayor cuanto mayor sea la edad, el perímetro de cintura y el IMC^{232,284,285}. Este dato no ha podido corroborarse en nuestra población, por tratarse de un estudio transversal.

Estimación del riesgo vascular

En nuestro conocimiento, sólo existe un estudio poblacional que haya estimado el riesgo vascular en los diferentes fenotipos metabólicos. Pajunen et al.⁸⁰, en un trabajo realizado en 2.849 sujetos de edad media-avanzada (45-74 años) pertenecientes al estudio finlandés FIN-D2D, encontraron que los sujetos metabólicamente sanos (sin criterios de síndrome metabólico) presentaron un menor riesgo vascular, estimado por la ecuación de Framingham, y que los sujetos obesos sanos (fenotipo MHO) presentaron menor riesgo vascular, estimado tanto por Framingham como por SCORE que los sujetos delgados metabólicamente anormales (fenotipo MANW). Sin embargo, los autores no informan sobre varios factores que pueden limitar la interpretación de sus resultados. Por ejemplo, las escalas SCORE y Framingham están limitadas a sujetos menores de 66 y 75 años, respectivamente, y los autores no especifican si la aplicaron, y en su caso con qué criterio, en población mayor de esta edad. Tampoco detallan el porcentaje de pacientes con enfermedad cardiovascular (en los que no procede el cálculo del riesgo vascular) y si aplicaron, y con qué criterio, las escalas a los pacientes con

diabetes (que representaban el 37% de MAO y 4,3% de MHO), tema que resulta debatido al ser considerada la diabetes como un equivalente coronario²⁹⁸. Finalmente, las diferencias epidemiológicas entre los distintos grupos metabólicos (**varones**, que presentan mayor riesgo vascular formaron en MHO y en MANW el 28,7% y 39%, como diferencias más disparatadas) pueden afectar a los resultados.

En nuestro estudio, limitamos la aplicación de la escala SCORE para países de bajo riesgo a la población de 40-65 años y la de REGICOR a los sujetos de 35-74 años, y excluimos de la estimación del riesgo a los sujetos con enfermedad cardiovascular y con diabetes.

Con estos criterios, observamos que, aunque los sujetos con los fenotipos metabólicos anormales se caracterizaron, por definición, por un peor perfil cardiometabólico, el riesgo cardiovascular estimado por ambas ecuaciones no mostró diferencias significativas en comparación con los fenotipos metabólicamente sanos.

5. FORTALEZAS Y DEBILIDADES

Nuestro trabajo tiene importantes fortalezas. Se trata de un estudio poblacional que incluyó a una amplia muestra representativa de la población adulta de nuestra área, abarcando un extenso rango etario. Además, resulta especialmente destacable la existencia de muy escasas pérdidas durante el estudio. Las medidas clínicas y antropométricas fueron realizadas de una manera minuciosa por personal sanitario especializado (médicos y enfermeros de atención primaria). Para el diagnóstico de los fenotipos metabólicos empleamos criterios que son fácilmente aplicables en la práctica clínica, lo que resulta útil desde una perspectiva epidemiológica y de salud pública. En el momento de su publicación³⁴⁸, se trataba del primer estudio de estas características realizado en población española.

Sin embargo, reconocemos que nuestro trabajo no está exento de limitaciones. La principal limitación reside en su carácter observacional, lo que impide establecer relaciones de causalidad. Por tanto, todos los potenciales factores asociados a los fenotipos metabólicos deben ser confirmados en futuros estudios prospectivos. Además, nuestro trabajo fue realizado en una población caucasiana, urbana y de un nivel socioeconómico medio-bajo, por lo que los resultados pueden no ser extrapolables a otras poblaciones.

En nuestro estudio no hemos incluido ningún análisis antropométrico para valorar la cantidad de tejido adiposo y sus componentes subcutáneo y visceral, datos que pueden ser relevantes para definir y evaluar los fenotipos metabólicos.

A diferencia de muchos de los estudios publicados^{63,73,75,233,261,276}, nosotros no incluimos entre los criterios de riesgo metabólico variables relacionadas con

resistencia a la insulina, marcadores de inflamación sistémica ni parámetros hormonales, lo cual podría haber limitado la detección de anomalías metabólicas.

Aunque algunos autores basan el diagnóstico de los fenotipos metabólicamente sanos en la demostración de un estado de sensibilidad a la insulina^{63,70,71,75,283}, el método gold standard para el diagnóstico de resistencia a la insulina (clamp euglicémico hiperinsulinémico) no es aplicable en la práctica clínica. El método alternativo - HOMA, aunque simple de realizar y validado para estudios epidemiológicos³⁴⁹, presenta ciertas limitaciones, como el empleo de diferentes puntos de corte^{73,276}, lo que puede dificultar la comparabilidad de los resultados. Meigs et al.⁷⁵ observaron que la prevalencia de los fenotipos metabólicos es muy parecida al emplear los criterios de síndrome metabólico o la presencia de resistencia a la insulina. Así, entre los sujetos con normopeso la prevalencia del fenotipo MANW en base a criterios de síndrome metabólico y de resistencia a la insulina fue del 7,1% y 7,7%, respectivamente, y la prevalencia del fenotipo MHO en la población obesa fue del 37% y 44%, respectivamente. Entre los sujetos metabólicamente sanos, 5,8% de los MHNW y 34,1% de los MHO fueron resistentes a la insulina. López-García²³³ observa que el porcentaje correspondiente fue de 0,2% y 0,9%. Dados estos datos parece discutible la obligación de demostración de sensibilidad a la insulina para distinguir un fenotipo metabólicamente sano.

Por otro lado, se acepta que la obesidad se asocia a un estado inflamatorio de bajo grado³⁵⁰ y que los parámetros inflamatorios se asocian más estrechamente al estado metabólico que el propio peso corporal³²⁷. Sin embargo, no se han definido puntos de corte claros para los diferentes marcadores de inflamación sistémica,

existiendo un marcado solapamiento entre los fenotipos metabólicos²⁵².

En definitiva, no está claro si añadir criterios de resistencia a la insulina o marcadores de inflamación contribuye a una mejor definición de los fenotipos metabólicos. Por esta razón, aceptando que para estudios mecanísticos y fisiopatológicos resulta necesario valorar sensibilidad a la insulina de manera específica, nosotros optamos, dada la dimensión epidemiológica del problema, por utilizar criterios diagnósticos (basados en el IMC y en los criterios de síndrome metabólico) fácilmente aplicables en la práctica clínica y útiles desde una perspectiva de salud pública.

La estimación del nivel de actividad física en nuestro estudio puede ser inadecuada, ya que no usamos un cuestionario validado ni incluimos información sobre el ejercicio relacionado con la actividad laboral. Tampoco realizamos un cuestionario sobre hábitos dietéticos ni sobre consumo de alcohol, el cual puede modificar el perfil metabólico. En un estudio realizado en población española²³³, se ha descrito que el consumo moderado de alcohol es un factor asociado independientemente al fenotipo obeso sano, aunque otros autores no han encontrado asociación entre el consumo de alcohol y la presencia del fenotipo MHO⁷⁷.

No realizamos sobrecarga de glucosa, lo que puede justificar que la prevalencia de diabetes en nuestra población (9%) sea inferior a la prevalencia comunicada en el estudio Di@bet.es (13,8%)³⁵¹. Además, el diagnóstico de diabetes en nuestro estudio se basó en una sola determinación de glucemia y/o HbA1c sin confirmarse en una segunda analítica tal como recomiendan las actuales guías³²¹. Sin embargo, esta limitación metodológica es común a la mayoría de los estudios

epidemiológicos publicados en la literatura que se basan en los hallazgos de una sola determinación analítica^{69,75,80,255}.

En relación con la aplicación de las escalas de riesgo la inclusión de sujetos con **tratamiento hipolipemiante o antihipertensivo** puede sesgar la comparación con los individuos con un nivel similar de colesterol o de presión arterial que no reciben tratamiento. Este hecho puede limitar la validez interna, pero no invalida la comparación de las dos escalas dado que todos los participantes fueron evaluados simultáneamente. Con todo, se trata del primer estudio en población española que aplica las ecuaciones de riesgo en los diferentes fenotipos metabólicos.

6. IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los fenotipos metabólicamente discordantes representan un problema clínico emergente, siendo previsible en el futuro próximo un incremento significativo de su prevalencia debido tanto a la pandemia de obesidad como al progresivo envejecimiento poblacional que condicionarán, respectivamente, una mayor tasa de individuos “obesos sanos” y “delgados enfermos”.

Nuestro estudio confirma las limitaciones del IMC para estratificar el riesgo metabólico poblacional. En conjunto, el 34,9% de nuestra población presentó un fenotipo metabólicamente discordante con su IMC. Esta limitación fue más evidente entre los sujetos con sobrepeso (entre los que el 50% fueron metabólicamente sanos) y en los individuos de edad media o avanzada (en los que un IMC normal no fue con frecuencia garantía de un fenotipo saludable).

A partir de la 6ª década, la mayoría de los sujetos con normopeso presentaron alteraciones metabólicas, mientras que por debajo de la 4ª década la mayoría de los sujetos con sobrepeso u obesidad fueron metabólicamente sanos. Este hecho sugiere que el IMC tiene una baja sensibilidad para descartar el riesgo cardiometabólico en sujetos de edad media-avanzada con normopeso, por lo que no debe servir de única guía para la implementación de medidas preventivas en esta población.

Por otro lado, los individuos con fenotipos metabólicamente sanos fueron significativamente más jóvenes que aquellos sujetos con el mismo IMC pero de fenotipo metabólicamente anormal. La prevalencia del fenotipo obeso sano disminuyó marcadamente con la edad, lo que sugiere que en la mayoría de los

casos se trata de un fenotipo transicional^{232,283-285}, dado que la duración del sobrepeso/obesidad se asocia a la presencia de complicaciones metabólicas²³⁷.

Este hecho, junto a las recientes evidencias que cuestionan la benignidad del fenotipo obeso sano en base a su mayor carga de aterosclerosis subclínica^{238,284,287,288} y a su mayor morbimortalidad cardiovascular y mortalidad global a largo plazo^{231,255,266,269,276,278,282}, justifican que las medidas preventivas sean universalmente recomendadas en la población obesa.

Sin embargo, ha existido cierto debate en la literatura sobre las potenciales implicaciones clínicas de identificar los fenotipos metabólicos con objeto de priorizar las intervenciones higiénico dietéticas en la población obesa. Algunos autores^{172,293,352} han sugerido que los sujetos obesos sanos podrían requerir un abordaje menos intensivo o con menor prioridad que los MAO, dado su posible mejor pronóstico cardiometabólico^{63,240,271,274,275} y la falta o menor beneficio que, en algunos estudios, la pérdida de peso^{305-307,353} y el ejercicio físico³¹⁶ han mostrado en esta población.

En nuestra opinión, aunque el estudio de los fenotipos metabólicos pueden ser un modelo de gran utilidad para el entendimiento de la patogénesis de la obesidad y de resistencia a la insulina, no consideramos relevante desde un punto de vista práctico estratificar el riesgo metabólico en la población obesa para identificar un subgrupo de obesos de bajo riesgo no tributarios a una intervención intensiva. Por el contrario, lo apropiado sería la implementación universal de las medidas preventivas en todos los sujetos con obesidad. Existen claras evidencias de los beneficios metabólicos de los cambios del estilo de vida sujetos con alteraciones metabólicas ligadas al sobrepeso y a la obesidad^{241,354,355}. Recientes estudios hacen extensivo este beneficio en las personas obesas metabólicamente sanas^{242,300-302}.

En definitiva, el riesgo cardiovascular y metabólico de los sujetos obesos sanos (fenotipo MHO) parece ser, al menos, intermedio entre los sujetos delgados sanos (fenotipo MHNW) y los obesos metabólicamente anormales (fenotipo MAO). Las personas obesas sanas, comparadas con los sujetos delgados sanos, tienen un incremento del riesgo de diabetes y de mortalidad a largo plazo, por lo que no podría apoyarse el concepto de patrones saludables de incremento de peso. De momento, los clínicos deberían ser reacios a tranquilizar a sus pacientes obesos sanos, dado que existen datos que sugieren un incremento de la mortalidad cardiovascular y total en esta población. Por tanto, dado que no existen evidencias firmes que apoyen que la ganancia de peso no se asocia a complicaciones cardiometabólicas, es importante prevenir la obesidad y monitorizar los factores de riesgo en la población con sobrepeso u obesidad^{293,294}.

Finalmente, resulta necesario armonizar los criterios diagnósticos de los fenotipos metabólicas. Para ello, se requieren nuevos estudios que examinen la capacidad predictiva de las diferentes definiciones (y específicamente, de necesidad de inclusión a los criterios resistencia a la insulina) para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes tipo 2.

CONCLUSIONES

1. Más de un tercio de la población adulta de nuestro medio y aproximadamente una cuarta parte de los sujetos con normopeso y obesidad son metabólicamente discordantes.
2. Los factores asociados independientemente con el fenotipo metabólicamente anormal con normopeso fueron la edad avanzada, un mayor perímetro de cintura y el consumo de tabaco. El fenotipo obeso sano se asoció a sujetos jóvenes, al sexo femenino y a menores valores de perímetro de cintura.
3. Encontramos una correlación positiva entre el índice de hígado graso, el IMC y la presencia de fenotipos metabólicamente anormales.
4. No encontramos diferencias significativas en la estimación del riesgo cardiovascular en los diferentes fenotipos metabólicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. www.who.int/bmi
2. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:959-66.
3. Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:1164-71.
4. Wyatt HR. Update on treatment strategies for obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1299-306.
5. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:789-96.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al.; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366:1640-9.
7. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29:115-28.
8. Huxley R, James WP, Barzi F, Patel JV, Lear SA, Suriyawongpaisal P, et al.; Obesity in Asia Collaboration. Ethnic comparisons of the cross-sectional relationships between measures of body size with diabetes and hypertension. *Obes Rev*. 2008;9 Suppl 1:53-61.

9. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126:1301-13.
10. Stolk RP, Rosmalen JG, Postma DS, de Boer RA, Navis G, Slaets JP, et al. Universal risk factors for multifactorial diseases: LifeLines: a three-generation population-based study. *Eur J Epidemiol*. 2008;23:67-74.
11. Di Renzo L, Del Gobbo V, Bigioni M, Premrov MG, Cianci R, De Lorenzo A. Body composition analyses in normal weight obese women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2006;10:191-6.
12. Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, Blair SN. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J*. 2013;34:389-97.
13. Kennedy AP, Shea JL, Sun G. Comparison of the classification of obesity by BMI vs. dual-energy X-ray absorptiometry in the Newfoundland population. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:2094-9.
14. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1431-7.
15. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr*. 2012;10:22.
16. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307:491-7.

17. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:9.
18. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet.* 2011;377:557-67.
19. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* 2012;13:388-92.
20. Valdés Pizarro J, Royo-Bordonada MA. Prevalence of childhood obesity in Spain: National Health Survey 2006-2007. *Nutr Hosp.* 2012;27:154-60.
21. Gomez-Huelgas R, Mancera-Romero J, Bernal-Lopez MR, Jansen-Chaparro S, Baca-Osorio AJ, Toledo E, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in an urban adult population from southern Spain. IMAP Study. *Int J Clin Pract.* 2011;65:35-40.
22. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956;4:20-34.
23. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, update 2012.* 5th edn. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>

24. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:305-13.
25. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569-78.
26. Finkelstein EA, Trogon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28:w822-31.
27. Bays HE, Chapman RH, Grandy S; SHIELD Investigators' Group. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract*. 2007;61:737-47.
28. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29:46-52.
29. Thomas C, Auwerx J, Schoonjans K. Bile acids and the membrane bile acid receptor TGR5--connecting nutrition and metabolism. *Thyroid*. 2008;18:167-74.
30. Dunning BE, Gerich JE. The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2007;28:253-83.
31. Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol*. 2010;61:69-78.

32. Dula SB, Jecmenica M, Wu R, Jahanshahi P, Verrilli GM, Carter JD, et al. Evidence that low-grade systemic inflammation can induce islet dysfunction as measured by impaired calcium handling. *Cell Calcium*. 2010;48:133-42.
33. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995;122:481-6.
34. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994;17:961-9.
35. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5:1218-40.
36. Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, Brown DR, Randall DC, Cassis LA. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287:R943-9.
37. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension*. 1991;17:669-77.
38. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162:1867-72.
39. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42:878-84.

40. Logue J, Murray HM, Welsh P, Shepherd J, Packard C, Macfarlane P, et al. Obesity is associated with fatal coronary heart disease independently of traditional risk factors and deprivation. *Heart*. 2011;97:564-8.
41. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-96.
42. Pascual M, Pascual DA, Soria F, Vicente T, Hernández AM, Tébar FJ, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. 2003;89:1152-6.
43. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165:55-61.
44. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, et al. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med*. 2006;166:2322-8.
45. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002;162:2557-62.
46. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005;111:1992-8.
47. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010;41:e418-26.

48. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-5.
49. Chau EH, Lam D, Wong J, Mokhlesi B, Chung F. Obesity hypoventilation syndrome: a review of epidemiology, pathophysiology, and perioperative considerations. *Anesthesiology.* 2012;117:188-205.
50. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:661-6.
51. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med.* 2007;101:2240-7.
52. Dixon AE, Shade DM, Cohen RI, Skloot GS, Holbrook JT, Smith LJ, et al.; American Lung Association-Asthma Clinical Research Centers. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. *J Asthma.* 2006;43:553-8.
53. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005;143:199-211.
54. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:652-8.
55. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2002;12:49-51.

56. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, Ishihama K, et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clin Cancer Res.* 2005;11:3642-6.
57. Mu N, Zhu Y, Wang Y, Zhang H, Xue F. Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125:751-7.
58. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625-38.
59. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol.* 1996;23:1221-6.
60. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-36.
61. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001;59:1498-509.
62. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest.* 1997;100:1166-73.
63. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragogna F, Villa M, et al. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care.* 2011;34:210-5.
64. Ruderman NB, Berchtold P, Schneider S. Obesity-associated disorders in normal-weight individuals: some speculations. *Int J Obes.* 1982;6 Suppl 1:151-7.

65. Andres R. Effect of obesity on total mortality. *Int J Obes*. 1980;4:381-6.
66. Sims EAH. Characterization of the syndromes of obesity. In: Brodoff BN, Bleicher SJ, editors. *Diabetes Mellitus and Obesity*. Baltimore MD: Williams & Wilkins; 1982. p. 219-226.
67. Yoo HK, Choi EY, Park EW, Cheong YS, Bae RA. Comparison of Metabolic Characteristics of Metabolically Healthy but Obese (MHO) Middle-Aged Men According to Different Criteria. *Korean J Fam Med*. 2013;34:19-26.
68. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJ, Kearney PM, Fitzgerald AP, et al. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One*. 2013;8:e76188.
69. Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, Primeau V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:911-7.
70. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4145-50.
71. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1020-5.
72. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*. 2008;168:1609-16.

73. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008;168:1617-24.
74. Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals. *Diabetes Metab.* 2008;34:183-4.
75. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2906-12.
76. Aguilar-Salinas CA, García EG, Robles L, Riaño D, Ruiz-Gomez DG, García-Ulloa AC, et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4075-9.
77. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:1043-51.
78. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care.* 2004;27:2222-8.
79. Lee K. Metabolically obese but normal weight (MONW) and metabolically healthy but obese (MHO) phenotypes in Koreans: characteristics and health behaviors. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2009;18:280-4.

80. Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyövälti E, Keinänen-Kiukaanniemi S, Oksa H, Niskanen L, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health*. 2011;11:754.
81. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
82. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
83. Durward CM, Hartman TJ, Nickols-Richardson SM. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. *J Obes*. 2012;2012:460321.
84. Lee SH, Ha HS, Park YJ, Lee JH, Yim HW, Yoon KH, et al. Identifying metabolically obese but normal-weight (MONW) individuals in a nondiabetic Korean population: the Chungju Metabolic disease Cohort (CMC) study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:475-81.

85. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003;163:427-36.
86. Scheen AJ. Progression of the prevalence of metabolic syndrome in normal-weight US subjects. *Arch Intern Med.* 2009;169:636-7.
87. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116:39-48.
88. Hayes L, Pearce MS, Fribank MJ, Walker M, Taylor R, Unwin NC. Do obese but metabolically normal women differ in intra-abdominal fat and physical activity levels from those with the expected metabolic abnormalities? A cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2010;10:723.
89. Faloia E, Tirabassi G, Canibus P, Boscaro M. Protective effect of leg fat against cardiovascular risk factors in obese premenopausal women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:39-44.
90. Tousignant B, Faraj M, Conus F, Garrel D, Brochu M, Rabasa-Lhoret R, et al. Body fat distribution modulates insulin sensitivity in post-menopausal overweight and obese women: a MONET study. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:1626-32.
91. Piché ME, Lapointe A, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J, et al. Regional body fat distribution and metabolic profile in postmenopausal women. *Metabolism.* 2008;57:1101-7.

92. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med.* 2005;165:777-83.
93. Aasen G, Fagertun H, Tonstad S, Halse J. Leg fat mass as measured by dual X-ray absorptiometry (DXA) impacts insulin resistance differently in obese women versus men. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:181-9.
94. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Marked resistance of femoral adipose tissue blood flow and lipolysis to adrenaline in vivo. *Diabetologia.* 2012;55:3029-37.
95. Lithell H, Boberg J. The lipoprotein-lipase activity of adipose tissue from different sites in obese women and relationship to cell size. *Int J Obes.* 1978;2:47-52.
96. Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, Hammarstedt A, Schmelz M, Yang X, et al. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes Res.* 2004;12:454-60.
97. Mavri A, Alessi MC, Bastelica D, Geel-Georgelin O, Fina F, Sentocnik JT, et al. Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss. *Diabetologia.* 2001;44:2025-31.
98. Frederiksen L, Nielsen TL, Wraae K, Hagen C, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Subcutaneous rather than visceral adipose tissue is associated with adiponectin levels and insulin resistance in young men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4010-5.
99. Schwartz RS, Shuman WP, Bradbury VL, Cain KC, Fellingham GW, Beard JC, et al. Body fat distribution in healthy young and older men. *J Gerontol.*

- 1990;45:M181-5.
100. Hughes VA, Roubenoff R, Wood M, Frontera WR, Evans WJ, Fiatarone et al. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:475-82.
 101. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57:M772-7.
 102. Mårin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism.* 1992;41:1242-8.
 103. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Després JP. Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:463-7.
 104. Sumner AE, Farmer NM, Tulloch-Reid MK, Sebring NG, Yanovski JA, Reynolds JC, et al. Sex differences in visceral adipose tissue volume among African Americans. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:975-9.
 105. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 2007 Oct 19;131:242-56.
 106. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21:697-738.
 107. Björntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis.* 1990;10:493-6.

108. Reynisdottir S, Dazats M, Thörne A, Langin D. Comparison of hormone-sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4162-6.
109. Ostman J, Arner P, Engfeldt P, Kager L. Regional differences in the control of lipolysis in human adipose tissue. *Metabolism.* 1979;28:1198-205.
110. Tchernof A, Bélanger C, Morisset AS, Richard C, Mailloux J, Laberge P, et al. Regional differences in adipose tissue metabolism in women: minor effect of obesity and body fat distribution. *Diabetes.* 2006;55:1353-60.
111. Srdić B, Stokić E, Korać A, Ukropina M, Veličković K, Breberina M. Morphological characteristics of abdominal adipose tissue in normal-weight and obese women of different metabolic profiles. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010;118:713-8.
112. Hellmér J, Marcus C, Sonnenfeld T, Arner P. Mechanisms for differences in lipolysis between human subcutaneous and omental fat cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:15-20.
113. Zierath JR, Livingston JN, Thörne A, Bolinder J, Reynisdottir S, Lönnqvist F, et al. Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. *Diabetologia.* 1998;41:1343-54.
114. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest.* 2004;113:1582-8.
115. Kursawe R, Eszlinger M, Narayan D, Liu T, Bazuine M, Cali AM, et al. Cellularity and adipogenic profile of the abdominal subcutaneous adipose tissue from obese adolescents: association with insulin resistance and hepatic

- steatosis. *Diabetes*. 2010;59:2288-96.
116. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56:1010-3.
117. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1500:88-96.
118. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*. 1997;46:860-7.
119. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*. 2002;51:3391-9.
120. Côté M, Mauriège P, Bergeron J, Alméras N, Tremblay A, Lemieux I, et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1434-9.
121. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79-83.
122. Elisha B, Karelis AD, Imbeault P, Rabasa-Lhoret R. Effects of acute hyperinsulinaemia on total and high-molecular-weight adiponectin concentration in metabolically healthy but obese postmenopausal women: a Montreal-Ottawa New Emerging Team (MONET) study. *Diabetes Metab*. 2010;36:319-21.

123. Doumatey AP, Bentley AR, Zhou J, Huang H, Adeyemo A, Rotimi CN. Paradoxical Hyperadiponectinemia is Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype in African Americans. *J Endocrinol Metab.* 2012;2:51-65.
124. Kantartzis K, Rittig K, Balletshofer B, Machann J, Schick F, Porubska K, et al. The relationships of plasma adiponectin with a favorable lipid profile, decreased inflammation, and less ectopic fat accumulation depend on adiposity. *Clin Chem.* 2006;52:1934-42.
125. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology.* 2004;40:177-84.
126. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation.* 2004;109:2046-9.
127. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1930-5.
128. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia.* 2003;46:459-69.
129. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 2000

- Sep;102:1296-301.
130. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1595-9.
 131. Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;219:9-15.
 132. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;301:1045-50.
 133. Kappes A, Löffler G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cycloAMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Horm Metab Res.* 2000;32:548-54.
 134. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5662-7.
 135. Perrini S, Laviola L, Cignarelli A, Melchiorre M, De Stefano F, Caccioppoli C, et al. Fat depot-related differences in gene expression, adiponectin secretion, and insulin action and signalling in human adipocytes differentiated in vitro from precursor stromal cells. *Diabetologia.* 2008;51:155-64.
 136. Jo J, Gavrilova O, Pack S, Jou W, Mullen S, Sumner AE, et al. Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. *PLoS*

- Comput Biol. 2009;5:e1000324.
137. Knittle JL, Timmers K, Ginsberg-Fellner F, Brown RE, Katz DP. The growth of adipose tissue in children and adolescents. Cross-sectional and longitudinal studies of adipose cell number and size. *J Clin Invest.* 1979;63:239-46.
138. Salans LB, Horton ES, Sims EA. Experimental obesity in man: cellular character of the adipose tissue. *J Clin Invest.* 1971;50:1005-11.
139. Lundgren M, Svensson M, Lindmark S, Renström F, Ruge T, Eriksson JW. Fat cell enlargement is an independent marker of insulin resistance and 'hyperleptinaemia'. *Diabetologia.* 2007;50:625-33.
140. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1023-33.
141. de Souza CJ, Eckhardt M, Gagen K, Dong M, Chen W, Laurent D, et al. Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2001;50:1863-71.
142. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Rydén M, Frisén J, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes.* 2010;59:105-9.
143. Slawik M, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability and the metabolic syndrome. *Genes Nutr.* 2007;2:41-5.
144. Faust IM, Johnson PR, Stern JS, Hirsch J. Diet-induced adipocyte number increase in adult rats: a new model of obesity. *Am J Physiol.* 1978;235:E279-86.

