

¿EXISTE EL OBESO METABÓLICAMENTE SANO?

Autores: José Luis Grier Borrás* y José Contreras Gilbert (**)

(*) Profesor Asociado de Medicina. Universidad de Sevilla.

(**) In memoriam, con mi mayor afecto a mi amigo y compañero por su gran interés y dedicación a la Medicina (q. e. p. d.)

INTRODUCCIÓN

La obesidad representa un importante problema de salud pública con grandes implicaciones en el gasto sanitario, se estima que el 35% de los varones y 40% de las mujeres tienen obesidad en EE UU. Diferentes proyecciones predicen que en el año 2030, alrededor de un billón de personas serán obesas, es decir, aproximadamente un 20% de la población mundial.

La obesidad está asociada con un mayor riesgo de desarrollar Síndrome Metabólico (SM), Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares (ECV), entre otras condiciones crónicas, conllevando también una probabilidad aumentada de muertes prematuras e incremento de la mortalidad general. La posibilidad de desarrollar este tipo de complicaciones está proporcionalmente relacionado con el grado de obesidad y de forma más específica con la acumulación troncular de la grasa (tipo androide) (**Figura 1**).

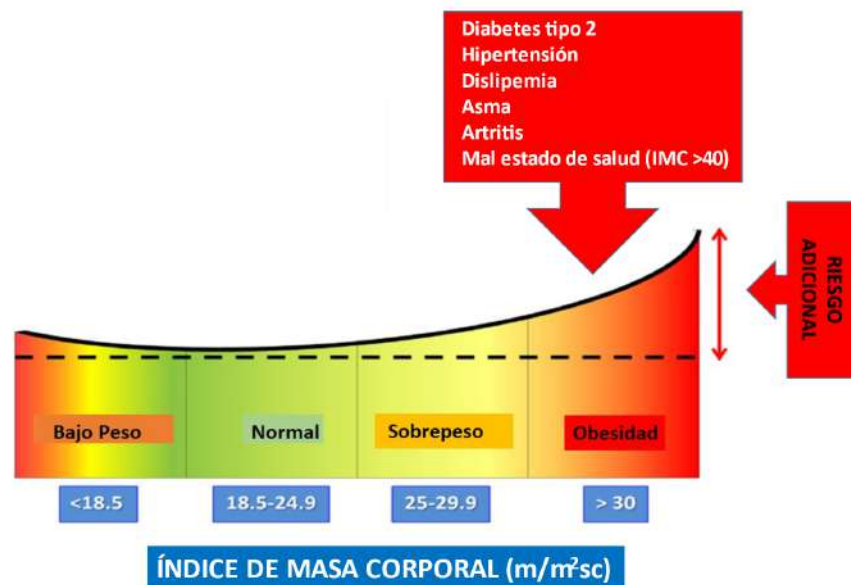


Figura 1. Relaciones entre el IMC y alteraciones de la salud

El término obesidad se ha definido de diferentes maneras. La Organización Mundial de la Salud define el sobrepeso y la obesidad como una acumulación excesiva de grasa que supone un riesgo para la salud. La Sociedad Española para el Estudio

de la Obesidad (SEEDO), la define como un aumento del porcentaje de la masa grasa (MG), superior al 25% en hombres y el 33% en mujeres. Por lo tanto, puede ser definida también como una expansión del tejido adiposo más que por un aumento de peso.

La Organización Mundial de la Salud y diferentes asociaciones para el estudio de la obesidad como la SEEDO clasifican la obesidad en función de un IMC (Índice de Masa Corporal) igual o superior a 30. Este índice se calcula con la siguiente fórmula: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{talla}^2(\text{m})$.

Hasta la fecha, el diagnóstico clínico de obesidad está muy restringido a la medición del IMC, incluso la simple medición de la circunferencia de la cintura rara vez se realiza en las consultas clínicas generales.