145. Yang J, Eliasson B, Smith U, Cushman SW, Sherman AS. The size of large adipose cells is a predictor of insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:932-8.
146. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev*. 2001;2:239-54.
147. Yin J, Gao Z, He Q, Zhou D, Guo Z, Ye J. Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:E333-42.
148. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46:2347-55.
149. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93:359-404.
150. Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008;134:424-31.
151. Lam TK, van de Werve G, Giacca A. Free fatty acids increase basal hepatic glucose production and induce hepatic insulin resistance at different sites. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284:E281-90.
152. Wiesenthal SR, Sandhu H, McCall RH, Tchipashvili V, Yoshii H, Polonsky K, et al. Free fatty acids impair hepatic insulin extraction in vivo. *Diabetes*. 1999;48:766-74.

153. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*. 1999;103:253-9.
154. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*. 1999;48:1270-4.
155. Ruberg FL, Chen Z, Hua N, Bigornia S, Guo Z, Hallock K, et al. The relationship of ectopic lipid accumulation to cardiac and vascular function in obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:1116-21.
156. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005;29:251-5.
157. Brinkley TE, Leng X, Chughtai HL, Nicklas BJ, Kritchevsky SB, Ding J, et al. Periaortic fat and cardiovascular risk: a comparison of high-risk older adults and age-matched healthy controls. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Feb 14. [Epub ahead of print]
158. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, Bontemps S, van Waesberghe JH, Schindhelm RK, et al. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2916-21.
159. Lapointe A, Piché ME, Weisnagel SJ, Bergeron J, Lemieux S. Associations between circulating free fatty acids, visceral adipose tissue accumulation, and insulin sensitivity in postmenopausal women. *Metabolism*. 2009;58:180-5.

160. Patel P, Abate N. Role of subcutaneous adipose tissue in the pathogenesis of insulin resistance. *J Obes.* 2013;2013:489187.
161. Gealekman O, Guseva N, Hartigan C, Apotheker S, Gorgoglione M, Gurav K, et al. Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity. *Circulation.* 2011;123:186-94.
162. Tinahones FJ, Coín-Aragüez L, Mayas MD, Garcia-Fuentes E, Hurtado-Del-Pozo C, Vendrell J, et al. Obesity-associated insulin resistance is correlated to adipose tissue vascular endothelial growth factors and metalloproteinase levels. *BMC Physiol.* 2012;12:4.
163. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes.* 2009;58:718-25.
164. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E1118-28.
165. McLaughlin T, Sherman A, Tsao P, Gonzalez O, Yee G, Lamendola C, et al. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. *Diabetologia.* 2007;50:1707-15.
166. Liu A, Sonmez A, Yee G, Bazuine M, Arroyo M, Sherman A, et al. Differential adipogenic and inflammatory properties of small adipocytes in Zucker Obese and Lean rats. *Diab Vasc Dis Res.* 2010;7:311-8.
167. Hauner H. Adipose tissue inflammation: are small or large fat cells to blame? *Diabetologia.* 2010;53:223-5.

168. Hanamoto T, Kajita K, Mori I, Ikeda T, Fujioka K, Yamauchi M, et al. The role of small proliferative adipocytes in the development of obesity: comparison between Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats and non-obese Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) rats. *Endocr J.* 2013;60:1001-11.
169. O'Connell J, Lynch L, Hogan A, Cawood TJ, O'Shea D. Preadipocyte factor-1 is associated with metabolic profile in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E680-4.
170. Tchoukalova YD, Koutsari C, Karpyak MV, Votruba SB, Wendland E, Jensen MD. Subcutaneous adipocyte size and body fat distribution. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:56-63.
171. O'Connell J, Lynch L, Cawood TJ, Kwasnik A, Nolan N, Geoghegan J, et al. The relationship of omental and subcutaneous adipocyte size to metabolic disease in severe obesity. *PLoS One.* 2010;5:e9997.
172. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:152-62.
173. Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 Suppl 4:S12-21.
174. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Suárez L, de Zegher F. Low-birth weight children develop lower sex hormone binding globulin and higher dehydroepiandrosterone sulfate levels and aggravate their visceral adiposity and hypoadiponectinemia between six and eight years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3696-9.

175. Després JP, Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, et al. Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1932-8.
176. Kadowaki T, Sekikawa A, Murata K, Maegawa H, Takamiya T, Okamura T, et al. Japanese men have larger areas of visceral adipose tissue than Caucasian men in the same levels of waist circumference in a population-based study. *Int J Obes (Lond).* 2006;30:1163-5.
177. Rebuffé-Scrive M, Walsh UA, McEwen B, Rodin J. Effect of chronic stress and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism. *Physiol Behav.* 1992;52:583-90.
178. Barrett-Connor E, Khaw KT. Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann Intern Med.* 1989;111:783-7.
179. de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PLoS One.* 2013;8:e63623.
180. Gilles M, Hentschel F, Paslakis G, Glahn V, Lederbogen F, Deuschle M. Visceral and subcutaneous fat in patients treated with olanzapine: a case series. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33:248-9.
181. Mondelli V, Anacker C, Vernon AC, Cattaneo A, Natesan S, Mudo M, et al. Haloperidol and olanzapine mediate metabolic abnormalities through different molecular pathways. *Transl Psychiatry.* 2013;3:e208.
182. McLaughlin T, Deng A, Yee G, Lamendola C, Reaven G, Tsao PS, et al. Inflammation in subcutaneous adipose tissue: relationship to adipose cell size. *Diabetologia.* 2010;53:369-77.

183. Esser N, L'homme L, De Roover A, Kohnen L, Scheen AJ, Moutschen M, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia*. 2013;56:2487-97.
184. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:601-5.
185. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Gómez-Serrano M, García-Santos E, Ricart W, Tinahones F, et al. The MRC1/CD68 ratio is positively associated with adipose tissue lipogenesis and with muscle mitochondrial gene expression in humans. *PLoS One*. 2013;8:e70810.
186. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796-808.
187. Kirchgessner TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest*. 1997;100:2777-82.
188. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285:E527-33.
189. Serrano-Marco L, Chacón MR, Maymó-Masip E, Barroso E, Salvadó L, Wabitsch M, et al. TNF- α inhibits PPAR β/δ activity and SIRT1 expression through NF- κ B in human adipocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821:1177-85.

190. Tinahones FJ, Coín Aragüez L, Murri M, Oliva Olivera W, Mayas Torres MD, Barbarroja N, et al. Caspase induction and BCL2 inhibition in human adipose tissue: a potential relationship with insulin signaling alteration. *Diabetes Care*. 2013;36:513-21.
191. Barbarroja N, López-Pedreira R, Mayas MD, García-Fuentes E, Garrido-Sánchez L, Macías-González M, et al. The obese healthy paradox: is inflammation the answer? *Biochem J*. 2010;430:141-9.
192. Maymó-Masip E, Fernández-Veledo S, Garcia España A, Vázquez-Carballo A, Tinahones FJ, García-Fuentes E, et al. The rise of soluble TWEAK levels in severely obese subjects after bariatric surgery may affect adipocyte-cytokine production induced by TNF α . *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1323-33.
193. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, Maitra S, Das G, Mukhopadhyay S, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med*. 2012;18:1279-85.
194. Reynolds CM, McGillicuddy FC, Harford KA, Finucane OM, Mills KH, Roche HM. Dietary saturated fatty acids prime the NLRP3 inflammasome via TLR4 in dendritic cells-implications for diet-induced insulin resistance. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56:1212-22.
195. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299:E506-15.
196. Zhang B, Berger J, Hu E, Szalkowski D, White-Carrington S, Spiegelman BM, et al. Negative regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene expression contributes to the antiadipogenic effects of tumor necrosis factor-alpha. *Mol Endocrinol*. 1996;10:1457-66.

197. Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Mayas D, García-Santos E, Gómez-Serrano M, Rodríguez-Hermosa JI, et al. Breast cancer 1 (BrCa1) may be behind decreased lipogenesis in adipose tissue from obese subjects. *PLoS One*. 2012;7:e33233.
198. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E769-78.
199. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Pérez-Pérez R, Sabater M, Ricart W, et al. Decreased STAMP2 expression in association with visceral adipose tissue dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1816-25.
200. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:960-7.
201. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:274-85.
202. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132:112-7.
203. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:1212-8.

204. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki-Järvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3490-7.
205. Sattar N, McConnachie A, Ford I, Gaw A, Cleland SJ, Forouhi NG, et al. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the west of Scotland coronary prevention study: specific elevations in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as a potential contributing factor. *Diabetes.* 2007;56:984-91.
206. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, et al; RISC Investigators. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology.* 2009;49:1537-44.
207. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003;37:1202-19.
208. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol.* 1989;20:594-8.
209. Koda M, Kawakami M, Murawaki Y, Senda M. The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies. *J Gastroenterol.* 2007;42:897-903.
210. Fenkci S, Rota S, Sabir N, Akdag B. Ultrasonographic and biochemical evaluation of visceral obesity in obese women with non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Med Res.* 2007;12:68-73.
211. Park BJ, Kim YJ, Kim DH, Kim W, Jung YJ, Yoon JH, et al. Visceral adipose tissue area is an independent risk factor for hepatic steatosis. *J*

- Gastroenterol Hepatol. 2008;23:900-7.
212. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:E906-16.
213. Kamada Y, Nakamura T, Funahashi T, Ryo M, Nishizawa H, Okauchi Y, et al. Visceral obesity and hypoadiponectinemia are significant determinants of hepatic dysfunction: An epidemiologic study of 3827 Japanese subjects. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:995-1000.
214. Targher G, Bertolini L, Zenari L. Hypoadiponectinemia is closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese subjects. *Diabetes Care.* 2004;27:2085-6.
215. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:200-6.
216. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002;8:1288-95.
217. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003;112:91-100.
218. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology.* 2009;137:865-72.

219. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33.
220. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001;50:1844-50.
221. Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology.* 2008;134:1369-75.
222. Hwang JH, Stein DT, Barzilai N, Cui MH, Tonelli J, Kishore P, et al. Increased intrahepatic triglyceride is associated with peripheral insulin resistance: in vivo MR imaging and spectroscopy studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E1663-9.
223. Magkos F, Fabbrini E, Mohammed BS, Patterson BW, Klein S. Increased whole-body adiposity without a concomitant increase in liver fat is not associated with augmented metabolic dysfunction. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18:1510-5.
224. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:15430-5.
225. Stefan N, Häring HU. The metabolically benign and malignant fatty liver. *Diabetes.* 2011;60:2011-7.
226. Mathews ST, Chellam N, Srinivas PR, Cintron VJ, Leon MA, Goustin AS, et al. Alpha2-HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor. *Mol Cell Endocrinol.*

- 2000;164:87-98.
227. Kantartzis K, Peter A, Machicao F, Machann J, Wagner S, Königsrainer I, et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene. *Diabetes*. 2009;58:2616-23.
228. Kantartzis K, Machicao F, Machann J, Schick F, Fritsche A, Häring HU, et al. The DGAT2 gene is a candidate for the dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116:531-7.
229. Messier V, Karelis AD, Robillard ME, Bellefeuille P, Brochu M, Lavoie JM, et al. Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes. *Metabolism*. 2010;59:20-4.
230. Samaropoulos XF, Hairston KG, Anderson A, Haffner SM, Lorenzo C, Montez M, et al. A metabolically healthy obese phenotype in hispanic participants in the IRAS family study. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:2303-9.
231. Bo S, Musso G, Gambino R, Villois P, Gentile L, Durazzo M, et al. Prognostic implications for insulin-sensitive and insulin-resistant normal-weight and obese individuals from a population-based cohort. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:962-9.
232. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al; North West Adelaide Health Study Team. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care*. 2013;36:2388-94.
233. Lopez-Garcia E, Guallar-Castillon P, Leon-Muñoz L, Rodriguez-Artalejo F. Prevalence and determinants of metabolically healthy obesity in Spain. *Atherosclerosis*. 2013;231:152-7.

234. Bouhours-Nouet N, Dufresne S, de Casson FB, Mathieu E, Douay O, Gatelais F, et al. High birth weight and early postnatal weight gain protect obese children and adolescents from truncal adiposity and insulin resistance: metabolically healthy but obese subjects? *Diabetes Care*. 2008;31:1031-6.
235. Muscelli E, Camastra S, Gastaldelli A, Natali A, Masoni A, Pecori N, et al. Influence of duration of obesity on the insulin resistance of obese non-diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:262-7.
236. Carlsson S, Persson PG, Alvarsson M, Efendic S, Norman A, Svanström L, et al. Weight history, glucose intolerance, and insulin levels in middle-aged Swedish men. *Am J Epidemiol*. 1998;148:539-45.
237. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Duration of overweight and metabolic health risk in American men and women. *Ann Epidemiol*. 2004;14:585-91.
238. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, et al. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care*. 2007;30:2145-7.
239. Jennings CL, Lambert EV, Collins M, Joffe Y, Levitt NS, Goedecke JH. Determinants of insulin-resistant phenotypes in normal-weight and obese Black African women. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1602-9.
240. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2482-8.
241. Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, Ross R, Blair SN. Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes*

- Care. 2005;28:391-7.
242. Dalzill C, Nigam A, Juneau M, Guilbeault V, Latour E, Mauriège P, et al. Intensive lifestyle intervention improves cardiometabolic and exercise parameters in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese individuals. *Can J Cardiol*. 2014;30:434-40.
243. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 2014;15:504-15.
244. Bradshaw PT, Monda KL, Stevens J. Metabolic syndrome in healthy obese, overweight, and normal weight individuals: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:203-9.
245. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, Desouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:2127-31.
246. Phillips CM, Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1610-9.
247. Marques-Vidal P, Velho S, Waterworth D, Waeber G, von Känel R, Vollenweider P. The association between inflammatory biomarkers and metabolically healthy obesity depends of the definition used. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:426-35.
248. Weiss R, Taksali SE, Dufour S, Yeckel CW, Papademetris X, Cline G, et al. The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3731-7.

249. Koster A, Stenholm S, Alley DE, Kim LJ, Simonsick EM, Kanaya AM, et al; Health ABC Study. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:2354-61.
250. Stefan N, Machicao F, Staiger H, Machann J, Schick F, Tschritter O, et al. Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat. *Diabetologia*. 2005;48:2282-91.
251. Calanna S, Piro S, Di Pino A, Maria Zagami R, Urbano F, Purrello F, et al. Beta and alpha cell function in metabolically healthy but obese subjects: relationship with entero-insular axis. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:320-5.
252. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:971-81.
253. Manu P, Ionescu-Tirgoviste C, Tsang J, Napolitano BA, Lesser ML, Correll CU. Dysmetabolic Signals in "Metabolically Healthy" Obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2012;6:e9-e20.
254. Succurro E, Marini MA, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1881-6.
255. Aung K, Lorenzo C, Hinojosa MA, Haffner SM. Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:462-8.

256. Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, et al. Body size phenotypes and low muscle mass: the Korean sarcopenic obesity study (KSOS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:811-7.
257. Wildman RP, Kaplan R, Manson JE, Rajkovic A, Connelly SA, Mackey RH, et al. Body size phenotypes and inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19:1482-91.
258. Conus F, Rabasa-Lhoret R, Péronnet F. Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32:4-12.
259. Molero-Conejo E, Morales LM, Fernández V, Raleigh X, Gómez ME, Semprún-Ferreira M, et al. Lean adolescents with increased risk for metabolic syndrome. *Arch Latinoam Nutr.* 2003;53:39-46.
260. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes.* 1999;48:2210-4.
261. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, St-Onge M, St-Pierre DH, Tremblay-Lebeau A, et al. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5013-20.
262. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes.* 1998;47:699-713.
263. Hyun YJ, Koh SJ, Chae JS, Kim JY, Kim OY, Lim HH, et al. Atherogenicity of LDL and unfavorable adipokine profile in metabolically obese, normal-weight woman. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:784-9.

264. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Matsumoto K, et al. Plasma levels of adiponectin are associated with insulin resistance and serum levels of triglyceride in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2003;26:2964-5.
265. Lambert E, Sari CI, Dawood T, Nguyen J, McGrane M, Eikelis N, et al. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults. *Hypertension*. 2010;56:351-8.
266. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:758-69.
267. Choi KM, Cho HJ, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, Seo JA, et al. Higher mortality in metabolically obese normal-weight people than in metabolically healthy obese subjects in elderly Koreans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79:364-70.
268. Wildman RP, McGinn AP, Lin J, Wang D, Muntner P, Cohen HW, et al. Cardiovascular disease risk of abdominal obesity vs. Metabolic abnormalities. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:853-60.
269. Arnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 2010;121:230-6.
270. Arnlöv J, Sundström J, Ingelsson E, Lind L. Impact of BMI and the metabolic syndrome on the risk of diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2011;34:61-5.

271. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1343-50.
272. Kwon BJ, Kim DW, Her SH, Kim DB, Jang SW, Cho EJ, et al. Metabolically obese status with normal weight is associated with both the prevalence and severity of angiographic coronary artery disease. *Metabolism*. 2013;62:952-60.
273. Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Seo JA, Kim SG, et al. Association of metabolically abnormal but normal weight (MANW) and metabolically healthy but obese (MHO) individuals with arterial stiffness and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;234:218-23.
274. Hosseinpanah F, Barzin M, Sheikholeslami F, Azizi F. Effect of different obesity phenotypes on cardiovascular events in Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Am J Cardiol*. 2011;107:412-6.
275. Ogorodnikova AD, Kim M, McGinn AP, Muntner P, Khan U, Wildman RP. Incident cardiovascular disease events in metabolically benign obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:651-9.
276. Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care*. 2009;32:2297-9.
277. van der A DL, Nooyens AC, van Duijnhoven FJ, Verschuren MM, Boer JM. All-cause mortality risk of metabolically healthy abdominal obese individuals: the EPIC-MORGEN study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22:557-64.

278. He Y, Jiang B, Wang J, Feng K, Chang Q, Zhu S, et al. BMI versus the metabolic syndrome in relation to cardiovascular risk in elderly Chinese individuals. *Diabetes Care*. 2007;30:2128-34.
279. Mørkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, Laugsand LE, Janszky I. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), Norway. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1071-8.
280. Stevens J, Cai J, Evenson KR, Thomas R. Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:832-41.
281. McAuley PA, Kokkinos PF, Oliveira RB, Emerson BT, Myers JN. Obesity paradox and cardiorespiratory fitness in 12,417 male veterans aged 40 to 70 years. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:115-21.
282. Roberson LL, Aneni EC, Maziak W, Agatston A, Feldman T, Rouseff M, et al. Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality – a systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14:14.
283. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, García-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2318-25.
284. Bobbioni-Harsch E, Pataky Z, Makoundou V, Laville M, Disse E, Anderwald C, et al; RISC Investigators. From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:2063-9.

285. Chang Y, Ryu S, Suh BS, Yun KE, Kim CW, Cho SI. Impact of BMI on the incidence of metabolic abnormalities in metabolically healthy men. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:1187-94.
286. Lee SK, Kim SH, Cho GY, Baik I, Lim HE, Park CG, et al. Obesity phenotype and incident hypertension: a prospective community-based cohort study. *J Hypertens*. 2013;31:145-51.
287. Oflaz H, Ozbey N, Mantar F, Genchellac H, Mercanoglu F, Sencer E, et al. Determination of endothelial function and early atherosclerotic changes in healthy obese women. *Diabetes Nutr Metab*. 2003;16:176-81.
288. Khan UI, Wang D, Thurston RC, Sowers M, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, et al. Burden of subclinical cardiovascular disease in "metabolically benign" and "at-risk" overweight and obese women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Atherosclerosis*. 2011;217:179-86.
289. Park J, Kim SH, Cho GY, Baik I, Kim NH, Lim HE, et al. Obesity phenotype and cardiovascular changes. *J Hypertens*. 2011;29:1765-72.
290. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, Burke GL, Shea S, Zavodni AE, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000087.
291. Iacobellis G, Sharma AM. Obesity and the heart: redefinition of the relationship. *Obes Rev*. 2007;8:35-9.
292. Lind L, Siegbahn A, Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J. A detailed cardiovascular characterization of obesity without the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:e27-34.

293. Plourde G, Karelis AD. Current issues in the identification and treatment of metabolically healthy but obese individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:455-9.
294. Pataky Z, Bobbioni-Harsch E, Golay A. Open questions about metabolically normal obesity. *Int J Obes (Lond).* 2010;34 Suppl 2:S18-23.
295. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006;113:898-918.
296. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
297. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219.
298. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O,

- Agewall S, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769-818.
299. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34:3035-87.
300. Ruiz JR, Ortega FB, Labayen I. A weight loss diet intervention has a similar beneficial effect on both metabolically abnormal obese and metabolically healthy but obese premenopausal women. *Ann Nutr Metab.* 2013;62:223-30.
301. Janiszewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care.* 2010;33:1957-9.
302. Liu RH, Wharton S, Sharma AM, Ardern CI, Kuk JL. Influence of a clinical lifestyle-based weight loss program on the metabolic risk profile of metabolically normal and abnormal obese adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:1533-9.
303. Sesti G, Folli F, Perego L, Hribal ML, Pontiroli AE. Effects of weight loss in metabolically healthy obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *PLoS One.* 2011;6:e17737.
304. Jiménez A, Perea V, Corcelles R, Moizé V, Lacy A, Vidal J. Metabolic effects of bariatric surgery in insulin-sensitive morbidly obese subjects. *Obes*

- Surg. 2013;23:494-500.
305. Kantartzis K, Machann J, Schick F, Rittig K, Machicao F, Fritsche A, et al. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malignant obesity. *Diabetologia*. 2011;54:864-8.
306. Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, Kim JY, Jang Y, Lee JH. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:1529-34.
307. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*. 2008;51:1752-4.
308. Gilardini L, Vallone L, Cottafava R, Redaelli G, Croci M, Conti A, et al. Insulin sensitivity deteriorates after short-term lifestyle intervention in the insulin sensitive phenotype of obesity. *Obes Facts*. 2012;5:68-76.
309. Pasarica M, Tchoukalova YD, Heilbronn LK, Fang X, Albu JB, Kelley DE, et al.; Look AHEAD Adipose Research Group. Differential effect of weight loss on adipocyte size subfractions in patients with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:1976-8.
310. Lee S, Kuk JL, Katzmarzyk PT, Blair SN, Church TS, Ross R. Cardiorespiratory fitness attenuates metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men. *Diabetes Care*. 2005;28:895-901.
311. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS Jr, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA*. 1996;276:205-10.

312. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation*. 2005;112:505-12.
313. Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*. 1995;273:1093-8.
314. Lee DC, Sui X, Church TS, Lee IM, Blair SN. Associations of cardiorespiratory fitness and obesity with risks of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*. 2009;32:257-62.
315. Wong SL, Katzmarzyk P, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Cardiorespiratory fitness is associated with lower abdominal fat independent of body mass index. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:286-91.
316. Arsenault BJ, Côté M, Cartier A, Lemieux I, Després JP, Ross R, et al. Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure. *Atherosclerosis*. 2009;207:530-3.
317. Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Arch Intern Med*. 2004;164:1092-7.
318. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;133:92-103.

319. Cameron AJ, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *End Met Clin N Am*. 2004;33:351-75.
320. www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB11454/smok-eng-2013-rep.pdf
321. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
322. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
323. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
324. Jansen-Chaparro S, Mancera J, Cuende JI, Villalobos A, Baca AJ, Lopez-Carmona MD, et al. Metabolic syndrome and vascular risk estimation in a Mediterranean non-diabetic population without cardiovascular disease. *Eur J Intern Med*. 2012;23:558-63.
325. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
326. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh - Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care*. 2013;36:2294-300.
327. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome

- Evaluation (WISE) study. *Circulation*. 2004;109:706-13.
328. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:286-94.
329. Phillips CM, Tierney AC, Perez-Martinez P, Defoort C, Blaak EE, Gjelstad IM, et al. Obesity and body fat classification in the metabolic syndrome: impact on cardiometabolic risk metabotype. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:E154-61.
330. Cornier MA, Després JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al.; American Heart Association Obesity Committee of the Council on Nutrition; Physical Activity and Metabolism; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Stroke Council. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124:1996-2019.
331. Millan J, Mantilla T, Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, et al.; Sección de Obesidad de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y grupo de estudio DORICA (Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular). Parámetros antropométricos asociados al riesgo cardiovascular en España. Estudio DORICA. *Clin Invest Arterioscl*. 2007;19:61-9.
332. Gomez-Huelgas R, Bernal-López MR, Villalobos A, Mancera-Romero J, Baca-Osorio AJ, Jansen S, et al. Hypertriglyceridemic waist: an alternative to the metabolic syndrome? Results of the IMAP Study (multidisciplinary intervention in primary care). *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:292-9.

333. Iacobellis G, Ribaudó MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Small, dense low-density lipoprotein and C-reactive protein in obese subjects with and without other criteria for the metabolic syndrome. *J Clin Lipidol.* 2007;1:599-604.
334. Marchesini G, Melchionda N, Apolone G, Cuzzolaro M, Mannucci E, Corica F, et al.; QUOVADIS Study Group. The metabolic syndrome in treatment-seeking obese persons. *Metabolism.* 2004;53:435-40.
335. Cree MG, Newcomer BR, Katsanos CS, Sheffield-Moore M, Chinkes D, Aarsland A, et al. Intramuscular and liver triglycerides are increased in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3864-71.
336. Michikawa Y, Mazzucchelli F, Bresolin N, Scarlato G, Attardi G. Aging-dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication. *Science.* 1999;286:774-9.
337. Roubenoff R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. *Obes Res.* 2004;12:887-8.
338. Votruba SB, Jensen MD. Sex-specific differences in leg fat uptake are revealed with a high-fat meal. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291:E1115-23.
339. Ramsay SE, Whincup PH, Morris R, Lennon L, Wannamethee SG. Is socioeconomic position related to the prevalence of metabolic syndrome?: influence of social class across the life course in a population-based study of older men. *Diabetes Care.* 2008;31:2380-2.
340. Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalence of the metabolic syndrome in the population of Canary Islands, Spain. *Med Clin (Barc).* 2003;120:172-4.

341. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, Vicente D, Rodríguez-Artalejo F. Life socioeconomic circumstances, physical inactivity and obesity influences on metabolic syndrome. *Rev Esp Salud Publica*. 2007;81:25-31.
342. Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U. Smoking induces insulin resistance-a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med*. 1993;233:327-32.
343. D'Adamo E, Cali AM, Weiss R, Santoro N, Pierpont B, Northrup V, et al. Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care*. 2010;33:1817-22.
344. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab*. 2004;30:569-72.
345. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359:1811-21.
346. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation*. 2007;115:2526-32.
347. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res*. 2005;13:1116-22.
348. Gomez-Huelgas R, Narankiewicz D, Villalobos A, Wärnberg J, Mancera-Romero J, Cuesta AL, et al. Prevalence of metabolically discordant phenotypes in a mediterranean population-The IMAP study. *Endocr Pract*. 2013;19:758-68.

349. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23:57-63.
350. Maachi M, Piéroni L, Bruckert E, Jardel C, Fellahi S, Hainque B, et al. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNFalpha, leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:993-7.
351. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
352. Perseghin G. Is a nutritional therapeutic approach unsuitable for metabolically healthy but obese women? *Diabetologia*. 2008;51:1567-9.
353. McLaughlin T, Abbasi F, Kim HS, Lamendola C, Schaaf P, Reaven G. Relationship between insulin resistance, weight loss, and coronary heart disease risk in healthy, obese women. *Metabolism*. 2001;50:795-800.
354. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003;26:3230-6.
355. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.