CONCEPTO Y DEFINICIÓN DE OBESIDAD METABÓLICAMENTE SANA

Varios estudios epidemiológicos identificaron un subconjunto de individuos con obesidad que presentaban un fenotipo metabólico favorable, caracterizado por sensibilidad a la insulina normal, ausencia de hipertensión y con perfiles favorables de inflamación, hormonas y lípidos. Este subgrupo de obesos ha sido denominado como **obesos metabólicamente sanos (OMS)**. Por tanto, estaríamos refiriéndonos a un fenotipo de obesidad sin o con escasa evidencia de disfunción cardio-metabólica. Se ha observado, más frecuentemente en individuos jóvenes, físicamente activos, con un mejor estado nutricional y bajos niveles de almacenamiento de grasa ectópica y visceral.

Existen más de 30 definiciones de OMS (además de tener un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), en base a los diferentes criterios clínicos utilizados, aunque algunos autores, incluso, cuestionan su existencia. Esta heterogeneidad representa una importante limitación para la interpretación de los estudios ya que aportan un amplio rango de asociaciones entre OMS, enfermedad cardiovascular, mortalidad y riesgo de enfermedades metabólicas.

Dada esta variabilidad, muchos autores y diversas sociedades científicas relacionadas con el estudio de la OMS, se hacen eco de la necesidad de llegar a un consenso en su definición para unificar criterios y, a partir de ahí, que los estudios que se realicen utilicen el mismo concepto para extraer adecuados resultados y conclusiones (al igual que se hizo con la definición de SM). La necesidad de armonizar la definición de OMS ha sido planteada por el proyecto BioShare-EU, proponiendo la utilización de 4 parámetros (basados en los criterios de SM) para caracterizar la OMS, definiéndola como una obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), sin ninguno de los componentes de SM y sin diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular (**Tabla 1**).

TABLA 1.- Propuesta de una definición armonizada en adultos de Obesidad Metabólicamente Sana (OMS) y Obesidad Metabólicamente Alterada (OMA).

Definición OMS: Persona obesa sin diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular (IMC ≥ 30 kg / m²) que, además, no tiene ninguno de los 4 criterios de SM (excluyendo la CC). (Circunferencia de la Cintura)

Definición de OMA: Una persona obesa (IMC ≥ 30 kg / m²) que, además, tiene de 1 a 4 de los criterios de SM indicados (CC excluido).

Criterios de Síndrome Metabólico utilizados en las definiciones de OMS y OMA

Triglicéridos altos o en tto. farmacológico para los triglicéridos elevados.	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol /l)
C-HDL (*) reducido o en tto. farmacológico para el HDL-C reducido.	<40 mg / dl (1,0 mmol /l) en hombres <50 mg / dl (1,3 mmol /l) en mujeres
Presión arterial elevada o en tto. antihipertensivo en pacientes con historia de hipertensión.	Sistólica ≥ 130 y/o diastólica ≥ 85 mm Hg
Glucosa en ayunas elevada o en tto. farmacológico para la glucosa alta.	≥ 100 mg/dl (5,6 mmol /l)

(*) Colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy weight and obesity prevention: JACC health promotion series. J Am Coll Cardiol. 2018;72(13):1506–1531.

Según propone esta asociación de institutos, *el concepto de OMS sólo puede aplicarse a individuos que cumplan con todos los criterios descritos en la Tabla 1 y no debe malinterpretarse como un subgrupo de personas con obesidad sin ningún deterioro de la salud, ya que además de las enfermedades metabólicas y enfermedades cardiovasculares la obesidad se asocia con otras importantes complicaciones, todas las cuales pueden tener un impacto en la calidad de vida, como desempleo, menor productividad y desventajas sociales. Por lo tanto, el diagnóstico de "obesidad" debe seguir siendo una indicación para iniciar un posible tratamiento, incluso en aquellos individuos sin anomalías cardio-metabólicas en el momento del diagnóstico.*

PREVALENCIA.

Teniendo en cuenta los diferentes criterios utilizados en la definición de salud metabólica, los estudios realizados indican que la prevalencia de OMS tiene una gran variabilidad.

- En un análisis colaborativo realizado en 10 grandes cohortes (Jana V van Vliet-Ostaptchouk y cols) realizado en Europa, con un amplio número de

pacientes, la prevalencia de OMS fue de 7 a 28% en la mujer y de 2 al 19% en el varón.