	Metabólicamente sanos				Metabólicamente anormales		
	Total	MHNW	MHOW	MHO	MANW	MAOW	MAO
N (%)	2.233 (100)	643 (28,8%)	437 (19,6%)	145 (6,5%)	198 (8,8%)	435 (19,5%)	375 (16,8%)
Edad (años)	43,9 ± 15,6	34,7 ± 10,8	40,3 ± 13,6	46,3 ± 15,8	43,6 ± 16,1 *	51,5 ± 15,0 *	54,4 ± 14,3 *
Sexo (Hombre / Mujer) (%)	50,2 / 49,8	34,5 / 65,5 *	57,2 / 42,8 **	40 / 60 +	59,1 / 40,9 *	64,8 / 35,2	50,9 / 49,1 *
Perímetro de cintura (cm)	90,6 ± 13,5	78,3 ± 7,5	83,4 ± 8,3	102,8 ± 9,8	84,7 ± 8,5 *	94,3 ± 8,8 *	107,1 ± 10,7 *
Peso (kg)	74,0 ± 15,1	61,4 ± 8,4	75,8 ± 10,1	89,4 ± 13,5	64,4 ± 8,5 **	75,4 ± 10,3	91,2 ± 13,2
IMC (kg/m ²)	27,1 ± 5,1	22,3 ± 1,8	27,1 ± 1,4	33,7 ± 3,9	23,0 ± 1,6 *	27,4 ± 1,4	34,4 ± 4,0 +
Presión arterial sistólica / diastólica (mmHg)	125,7 ± 16,2 / 74,6 ± 10,3	116,0 ± 12,9 / 69,3 ± 8,8	122,0 ± 14,2 / 73,5 ± 9,8	127,3 ± 16,5 / 76,3 ± 9,4	128,1 ± 13,4 */ 74,0 ± 8,8 *	134,0 ± 14,7 */ 78,6 ± 10,0 *	135,1 ± 15,4 */ 79,6 ± 9,8 **
Nivel educativo medio-alto/bajo (%)	42,3 / 57,7	61,1 / 38,9	46,5 / 53,5	31,7 / 68,3	44,4 / 55,6 *	28,7 / 71,3 *	23,7 / 76,3 *
Sedentarismo (%)	76,5	77,8	72,1	82,1	70,7 *	76,6	80,5 *
Tabaquismo (%)	27,6	29,4	24,3	25,5	36,9 *	32,0 +	19,2 *
Glucemia (mg/dL)	93,7 ± 26,1	84,3 ± 7,7	85,9 ± 8,6	88,0 ± 7,3	97,1 ± 33,7 *	104,9 ± 36,5 *	106,1 ± 29,3 *
HbA1c (%)	5,7 ± 0,8	5,3 ± 0,3	5,4 ± 0,3	5,4 ± 0,4	6,0 ± 1,1 *	6,0 ± 1,1 *	6,1 ± 0,8 *
Creatinina (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2 **	0,9 ± 0,3 +	0,8 ± 0,2 *
Ácido úrico (mg/dL)	4,7 ± 1,4	4,0 ± 1,0	4,7 ± 1,3	4,9 ± 1,2	4,5 ± 1,2 *	5,0 ± 1,5 **	5,5 ± 1,5 *
Colesterol total (mg/dL)	199,7 ± 40,7	188,6 ± 36,9	194,2 ± 39,1	202,5 ± 39,6	199,8 ± 42,5 **	211,5 ± 42,6 *	210,5 ± 39,4
LDL colesterol (mg/dL)	124,9 ± 34,5	112,1 ± 31,5	121,0 ± 34,2	125,4 ± 34,3	131,0 ± 34,5 *	137,0 ± 34,0 *	133,7 ± 32,2
HDL colesterol (mg/dL)	53,3 ± 13,6	59,9 ± 12,5	55,7 ± 11,2	56,7 ± 12,1	47,4 ± 12,9 *	47,9 ± 13,5 *	47,3 ± 12,9 *
Triglicéridos (mg/dL)	89 (62 – 132)	66 (48 – 92)	76 (57 – 102)	89 (69 – 120)	107 (76 – 160) *	122 (84 – 178) *	133 (91 – 187) *
GOT (U/L)	23,6 ± 13,0	23,2 ± 13,2	23,6 ± 13,7	25,2 ± 16,1	24,2 ± 12,7	24,1 ± 12,7	22,5 ± 10,6
GPT (U/L)	41,3 ± 17,2	41,3 ± 16,9	40,8 ± 17,4	41,7 ± 15,6	39,7 ± 14,7	42,9 ± 18,0	40,4 ± 18,2
GGT (U/L)	33,6 ± 29,4	34,7 ± 39,4	32,7 ± 22,0	33,3 ± 24,0	30,7 ± 21,2	35,1 ± 26,2	32,8 ± 25,6
Microalbuminuria (%)	6,4	5,6	6,9	4,6	7,7 **	5,0	8,6 *
Antecedentes de Diabetes mellitus tipo 2 (%)	5,6	0	0	0	7,6	10,1	17,6
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	9,0	0	0	0	11,1	19,1	25,3
Enfermedad Cardiovascular (%)	4,9	1,2	1,6	4,1	4,0	8,5 *	11,7 *
SCORE	1,0 ± 1,6	0,7 ± 1,4	1,0 ± 1,9	0,9 ± 1,3	1,0 ± 1,7	0,9 ± 1,6	1,0 ± 1,7
REGICOR	2,3 ± 2,6	2,0 ± 2,5	2,4 ± 2,9	2,6 ± 2,7	2,5 ± 2,8	2,4 ± 2,5	2,1 ± 2,7
Índice de Hígado Graso (FLI)	41,1 ± 28,6	13,5 ± 10,0	34,6 ± 16,9	70,4 ± 17,2	25,9 ± 15,7 *	51,5 ± 19,5 *	80,3 ± 15,2 *
Tratamiento antihipertensivo	15,8	1,1	8,0	15,9	15,2 *	23,7 *	41,3 *
Tratamiento hipolipemiente	8,7	1,6	4,1	7,6	8,1	14,0 *	21,1 *
Tratamiento antiagregante	4,9	0,3	0,9	2,8	5,6 +	8,7 *	13,6 *

Tabla 3. Características epidemiológicas, clínicas y analíticas de la población estudiada.

*p<0,001; **p<0,01; + p<0,05 sujetos metabólicamente anormales vs metabólicamente sanos en los grupos de IMC

*p<0,001; **p<0,01; + p<0,05 para la relación hombres/mujeres en los fenotipos metabólicamente sanos

PREVALENCE OF METABOLICALLY DISCORDANT PHENOTYPES IN A MEDITERRANEAN POPULATION – THE IMAP STUDY

Ricardo Gomez-Huelgas, MD, PhD^{1,2}; Dariusz Narankiewicz, MD¹;
Aurora Villalobos, MD, PhD¹; Julia Wärnberg, PhD³; Jose Mancera-Romero, MD, PhD⁴;
Antonio L. Cuesta, MD, PhD⁵; Francisco J. Tinahones, MD, PhD^{2,6}; M. Rosa Bernal-Lopez, PhD^{2,7}

ABSTRACT

Objective: To study the prevalence and correlates of body size phenotypes in an adult Spanish population.

Methods: We undertook a cross-sectional analysis in a random sample of 2,270 individuals. We defined six body size phenotypes based on body mass index category (normal-weight, 18.5 to 24.9 kg/m²; overweight, 25 to 29.9 kg/m²; obese, ≥30.0 kg/m²) and the presence of ≤1 (metabolically healthy) or ≥2 (metabolically abnormal) cardiometabolic abnormalities: metabolically healthy normal-weight (MHNW), metabolically abnormal normal-weight (MANW), metabolically healthy overweight (MHOW), metabolically abnormal overweight (MAOW), metabolically healthy obese (MHO), and metabolically abnormal obese (MAO). We considered four cardiometabolic abnormalities: systolic and/or diastolic blood pressure ≥130/85 mm Hg, triglycerides ≥150 mg/dL, high-density-lipoprotein cholesterol levels <40/<50 mg/dL in men/women, and elevated glucose (fasting plasma glucose ≥100 mg/dL or previous diabetes).

Results: The prevalence of the MHO, MHOW, and MANW phenotypes was 2.2, 13.9, and 7.9%, respectively. Whereas 9.6% of obese and 32.6% of overweight individuals were metabolically healthy, 21.3% of the normal-weight subjects were metabolically abnormal. A multivariate regression model (adjusted for age, sex, and waist circumference) showed that age >40 years, male sex, and higher waist circumference were independently associated with the metabolically abnormal phenotype MANW, whereas younger age, female sex, and lower waist circumference were independently associated with the metabolically healthy phenotypes.

Conclusion: The prevalence of MHO in our population is low and is more common in women and younger people. In contrast, a high proportion of normal-weight individuals (mainly over 40 years of age) in our population show cardiometabolic abnormalities. (**Endocr Pract. 2013;19:758-768**)

Abbreviations:

BMI = body mass index; **FLI** = fatty liver index; **HDL-C** = high-density-lipoprotein cholesterol; **LDL-C** = low-density-lipoprotein cholesterol; **MANW** = metabolically abnormal, normal weight; **MAO** = metabolically abnormal, obese; **MAOW** = metabolically abnormal, overweight; **MHNW** = metabolically healthy, normal weight; **MHO** = metabolically healthy, obese; **MHOW** = metabolically healthy, overweight; **MS** = metabolic syndrome; **SCORE** = Systematic COronary Risk Evaluation; **WC** = waist circumference

Submitted for publication October 30, 2012

Accepted for publication April 1, 2013

From the ¹Internal Medicine Department, Carlos Haya Hospital, Malaga, Spain, ²CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CB06/003), Malaga, Spain, ³Preventive Medicine Department, Malaga University, Malaga, Spain, ⁴Health Center “Ciudad Jardin,” Malaga, Spain, ⁵Research Laboratory, Internal Medicine Department, Carlos Haya Hospital, Malaga, Spain, ⁶Endocrinology and Nutrition Department, Virgen de la Victoria Hospital, Malaga, Spain, and the ⁷Biomedical Research Laboratory, Endocrinology and Nutrition Department, Virgen de la Victoria Hospital, Malaga, Spain.

Address correspondence to Dr. M. Rosa Bernal-Lopez, Biomedical Research Laboratory (CiberObn), Virgen de la Victoria Hospital, Campus de Teatinos s/n. 29010 Malaga, Spain. E-mail: robelopajju@yahoo.es.

Published as a Rapid Electronic Article in Press at <http://www.endocrinepractice.org> on June 11, 2013. DOI:10.4158/EP12355.OR

To purchase reprints of this article, please visit: www.aace.com/reprints.

Copyright © 2013 AACE.

INTRODUCTION

Recent studies have suggested that cardiometabolic risk may vary greatly among individuals with a similar body mass index (BMI), depending on their metabolic profile. A subset of obese individuals, denominated “metabolically healthy, obese” (MHO), despite having excessive body fatness, display a favorable metabolic profile

This material is protected by US copyright law. To purchase commercial reprints of this article, visit www.aace.com/reprints. For permission to reuse material, please access www.copyright.com or contact the Copyright Clearance Center, Inc. (CCC).

characterized by high levels of insulin sensitivity, lower visceral adipose tissue content, less liver fat, normal blood pressure, and favorable lipid, inflammatory, hormonal, and immune profiles (1). Individuals with the MHO phenotype do not appear to be at a significantly increased risk for cardiovascular disease or type 2 diabetes (2-5), although the apparent lower cardiovascular and overall mortality risks have been questioned in some recent longitudinal studies (6-8). On the other hand, some normal-weight subjects, referred to as “metabolically abnormal, normal weight” (MANW) (9), have obesity-related comorbidities, including insulin resistance, increased levels of central adiposity, atherogenic dyslipidemia and hypertension, as well as an increased risk for diabetes or cardiovascular disease (3,4,10).

Although currently there is great interest in investigating the subset of body size phenotypes, the clinical implications of these phenotypes are still under discussion, especially as they relate to prioritizing interventions. Moreover, only a few studies (with conflicting results) have analyzed the prevalence and characteristics of body size metabolic phenotypes in the general adult population (4,7,11-13), and they have not been examined in the Spanish population.

The aims of the present study were: (1) to determine the prevalence of subsets of body size metabolic phenotypes (normal-weight with and without cardiometabolic abnormalities, overweight with and without cardiometabolic abnormalities, and obese with and without cardiometabolic abnormalities) among a representative sample of the Spanish adult population, and (2) to examine the demographic and behavioral correlates of such phenotypes.

METHODS

We undertook a cross-sectional, analytical, epidemiologic study. The patients comprised a representative random sample of the adult population aged 18 to 80 years assigned to a health center in the Malaga District (N = 29,818) (Malaga, Spain). For sample size calculation, the prevalence rate of the metabolic syndrome (MS) (~20%) was used. Our sample size was calculated to have >80% power with a confidence level of 95% ($\alpha = 0.05$) and losses of 15%. Accordingly, the minimum sample size required was 2,167 subjects, stratified by sex and age, extracted by simple random sampling of the complete health card listing provided by the Andalusian Health Service (covering 98% of the population). The methodology of the Multidisciplinary Intervention in Primary Care (IMAP) Study was recently published (14,15).

Recruitment was carried out between January and June 2007. The inclusion criteria were age between 18 and 80 years, assignment to the health center, mobility, and provision of written informed consent. Subjects were excluded if they had serious disorders, were terminally ill

or immobilized, pregnant, hospitalized at the time of the study, or suffered from severe psychiatric disorders, alcoholism, or drug addiction.