- En otro estudio en EE UU (Wildman, RP), la prevalencia de OMS fue de 31,7% en obesos (IMC ≥ 30), de 51,3% en individuos con sobrepeso (IMC ≥ 25 y < 30) y de 76,5% de los sujetos con normopeso.
- En un reciente estudio Stefan N y cols. con cerca de 1000 individuos estratificados en función del IMC, se detectó que la incidencia de un fenotipo Metabólicamente Saludable (MS) descendía a medida que se incrementaba el IMC, siendo su prevalencia en individuos con normopeso del 82%, en individuos con sobrepeso del 62% y en obesos del 48%.
- En el *BioShare-EU Project*, entre 11465 hombres y 16612 mujeres con obesidad, la incidencia media de OMS fue del 12%, con gran variabilidad entre las cohortes de las diferentes regiones de Europa. En este proyecto se demostró también que la proporción de OMS disminuye significativamente con la edad en ambos géneros.
- En una revisión sistemática realizada por Rey-López JP y cols. los autores estimaron una prevalencia de OMS del 6% al 75% variando en relación a diferentes variables como, género, edad, raza/etnia. Observaron que la incidencia de OMS es mayor en mujeres, en jóvenes y en poblaciones asiáticas que en poblaciones caucásicas o multiétnicas. Estos datos son sugestivos de que la OMS representa un estado transitorio.

PRINCIPALES FACTORES DETERMINANTES DE SALUD METABÓLICA.

La obesidad es un trastorno multifactorial en los individuos con el fenotipo OMS, el mecanismo exacto subyacente sigue sin estar claro. De estudios realizados tanto en humanos como en animales han surgido varios posibles mecanismos (la **Figura 2**, representa las principales características clínicas que diferencian la OMS y la Obesidad Metabólicamente Alterada [OMA]).

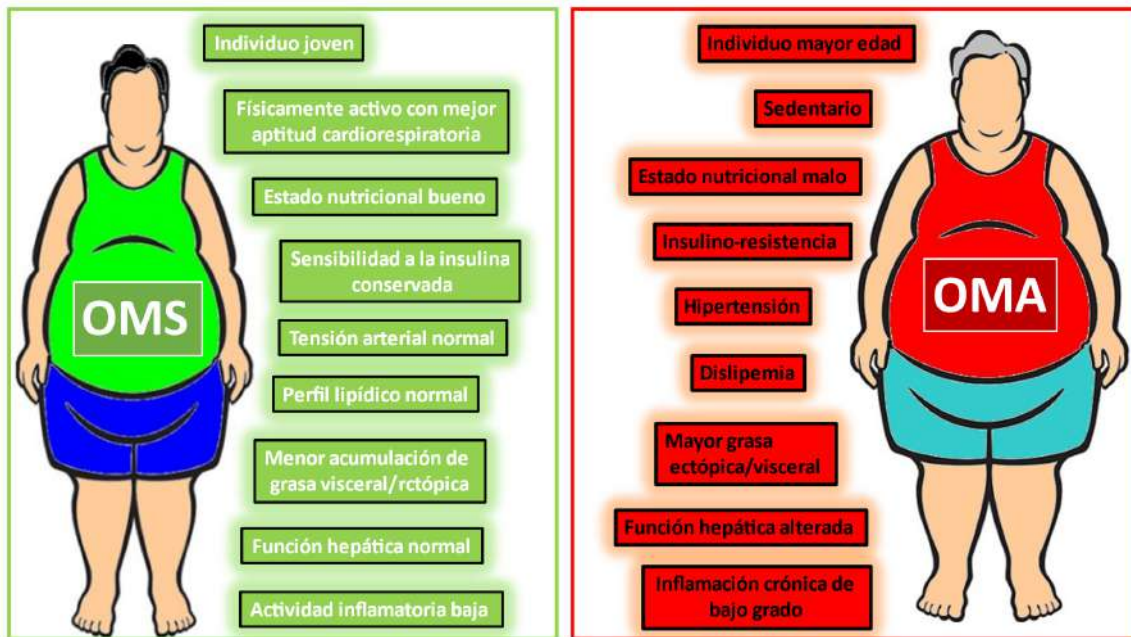


Figura 2. Características clínicas y conductuales entre OMS y OMA

Factores relativos al estilo de vida

Existe una interconexión compleja entre los factores genéticos, ambientales y de comportamiento que juega un papel crucial en la patogenia de los mecanismos antes mencionados (**Figura 3**). Además de unos hábitos de vida saludables, un alto nivel de condición física a pesar de ser obeso [fenotipo frecuentemente denominado **“Fit and Fat”** (en forma y obeso)], se asocia con menores depósitos de grasa visceral e intrahepática. También se ha descrito que los OMA tienen una peor calidad de sueño en comparación con los OMS y que presentan alteraciones de la flora y de la barrera intestinal.



Figura 3.- Modelo diferencial entre obeso sano y obeso patológico según la adaptabilidad de los depósitos de grasa subcutánea

Factores relativos al Tejido Adiposo.

En la actualidad, se acepta generalmente, que la distribución de la grasa corporal central y una función alterada del tejido adiposo serían mejores predictores de anomalías metabólicas relacionadas con la obesidad que la masa grasa total *per se*.

Distribución del Tejido Adiposo Corporal

La distribución de la grasa corporal es un importante marcador de riesgo cardio-metabólico. La acumulación de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo (región tóraco- abdominal o tipo androide) se asocia con el desarrollo de comorbilidades relacionadas con la obesidad e incluso con la mortalidad por todas las causas. Por el contrario, diferentes estudios poblacionales han demostrado que la acumulación de grasa en la parte inferior del cuerpo (región glúteo-femoral o tipo ginoide) se asocia con un perfil metabólico protector (lípidos y glucosa), así como con una disminución de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Estas diferencias en el riesgo de enfermedad se deben a las diferentes propiedades funcionales de estos depósitos de tejido adiposo.

Función del Tejido Adiposo.

El Tejido Adiposo Visceral (TAV), la acumulación de grasa ectópica, la inflamación, la capacidad de expansión, la adipogénesis alterada del TA, así como la hipertrofia y el metabolismo lipídico alterado de las células grasas, son alteraciones anatómicas y funcionales del TA que contribuyen a enfermedades

metabólicas y un mayor riesgo de ECV. Para describir este conjunto de alteraciones del tejido adiposo se ha acuñado el término “**Adiposopatía**” (grasa enferma). Las diferencias entre el fenotipo OMS y OMA pueden atribuirse parcialmente a factores genéticos específicos (en parte no bien conocidos) que modulan la distribución de la grasa corporal en diferentes regiones, que a su vez, tienen diversas propiedades y funciones biológicas. La expansión de la masa grasa induce a un aumento en el volumen de las células grasas y el número de adipocitos. En la mayoría de las personas obesas, la capacidad de almacenamiento de los adipocitos puede excederse y los lípidos pueden acumularse ectópicamente en depósitos de grasa visceral (hígado, músculo y células β), mientras que en individuos obesos sanos el TA subcutáneo (TAS) tiene la capacidad intrínseca de expandirse, lo que lleva a una sensibilidad a la insulina conservada.

En caso de balance calórico positivo, la expansión del TAS previene, por un lado el riesgo de un excedente de lípidos y por otro, su depósito en el TAV abdominal y en otros tejidos no adiposos (ectópicos). Por lo tanto, a nivel de acúmulos específicos de grasa, la diferencia entre OMS y OMA estaría en la "aptitud" del SAT: es decir, un "TAS saludable" en la OMS y un TAS disfuncional (adiposopatía) en la OMA.

Se esquematizan estos conceptos en la **Figura 4**.