After obtaining written informed consent, the subjects underwent a clinical interview. Their education level was classified as low if they were illiterate, had no formal studies, or had only primary studies. Subjects were considered to lead a sedentary lifestyle if the most they did was walk at a moderate pace for no more than 150 minutes weekly in their leisure time. Measurements of weight, height, waist circumference (WC) and blood pressure were carried out by healthcare workers. Blood and urine were analyzed after a 12-hour fast. Based on their BMI, the participants were classified as normal-weight (BMI of 18.5 to 24.9 kg/m²), overweight (BMI of 25.0 to 29.9 kg/m²), or obese (BMI ≥ 30.0 kg/m²). Obesity was classified as grade 1, 2, 3, or 4 based on whether the BMI value was ≥ 30 to <35 , ≥ 35 to <40 , ≥ 40 to <50 , and ≥ 50 kg/m², respectively. Subjects who were underweight (BMI <18.5 kg/m²) were excluded. For the present analyses, we considered the metabolically abnormal phenotype to be the presence of ≥ 2 of the following cardiometabolic abnormalities (16): (1) elevated blood pressure (systolic ≥ 130 and/or diastolic ≥ 85 mmHg [or antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension]), (2) elevated triglycerides (≥ 150 mg/dL [or treatment with fibrates, nicotinic acid, or ω -3 fatty acids]), (3) decreased high-density-lipoprotein cholesterol (HDL-C) (<40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women [or treatment with fibrates or nicotinic acid]), or (4) elevated glucose levels (fasting plasma glucose ≥ 100 mg/dL [or previous diagnosis of diabetes or treatment with antidiabetic drugs]).

Metabolic syndrome (MS) was defined according to harmonized criteria proposed by the International Diabetes Federation and the American Heart Association as being present when a subject had three of the following criteria: waist circumference ≥ 94 cm for men and ≥ 80 cm for women and/or a sufficient number of the cardiometabolic abnormalities described above (16).

The following six body size phenotypes were defined based on the combined consideration of BMI category (normal-weight, overweight, and obese) and the presence of ≤ 1 (metabolically healthy) or ≥ 2 (metabolically abnormal) cardiometabolic abnormalities: metabolically healthy, normal weight (MHNW), metabolically abnormal, normal weight (MANW), metabolically healthy, overweight (MHOW), metabolically abnormal, overweight (MAOW), metabolically healthy, obese (MHO), and metabolically abnormal, obese (MAO).

Finally, we analyzed the relationship between body size phenotype and values for the Framingham (17) and Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) cardiovascular risk equations (18), as well as the fatty liver index (FLI) (19).

Statistical Analysis

Quantitative variables are expressed as the mean and SD and the qualitative variables as percentages. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare quantitative variables, whereas the chi-square and Mantel-Haenszel tests were used for comparing qualitative variables. In order to determine the factors associated independently with the prevalence of each body size phenotype, stepwise multivariate logistic regression techniques were applied using body size phenotypes as the dependent variables, controlling for the confounding effects of other variables and evaluating the interaction between sex, age, and WC. The analyses were performed with SPSS software, version 17.0.

RESULTS

A total of 27 subjects (1.6%) with a BMI <18.5 kg/m² were excluded. Thus, the final sample comprised 2,233 subjects, whose epidemiologic and metabolic phenotypes according to body size are summarized in Table 1.

The proportion of subjects who were normal-weight, overweight, or obese was 37, 38.4, and 22.9%, respectively. The population prevalence of MHO, MHOW, and MANW subjects was 2.2, 13.9, and 7.9%, respectively (Fig. 1). A total of 9.6% of the obese subjects were MHO, 32.6% of the overweight subjects were MHOW, and 21.3% of the normal-weight subjects were MANW.

Distributing the population according to the categories of body weight showed that the prevalence of metabolic abnormalities increased with BMI in both men and women (Fig. 2). A total of 24.6% of men and 19.1% of women with a normal BMI had a MANW phenotype. Although more than one-third of the overweight subjects were MHOW, only 7.2% of obese men and 11.8% of obese women were MHO. Among the subjects with a MHO phenotype, 82, 12, 4, and 2% were classified as obesity grade 1, 2, 3, and 4, respectively.

The prevalence of the metabolically abnormal phenotype increased with age (Fig. 3 A and B). In subjects with a normal BMI, the prevalence of the MANW phenotype was <30% in individuals <40 years of age, 54.3% in subjects between the ages of 60 and 69 years, and 63.3% in subjects aged 70 to 80 years. Although 70.9% of overweight persons <40 years of age showed a MHOW phenotype, this percentage decreased to 34.3% in persons aged 60 to 69 years and 26.7% in those aged 70 to 80 years. Although in absolute terms the MHO phenotype showed no clear age gradient (Fig. 3 A), the rate of obesity combined with metabolic abnormalities increased with age (Fig. 3 B). The prevalence of MHOW and MHO in people <30 years of age was 62 and 27.9%, respectively, and in subjects over 70 years of age, the prevalence was 9.9 and 3.8%, respectively. Combinations of the more common metabolic

disorders in all body-size groups were high triglycerides/low HDL-C and high blood pressure/hyperglycemia.

Among normal-weight individuals, the MANW phenotype was more prevalent in males, older subjects, persons with higher BMI and WC, smokers, and those with low educational attainment (Table 1). Moreover, compared with MHNW subjects, those who were MANW showed higher levels of hemoglobin A1c (HbA1c), uric acid, total cholesterol, and low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-C). In a multivariate regression model (adjusted for age, sex, and WC), age >40 years, male sex, low educational level, and WC were found to be independently associated with the MANW phenotype (Table 2).

Among overweight and obese subjects, the metabolically healthy phenotype was more likely to be expressed in young people, females, and those with less abdominal obesity (Table 1). In contrast, compared with the metabolically abnormal phenotypes, BMI was lower in those with the MHOW phenotype but not in those with the MHO phenotype. Moreover, the MHOW and MHO phenotypes were less prevalent in subjects with a low educational level, those with a sedentary lifestyle, and in smokers. Subjects with the MHOW and MHO phenotypes had lower levels of HbA1c, total cholesterol, LDL-C, and (only in MHO subjects) uric acid (Table 1). In a multivariate regression model (adjusted for age, sex, and WC), younger age, female sex, and lower WC were independently associated with the metabolically healthy phenotypes, whereas non-smoking and leisure time physical activity were no longer significantly associated (Table 2).

All the metabolically abnormal phenotypes had a higher FLI than the corresponding healthy phenotypes. Finally, no differences were found with respect to the Framingham and SCORE equation values between the abnormal and healthy phenotypes (Table 1).

We performed sensitivity analyses using more- and less-strict criteria for a metabolically healthy phenotype. Overall, only 0.2% of obese subjects and 6% of obese or overweight individuals had zero cardiometabolic abnormalities. On the other hand, 54.8% of normal-weight subjects had ≥1 cardiometabolic abnormality. The multivariate analysis found similar correlates to those described above. When abdominal obesity (≥94 cm in men, ≥88 cm in women) was used instead of BMI, 46.8% of subjects without abdominal obesity expressed the metabolically abnormal phenotype (≥2 cardiometabolic abnormalities), and 36.1% of individuals with abdominal obesity expressed the metabolically healthy phenotype (≤1 cardiometabolic abnormality).

Finally, when MS criteria were used, 19.6% of the normal-weight individuals were MANW, 38.0% of the overweight individuals were MHOW, and 9.8% of the obese individuals were MHO.

Table 1
Metabolic and Epidemiologic Population Characteristics, According to Body Size Phenotype

	Overall	Metabolically Healthy					Metabolically Abnormal				
		MHNW	MHOW	MHO	MANW	MAOW	MHNW	MHOW	MHO	MANW	MAOW
n (%)	2,233 (100)	662 (29.6)	316 (14.2)	50 (2.2)	179 (8.0) ^a	556 (24.9) ^b					470 (21.1) ^c
Age (years)	43.90 ± 15.61	34.27 ± 10.64	38.14 ± 12.35	42.38 ± 15.71	45.85 ± 15.67 ^a	50.32 ± 15.17 ^b					53.14 ± 14.74 ^c
Sex (Male/Female) (%)	1,120 (50.2)/1,113 (49.8)	255 (38.5)/407 (61.5)	202 (63.9)/114 (36.1)	18 (36.0)/32 (64.0)	83 (46.4)/96 (53.6) ^a	331 (59.5)/225 (40.5) ^b					231 (49.1)/239 (50.9) ^c
Waist circumference (cm)	90.58 ± 13.47	78.17 ± 7.41	86.91 ± 7.71	89.56 ± 10.29	85.66 ± 8.35 ^a	94.70 ± 8.20 ^b					106.55 ± 10.46 ^c
Weight (kg)	74.03 ± 15.09	61.63 ± 8.61	74.66 ± 9.36	89.56 ± 14.57	64.15 ± 7.96 ^a	76.11 ± 10.66 ^b					90.78 ± 13.15
BMI (kg/m ²)	27.06 ± 5.05	22.21 ± 1.76	26.74 ± 1.30	33.61 ± 4.99	23.36 ± 1.38 ^a	27.54 ± 1.37 ^b					34.27 ± 3.83
SBP/DBP (mm Hg)	126/74 ± 16/10	116/69 ± 13/9	120/72 ± 13/9	117/71 ± 10/7	129/75 ± 13/9 ^a	132/78 ± 15/10 ^b					135/80 ± 16/10 ^c
High/Low educational level (%)	944 (42.3)/1,289 (57.7)	417 (63.0)/245 (37.0)	161 (50.9)/155 (49.1)	19 (38.0)/31 (62.0)	65 (36.3)/114 (63.7) ^a	166 (29.9)/390 (70.1) ^b					116 (24.7)/354 (75.3) ^c
Sedentary lifestyle (%)	1,709 (76.5)	503 (76.0)	225 (71.2)	41 (82.0)	136 (76.0) ^a	424 (76.3) ^b					380 (80.9) ^c
Smoking (%)	616 (27.6)	203 (30.7)	83 (26.3)	9 (18.0)	59 (33.0) ^a	162 (29.1) ^b					100 (21.3) ^c
Glycemia (mg/dL)	93.65 ± 25.06	84.17 ± 7.89	86.08 ± 12.05	87.32 ± 7.55	98.98 ± 34.74 ^a	100.61 ± 32.86 ^b					102.51 ± 27.31 ^c
HbA1c (%)	5.65 ± 0.77	5.38 ± 0.34	5.45 ± 0.51	5.56 ± 0.36	5.84 ± 1.13 ^a	5.82 ± 0.98 ^b					5.91 ± 0.76 ^c
Creatinine (mg/dL)	0.79 ± 0.21	0.74 ± 0.17	0.83 ± 0.19	0.74 ± 0.24	0.78 ± 0.17 ^a	0.83 ± 0.25 ^b					0.81 ± 0.23 ^c
Uric acid (mg/dL)	4.68 ± 1.40	4.02 ± 1.05	4.74 ± 1.28	4.88 ± 1.27	4.47 ± 1.19 ^a	4.91 ± 1.50					5.36 ± 1.48 ^c
Total cholesterol (mg/dL)	199.71 ± 40.65	188.06 ± 35.87	191.15 ± 37.63	188.34 ± 33.74	202.73 ± 45.35 ^a	209.50 ± 42.58 ^b					210.37 ± 39.62 ^c
LDL cholesterol (mg/dL)	124.86 ± 34.46	112.56 ± 31.17	118.28 ± 33.57	114.30 ± 35.20	131.20 ± 36.13 ^a	135.13 ± 34.33 ^b					133.17 ± 32.26 ^c
HDL cholesterol (mg/dL)	53.30 ± 13.63	58.89 ± 12.94	56.23 ± 11.40	57.66 ± 12.15	49.87 ± 13.93 ^a	49.26 ± 13.15 ^b					49.07 ± 13.16 ^c
Triglycerides (mg/dL)	89.00 (62.00-132.00)	65.50 (48.00-93.00)	75.00 (56.00-97.00)	76.50 (59.00-98.00)	111.00 (76.00-163.00) ^a	109.00 (72.25-169.00) ^b					125.00 (87.00-174.25) ^c
GOT (U/L)	23.57 ± 12.97	23.26 ± 13.12	23.23 ± 12.61	24.20 ± 16.18	24.26 ± 12.96	24.21 ± 13.48					23.15 ± 11.97
GPT (U/L)	41.25 ± 17.18	41.01 ± 16.53	40.80 ± 16.10	40.58 ± 15.61	40.70 ± 15.72	42.41 ± 18.61					40.79 ± 17.74
GGT (U/L)	33.64 ± 29.36	34.45 ± 38.90	32.36 ± 21.54	35.22 ± 30.22	31.37 ± 21.73	34.80 ± 25.55					32.68 ± 24.58
CRP (mg/L)	4.22 ± 8.00	4.05 ± 11.66	3.61 ± 5.12	5.03 ± 6.54	3.96 ± 5.17	4.01 ± 6.51					5.14 ± 5.42
Microalbuminuria (%)	131 (5.9)	33 (5.4)	23 (7.7)	1 (2.2)	14 (8.7) ^a	25 (5.0)					35 (8.1) ^c
Type 2 diabetes mellitus (%)	125 (5.6)	1 (0.2)	3 (0.9)	1 (2.0)	14 (7.8) ^a	41 (7.4) ^b					65 (13.8) ^c
Cardiovascular disease (%)	94 (4.2)	4 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	8 (4.5)	37 (6.7) ^b					44 (9.4)
SCORE	0.91 ± 1.62	0.90 ± 1.66	1.06 ± 2.08	0.51 ± 0.87	0.69 ± 1.17	0.84 ± 1.49					1.02 ± 1.68
Framingham	9.42 ± 0.24	8.72 ± 10.57	9.73 ± 12.01	11.11 ± 11.15	9.10 ± 11.54	9.65 ± 11.05					9.50 ± 11.65
Fatty Liver Index	41.04 ± 0.61	27.73 ± 15.62	30.02 ± 14.49	64.24 ± 19.34	13.33 ± 9.74 ^a	50.47 ± 18.91 ^b					78.95 ± 15.39 ^c
Antihypertensive drugs	353 (15.8)	4 (0.6)	10 (3.2)	2 (4.0)	33 (18.4) ^a	128 (23.0) ^b					176 (37.4) ^c
Lipid-lowering agents	195 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (14.5)	79 (14.2)					90 (19.1)
Anti-aggregants	110 (4.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (2.0)	12 (6.7) ^a	42 (7.6)					54 (11.5) ^c

Abbreviations: BMI = body mass index; CRP = C-reactive protein; DBP = diastolic blood pressure; GOT = gamma-glutamyl transferase; GPT = glutamate-oxaloacetate transaminase; GGT = glutamate-pyruvate transaminase; HbA1c = hemoglobin A1c; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; MANW = metabolically abnormal, normal weight; MAOW = metabolically abnormal, obese; SBP = systolic blood pressure; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

^a *P* < .01 versus MHNW.