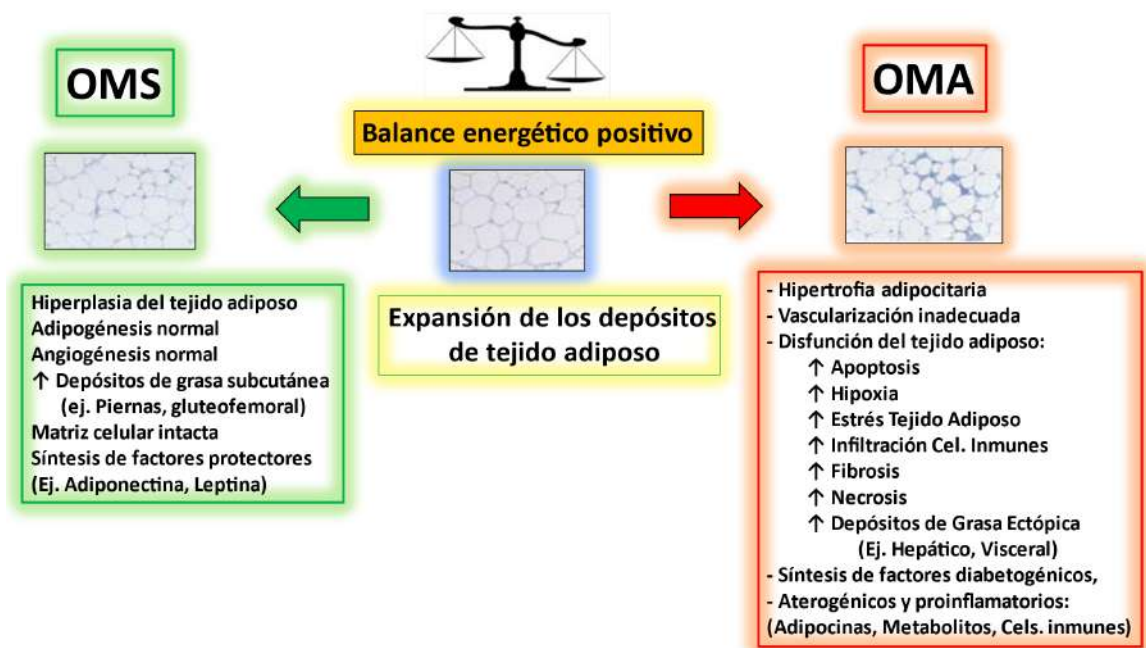


Figura 4.- Diferencias en la Funciones del tejido adiposo entre OMS y OMA.

REPERCUSIONES DE LA OMS.

Sobre el Riesgo Cardiovascular

Inicialmente, se creía que el fenotipo OMS no estaba asociado con un aumento de la morbilidad y mortalidad por Enfermedad Cardio Vascular (ECV) en comparación con sujetos con peso normal. Sin embargo, estudios recientes realizados a largo plazo y diversos meta-análisis han proporcionado pruebas sólidas de que la OMS no es una situación clínica benigna ya que está asociada con afectación subclínica de órganos diana (aumento espesor de la íntima-media carotídea, calcificación de la arteria coronaria, afectación leve de la estructura y función del VI (Ventrículo Izquierdo) y deterioro vaso-reactividad) el grado de afectación de estas estructuras es menor en el OMS en comparación con el OMA. Estas alteraciones subclínicas se van desarrollando a lo largo del tiempo, observándose que cuantas más anormalidades metabólicas existen, más se incrementa el riesgo de ECV, incluso de forma independiente del IMC. En estudios que analizan un periodo de seguimiento largo (5-10 años o más) se ha demostrado que solo los OMS que se mostraban estables sin ninguna alteración metabólica y cardiovascular permanecían con un riesgo CV bajo (en comparación con los OMA) aunque un importante número de pacientes inicialmente OMS se convirtieron en OMA durante el seguimiento con el consiguiente aumento del riesgo CV a medida que se iban sumando componentes del SM. Sin embargo, otros trabajos con diferente metodología no han demostrado esta asociación. En los individuos con OMS se observa también un mayor riesgo de diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica, ECV y mortalidad por todas las causas a largo plazo.

Estudios recientes resaltan que la realización de ejercicio físico con una buena condición cardio-respiratoria, así como su mantenimiento a largo plazo no se asocian con un incremento del riesgo CV y si con un buen pronóstico CV. Por lo tanto, parece que solo los OMS con bajo rendimiento cardio-respiratorio tendrían significativamente incrementado el riesgo de enfermedad CV.