^b *P* < .01 versus MHOW.

^c *P* < .01 versus MHO.

DISCUSSION

Our data show that, in absolute terms, the prevalence of both the MANW and MHO phenotypes is low (7.9% and 2.2%, respectively) in our population. Although more than one-fifth of normal-weight Spanish adults expressed

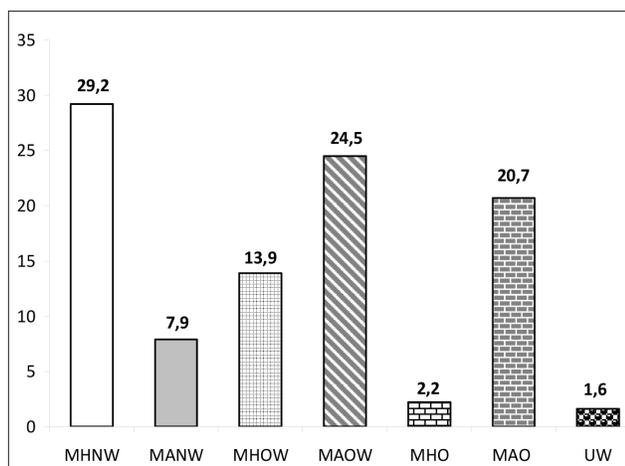


Fig. 1. Prevalence of body size phenotypes. MHNW: metabolically healthy, normal weight; MANW: metabolically obese, normal weight; MHOW: metabolically healthy, overweight; MAOW: metabolically abnormal, overweight; MHO: metabolically healthy, obese; MAO: metabolically abnormal, obese. UW: underweight.

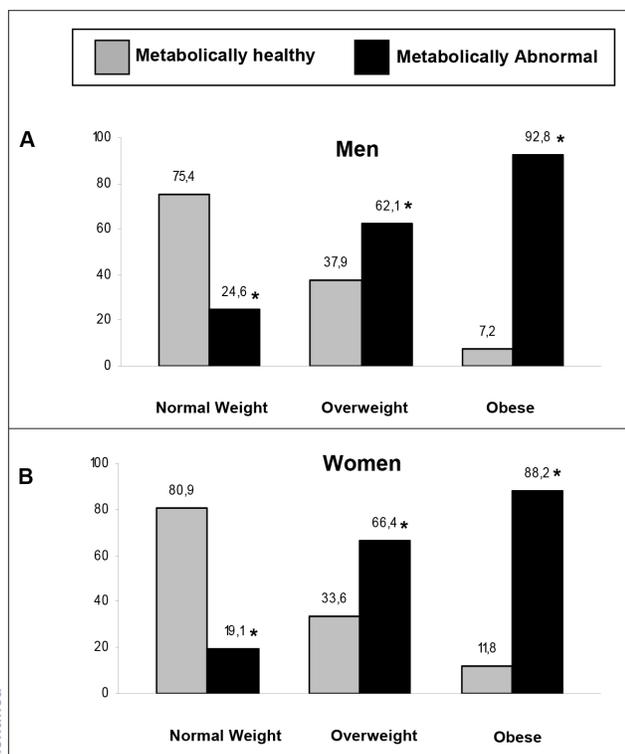


Fig. 2. Prevalence of cardiometabolic abnormalities by body size and sex A, men; B, women. * $P < .001$ for proportion of metabolically abnormal versus normal weight.

cardiometabolic abnormalities, only 9.6% of obese people did not exhibit MS.

The prevalence of metabolic phenotypes depends mainly on the definition used (12) and the population studied. Many studies have involved clinic-based samples, which are not representative of the general population (2,20-24). Other studies, although performed in general populations, have included criteria of insulin resistance or inflammation in the definition of MHO (5,11), and therefore, the results of those studies cannot be compared with our results. There are few studies in general populations that use MS criteria to define the MHO phenotype (Table 3). Three large studies involving representative samples of the general populations of the United States (4,7) and Switzerland (12) reported MHO prevalence rates between 30 and 38.4% among obese subjects using the Adult Treatment Panel (ATP)-III criteria of MS. A recent report from Finland found a prevalence rate for MHO of 9.2% in men and 16.4% in women, according to harmonized MS criteria (13).

In contrast to the case with the MHO phenotype, the prevalence of the MANW phenotype varies widely, ranging from 3 to 28% depending on the criteria used and the population studied (4,11,13,22-26). Very few studies have analyzed the prevalence of the MANW phenotype in general populations (4,11,13,26), and just two studies (4,26) used MS criteria, showing a prevalence of 7.1% in the Caucasian adult population in the U.S. and 12.7% in the Korean adult population (Table 3).

Our prevalence of MHO could be even lower if we had added other criteria of systemic inflammation or insulin resistance for the diagnosis of metabolically healthy phenotypes (4-7,11-13,27) because some obese people without MS could have parameters indicative of inflammation or insulin resistance. For instance, the prevalence of MHO in the U.S. population reported by the Third National Health and Nutrition Examination Survey was 38.4% with criteria ATP-III for MS, but only 6% of obese subjects were free of both MS features and insulin resistance (7).

Age is closely related with the prevalence of metabolic abnormalities (28). In our study, the prevalence of metabolically abnormal phenotypes increased with age, a common finding with other studies as well (4,11-13,26). Our population had a lower mean age (43.9 years) than that reported by other population-based studies conducted in U.S. (53.6 years) (4), Switzerland (53.3 years) (12), and Finland (55.8 years) (13), which used MS criteria to define MHO phenotypes. Even though our population was younger, we found a lower prevalence of MHO.

We cannot find any valid explanation for the low prevalence of the MHO phenotype found in our population compared with the prevalences reported by other based-population studies. Our population was Caucasian, and the MHO phenotype may be more prevalent in non-Hispanic blacks (11); however, the prevalence of MHO in our study

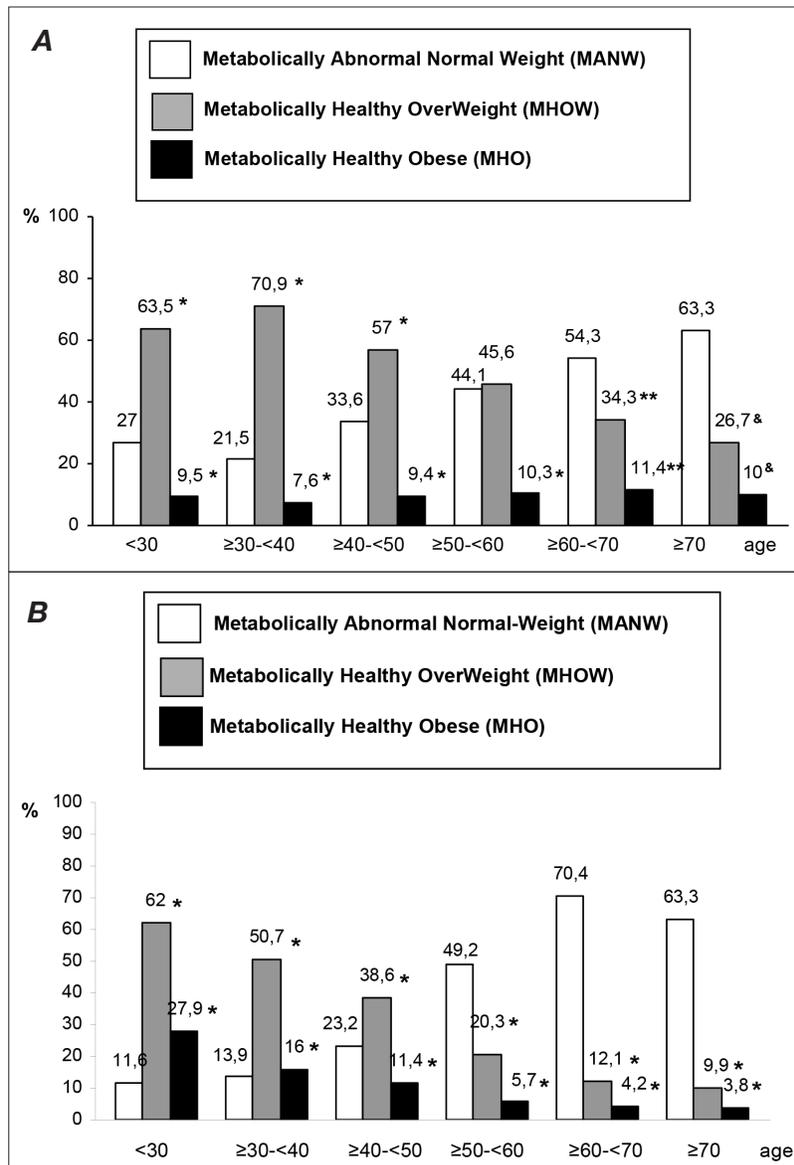


Fig. 3. A. Relative prevalence of cardiometabolic abnormalities by body size and age group. * $P < .001$ versus other groups within the same age group. ** $P = .008$ versus other groups within the same age group. & $P = .001$ versus other groups within the same age group. B. Relative prevalence in each group by body size and age group. * $P < .001$ versus other groups within the same age group.

was lower than that reported by other studies of Caucasian populations (12,13). On the other hand, the prevalence of MHO is lower in the majority of studies that have used BMI instead of WC to define obesity (4,11,12,23), probably because the prevalence of abdominal obesity is higher than BMI-defined obesity in the general population. Again, we found fewer MHO subjects than other population-based studies using BMI-defined obesity (4-6,11-13,26). A potential argument is that the high burden of cardiovascular risk factors existing in our population (15) may condition lower prevalence rates of subjects with metabolically normal phenotypes.

In our Mediterranean population, the demographic and behavioral factors associated with the MHO phenotype (female sex, younger age, smaller WC) and MANW phenotype (male sex, high WC, older age) are similar to those described in U.S. (11), European (12,13), and Asiatic populations (26). We did not find that refraining from smoking (11,26) and engaging in higher physical activity levels (11,12,26) prevent MS in obese people. The estimation of physical activity in our study may be inadequate, as we did not use a validated questionnaire or include information about job-related physical activity. Also, no record was made of dietary habits or alcohol consumption,

Table 2
Unadjusted and Multivariate-adjusted Prevalence Ratios of the Metabolically Abnormal Phenotypes Adjusted for Age, Sex, and Waist Circumference

	MANW vs. MHNW			MAOW vs. MHOW			MAOW vs. MHO		
	Unadjusted		Multivariate Adjusted	Unadjusted		Multivariate Adjusted	Unadjusted		Multivariate Adjusted
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	P value
Age in years									
<30	1.0 (Reference)		1.0 (Reference)		1.0 (Reference)		1.0 (Reference)		1.0 (Reference)
30-39	1.23 (0.74-2.04)	.43	1.23 (0.69-2.19)	.49	0.63 (0.40-0.98)	.04	0.82 (0.49-1.37)	.45	0.49 (0.20-1.22)
40-49	2.31 (1.41-3.78)	.001	1.87 (1.06-3.30)	.03	0.38 (0.24-0.61)	<.001	0.59 (0.35-1.02)	.06	0.33 (0.14-0.82)
50-59	7.37 (3.98-13.65)	<.001	4.65 (2.14-10.10)	<.001	0.16 (0.09-0.26)	<.001	0.21 (0.11-0.39)	<.001	0.16 (0.06-0.43)
60-69	18.08 (7.35-44.50)	<.001	10.82 (3.73-31.45)	<.001	0.08 (0.04-0.170)	<.001	0.17 (0.08-0.37)	<.001	0.11 (0.03-0.37)
70-79	13.16 (5.77-30.00)	<.001	5.84 (2.19-15.56)	<.001	0.07 (0.03-0.151)	.007	0.16 (0.06-0.40)	<.001	0.10 (0.03-0.39)
Sex (F/M)	0.72 (0.51-1.01)	.06	0.27 (0.16-0.45)	<.001	0.83 (0.62-1.10)	.20	2.10 (1.43-3.08)	<.001	1.72 (0.94-3.15)
Low educational level (Y/N)	2.98 (2.12-4.21)	<.001	1.67 (1.07-2.62)	.02	0.41 (0.31-0.54)	<.001	0.77 (0.53-1.11)	.16	0.53 (0.29-0.98)
Sedentary lifestyle (Y/N)	1.00 (0.68-1.47)	1.00	0.90 (0.55-1.46)	.67	0.77 (0.56-1.05)	.10	0.97 (0.66-1.44)	.89	1.08 (0.51-2.30)
Smoking (Y/N)	1.11 (0.78-1.58)	.56	1.24 (0.79-1.97)	.35	0.87 (0.63-1.18)	.36	0.89 (0.61-1.31)	.56	0.81 (0.38-1.28)
Waist circumference	12.76 (8.59-18.95)	<.001	20.17 (11.88-34.26)	<.001	0.10 (0.07-0.14)	<.001	0.10 (0.07-0.14)	<.001	0.03 (0.01-0.16)

Abbreviations: CI = confidence interval; MANW = metabolically abnormal, normal weight; MAOW = metabolically abnormal, obese; MHNW = metabolically healthy, normal weight; MHO = metabolically healthy, obese; MHOW = metabolically healthy, overweight; OR = odds ratio.

Table 3
Prevalence and Criteria Used for the Definition of Metabolic Phenotypes in
Clinic and Population-based Studies

Study	Population	Diagnosis criteria	Prevalence (%)
St-Onge et al 2004 (25)	N = 7,602 ≥20 years (mean, 43.3 years) with BMI 18.5-24.9 kg/m ² USA (NHANES 1988-1994)	BMI 18.5-26.9 kg/m ² and MS - ATP-III	MANW: 3% for BMI 18.5-20.9; 6.5% for BMI 21-22.9; 10% for BMI 23-24.9 MAOW (BMI 25-26.9): 22.5% (data for white people)
Meigs et al 2006 (4)	N = 2,902 ≥20 years without diabetes or cardiovascular disease (mean age, 53.6 years) USA (Framingham Offspring Study)	BMI < or ≥25 kg/m ² and presence or absence of the MS - ATP-III or three lower quartiles of HOMA-IR	MANW: 7.1% (MS) / 7.7% (HOMA) MHO: 37% (MS) / 44.3% (HOMA)
Wildman et al 2008 (11)	N = 5,400 ≥20 years (mean, 45.0 years) USA (NHANES 1999-2004)	BMI <25 kg/m ² , 25-29.9 or ≥30 kg/m ² Metabolically healthy, 0 or 1 and metabolically abnormal, ≥2 cardiometabolic abnormalities of the following: MS - ATP-III criteria (except waist), hsCRP >0.1 mg/L, HOMA-IR >5.13	MANW: 23.5% MHOW: 51.3% MHO: 31.7%
Lee 2009 (26)	N = 5,276 ≥20 years (mean, 43.4 years) Korea	BMI < or ≥25 kg/m ² and presence or absence of MS - ATP-III adapted criteria (WC ≥90 cm in men, ≥85 cm in women)	MANW: 12.7% MHOW + MHO: 47.9%
Kuk and Ardern 2009 (7)	N = 6,011 18-65 years USA (NHANES III)	BMI ≥30 kg/m ² and ≤1 MS - ATP-III criteria (excluding waist) and/or HOMA-IR <2.5	MHO: 30.2% (IR) / 38.4% (MS) / 6% (IR and MS)
Velho et al 2010 (12)	N = 5,360 35-75 years (mean, 53.3 years) Switzerland	BMI ≥30 kg/m ² Different combinations of the following criteria: waist; BP; total C, HDL-C, LDL-C; triglycerides; FPG; HOMA-IR; hs-CRP; personal history of cardiovascular, respiratory or metabolic diseases.	MHO: 3.3-32.1% in men and 11.4-43.3% in women
Calori et al 2011 (5)	N = 2,011 mean age, 55 years Italy	BMI ≥30 kg/m ² and HOMA-IR <2.5	MHO: 11%
Pajunen et al 2011 (13)	N = 2,849 45-74 years (mean, 55.8 years) Finland	BMI <25 kg/m ² or ≥30 kg/m ² and MS criteria (Harmonization definition IDF-AHA)	MHO (men / women): 9.2% / 16.4% MANW (men / women): 20.4% / 23.8%

Abbreviations: AHA = American Heart Association; ATP-III = Adult Treatment Panel III; BMI = body mass index; BP = blood pressure; FPG = fasting plasma glucose; HDL-C = high-density-lipoprotein cholesterol; HOMA = homeostasis model assessment; HOMA-IR = HOMA insulin resistance; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; IDF = International Diabetes Federation; LDL-C = low-density-lipoprotein cholesterol; MANW = metabolically abnormal, normal weight; MAOW = metabolically abnormal, overweight; MHO = metabolically healthy, obese; MHOW = metabolically healthy, overweight; MS = metabolic syndrome; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; WC = waist circumference.

both of which can also affect the metabolic profile (29). Additionally, a low educational level was associated with the MANW phenotype. This finding could be explained by the well-known relationship between socioeconomic factors and the prevalence of MS (30).

The MHO phenotype is characterized by lower visceral adipose tissue content (20), less fat accumulation in the liver, and lower muscle fat infiltration (31), but there is no difference in subcutaneous adipose tissue between MHO and MAO individuals (20,23). Our study showed that individuals with metabolically healthy phenotypes, compared with metabolically abnormal phenotype individuals, have lower abdominal obesity, in agreement with other reports (11,12). Moreover, metabolically healthy phenotypes had a lower FLI, which is an estimate of liver fat content (32). Indeed, it has been shown that liver fat accumulation plays a central role in the occurrence of metabolic complications and the insulin-resistant state (9,10).

No differences were found between abnormal and healthy phenotypes in this study in terms of the estimates of cardiovascular risk determined by the Framingham and SCORE equations. This finding is not surprising because BMI and some MS criteria (triglycerides, fasting plasma glucose) are not included in these equations. Moreover, most nondiabetic people with MS have a low or intermediate risk, both in the U.S. (33) and Spain (34). Although we applied these risk scales to the whole population, they should not be implemented in younger or older adults or in patients with diabetes or cardiovascular disease (17,18), a factor which could limit the interpretation of these data. The prevalence of cardiovascular disease in both healthy and abnormal phenotypes was similar in our study (with the exception of MAOW). This finding can be largely explained by the relatively low number of cases of cardiovascular disease in our population and must be taken with caution given the observational design of our study; however, our result agrees with those of recent longitudinal studies that did not find lower cardiovascular morbidity and mortality in MHO individuals (6-8).

In our opinion, although the study of metabolic phenotypes may be an excellent model to aid in understanding of the pathogenesis of insulin resistance, given the low prevalence of the MHO phenotype in the population, its nonmalignant character, and doubts about its clinical importance, we do not believe it necessary to identify the particular obese population with a major cardiometabolic risk. Currently, intense debate surrounds the potential clinical implications of using these metabolic phenotypes to help prioritize obesity interventions. It has been reported that MHO individuals gain no metabolic benefit from weight loss (35) or exercise training (36); thus, they may need a less aggressive therapeutic approach as compared with obese individuals with metabolic abnormalities (37). However, evidence exists for the metabolic benefits of changes in lifestyle, not just in individuals who are overweight or

obese (38,39) but also in normal-weight persons with metabolic abnormalities (40). Indeed, this benefit even seems to extend to metabolically healthy obese persons (41,42). Moreover, individuals with metabolically healthy phenotypes are younger than those with the same BMI but with metabolic disorders, a fact confirmed by our study (where there was more than a decade difference in age between phenotypes with and without metabolic abnormalities) and other studies (4,11-13,26). Given that the duration of overweight and obesity is associated with the presence of metabolic alterations (43), MHO or MHOW individuals may transition to the MAO or MAOW phenotypes. Thus, weight loss in overweight or obese people without metabolic disturbances may offer some protection against the development of metabolic disorders.

Our study has a number of major strengths. This was a population-based study including an extensive and representative sample of adults across a broad age spectrum, with very few losses. Furthermore, to determine the body size phenotypes, we used the most easily applicable criteria in general clinical practice, which is useful from an epidemiologic perspective of public health. We decided to use a MS definition (16) in which WC was replaced with BMI because there are no specific cutoff points defined for the Spanish population. Moreover, BMI is considered the primary criterion for assessing body fatness in clinical practice because of its global acceptance and ease of calculation (44). Indeed, some authors have advocated that WC should not be used to define MHO because most obese subjects also have a large WC (45).

Despite its strengths, our study is not exempt from limitations. As this study was observational, we cannot establish any causal relationships, which would require prospective studies analyzing the association between metabolic phenotypes and development of diabetes and cardiovascular disease. The study population was exclusively Caucasian; therefore, our results cannot necessarily be extrapolated to other populations. Unlike other studies, we did not include data regarding insulin resistance, inflammation criteria, or hormone profiles, which therefore may have limited the detection of metabolic abnormalities. As stated above, our estimation of physical activity was limited and we had no information regarding dietary habits. Nor did we include information regarding the amount of visceral and subcutaneous adipose tissue, which may be relevant to defining and evaluating body size phenotypes.

CONCLUSION

In conclusion, the prevalence of overweight and obesity among Spanish adults who are metabolically healthy is notably lower than that previously reported for most other populations. In our setting, a high BMI is a good indicator of cardiometabolic abnormalities, so that preventive measures should be recommended universally in the obese

population. On the other hand, there is a high prevalence of metabolically obese individuals with the normal-weight phenotype in our population, especially in people over the age of 40 years. Given that individuals with a normal or slightly elevated BMI value have a relatively high prevalence of MS (25) and that BMI has a low sensitivity for capturing cardiometabolic risk in the elderly (46), assessment of metabolic risk in subjects with a normal BMI (especially those over the age of 40 years) should be recommended to identify individuals at increased risk for future development of type 2 diabetes or cardiovascular disease and who may benefit from interventions to reduce these risks. To harmonize the diagnostic criteria for body size phenotypes, further studies examining the effects of different definitions on the risk of diabetes and cardiovascular disease are needed.

ACKNOWLEDGMENT

CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición is an ISCIII Project. This work was supported by Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (grant no. 283/06).

DISCLOSURE

The authors have no multiplicity of interest to disclose. Dr. Ricardo Gomez-Huelgas contributed to the study conception and design, analysis and interpretation of data, drafting, reviewing, and critically revising the manuscript for important intellectual content and gave final approval of the version to be published. Dr. Dariusz Narankiewicz contributed to drafting, reviewing, and critically revising the manuscript for important intellectual content and gave final approval of the version to be published. Dr. Aurora Villalobos contributed to the acquisition and analysis of data. Dr. Julia Wärnberg contributed to the study conception and design and acquisition and analysis of data. Dr. Jose Mancera-Romero contributed to the study conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. Dr. Antonio L. Cuesta and Dr. Francisco J. Tinahones reviewed the article and critically revised it for important intellectual content. Dr. M. Rosa Bernal-Lopez reviewed the article and critically revised it for important intellectual content and gave final approval of the version to be published.

REFERENCES

1. **Primeau V, Coderre L, Karelis AD, et al.** Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:971-981.
2. **Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, et al.** Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's

Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation*. 2004;109:706-713.

3. **St-Pierre AC, Cantin B, Mauriège P, et al.** Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ*. 2005;172:1301-1305.
4. **Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al.** Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2906-2912.
5. **Calori G, Lattuada G, Piemonti L, et al.** Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care*. 2011;34:210-215.
6. **Flint AJ, Hu FB, Glynn RJ, et al.** Excess weight and the risk of incident coronary heart disease among men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:377-383.
7. **Kuk JL, Ardern CI.** Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care*. 2009;32:2297-2299.
8. **Arnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L.** Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 2010;121:230-236.
9. **Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S.** The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998;47:699-713.
10. **Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C.** Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1343-1350.
11. **Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al.** The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008;168:1617-1624.
12. **Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P.** Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:1043-1051.
13. **Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyövälti E, et al.** Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health*. 2011;11:754.
14. **Gomez-Huelgas R, Bernal-López MR, Villalobos A, et al.** Hypertriglyceridemic waist: an alternative to the metabolic syndrome? Results of the IMAF Study (multidisciplinary intervention in primary care). *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:292-299.
15. **Gomez-Huelgas R, Mancera-Romero J, Bernal-López MR, et al.** Prevalence of cardiovascular risk factors in an urban adult population from southern Spain. IMAF Study. *Int J Clin Pract*. 2011;65:35-40.
16. **Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al.** Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
17. **D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al.** General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-753.

18. **Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al.** Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
19. **Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al.** The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33.
20. **Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, et al.** What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1020-1025.
21. **Iacobellis G, Ribando MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F.** Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res.* 2005;13:1116-1122.
22. **Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al.** Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes.* 1998;47:1643-1649.
23. **Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, et al.** The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4145-4150.
24. **McLaughlin T, Allison G, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G.** Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metabolism.* 2004;53:495-499.
25. **St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB.** Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care.* 2004;27:2222-2228.
26. **Lee K.** Metabolically obese but normal weight (MONW) and metabolically healthy but obese (MHO) phenotypes in Koreans: characteristics and health behaviors. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2009;18:280-284.
27. **Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G.** Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest.* 1997;100:1166-1173.
28. **Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al.** Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med.* 2006;355:763-778.
29. **Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST.** Alcohol intake and insulin levels: the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:909-916.
30. **Ramsay SE, Whincup PH, Morris R, Lennon L, Wannamethee SG.** Is Socioeconomic Position Related to the Prevalence of Metabolic Syndrome? Influence of social class across the life course in a population-based study of older men. *Diabetes Care.* 2008;31:2380-2382.
31. **Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al.** Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008;168:1609-1616.
32. **Messier V, Karelis AD, Robillard ME, et al.** Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes. *Metabolism.* 2010;59:20-24.
33. **Hoang KC, Ghandehari H, Lopez VA, Barboza MG, Wong ND.** Global coronary heart disease risk assessment of individuals with the metabolic syndrome in the U.S. *Diabetes Care.* 2008;31:1405-1409.
34. **Jansen-Chaparro S, Mancera J, Cuende JI.** Metabolic syndrome and vascular risk estimation in a Mediterranean non-diabetic population without cardiovascular disease. *Eur J Intern Med.* 2012;23:558-563.
35. **Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R.** Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia.* 2008;51:1752-1754.
36. **Arsenault BJ, Côté M, Cartier A, et al.** 2009. Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure. *Atherosclerosis.* 2009;207:530-533.
37. **Perseghin G.** Is a nutritional therapeutic approach unsuitable for metabolically healthy but obese women? *Diabetologia.* 2008;51:1567-1569.
38. **Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, et al.** The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care.* 2003;26:3230-3236.
39. **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
40. **Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, Ross R, Blair SN.** Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care.* 2005;28:391-397.
41. **Janiszewski PM, Ross R.** Effects of weight loss among metabolically obese men and women. *Diabetes Care.* 2010;33:1957-1959.
42. **Sesti G, Folli F, Perego L, Hribal ML, Pontiroli AE.** Effects of weight loss in metabolically healthy obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *PLoS ONE.* 2011;6:e17737.
43. **Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R.** Duration of overweight and metabolic health risk in American men and women. *Ann Epidemiol.* 2004;14:585-591.
44. **Cornier MA, Després JP, Davis N, et al.** Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;124:1996-2019.
45. **Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, Primeau V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R.** Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring).* 2009;18:911-917.
46. **Roubenoff R.** Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. *Obes Res.* 2004;12:887-888.