En resumen, la OMS parece representar una situación clínica con perfiles de riesgo intermedio entre individuos con normopeso MS y OMA. En estos estudios, aunque los individuos OMS tenían mejores perfiles de riesgo cardio-metabólico que los OMA, obtenían peores resultados respecto a participantes con normopeso MS.

Transición entre OMS y OMA.

Un aspecto importante del concepto de OMS se relaciona con su historia natural y si representa un fenómeno estable o temporal. Inicialmente se supuso que era una condición estática, pero, aunque algunas personas pueden mantener su estado de salud metabólica a lo largo del tiempo, es cada vez más evidente que el estado de OMS es de naturaleza transitoria. Esto ha sido confirmado por estudios con seguimiento de hasta 10 años, la mayoría de los cuales aportan que entre un tercio y la mitad de las personas con OMS se convierten en un

fenotipo no saludable (OMA). En un estudio a 20 años de seguimiento, en las mujeres solo el 16% seguían MS y a los 30 años solo el 6%.

La salud metabólica también es un fenómeno transitorio entre las personas de peso normal, en un estudio se ha descrito que aproximadamente el 60% de las personas con peso normal permanecieron MS después de 10 años de seguimiento, pero solo alrededor del 30% siguieron siendo MS después de 20 años y aproximadamente un 15% se mantuvieron MS después de 30 años de seguimiento. El periodo de tiempo que transcurre entre la transición de OMS a OMA, también se ha denominado como periodo de “**Luna de miel**”.

La OMS no resulta ser un estado estático, sino más bien una condición dinámica que puede evolucionar a OMA como resultado de cambios en el estilo de vida o el envejecimiento.

A su vez, la OMA no es tampoco una situación estática ya que puede convertirse en OMS aplicando estilos de vida saludables o terapias farmacológicas (como se observa tras las intervenciones de cirugía bariátrica). Un ~25-30% de sujetos con OMA se convierten en un fenotipo MS después de una modesta pérdida de peso de ~ 10%, incluso si la obesidad no se resuelve.

TRATAMIENTO DE LA OMS.

Debe incluir una reducción de la energía corporal, disminuyendo la ingesta y aumentando el gasto energético con mayores niveles de la actividad física. Los fármacos actualmente aprobados y los que se encuentran en vías de investigación para el tratamiento de la obesidad pueden ser efectivos a la hora de convertir los OMA en OMS, incluso sin llegar a alcanzar un peso corporal normal.

CONCLUSIONES

Supone un gran paso la propuesta reciente de unos criterios para definir la OMS ya que previamente había una gran heterogeneidad en su definición lo que condicionaba gran discrepancia entre los resultados de los diferentes estudios y dificultaba la obtención de conclusiones válidas.

Se deben auspiciar guías clínicas y recomendaciones para la evaluación y seguimiento, así como pautas para el posible tratamiento de estas personas con OMS.

Los innumerables interrogantes que suscita esta entidad nosológica deben ser abordados mediante la investigación fisiopatológica, así como con ensayos clínicos con protocolos armonizados. También son necesarios estudios sistemáticos sobre comorbilidades de la obesidad diferentes de los trastornos metabólicos para evaluar con mayor precisión si las personas con OMS son realmente "sanas".

Una vigilancia regular de los parámetros de riesgo cardio-metabólico y la prevención de cualquier aumento de peso adicional sería la actitud más prudente y sensata en el manejo de sujetos OMS.

Mientras se da respuesta a estas consideraciones, para mantenerse metabólicamente sanos no se debe perder de vista el aforismo de Hipócrates que aconseja **"caminar y mantenerse en forma es la mejor medicina para el hombre"**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, 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. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
2. Beh S. Is metabolically healthy obesity a useful concept? *Diabet Med*. 2019;36(5):539–45.
3. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts*. 2017;10(3):207–15.
4. Kouvari M, Panagiotakos DB, Yannakoulia M, Georgousopoulou E, Critselis E, Chrysohoou C, et al. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study. *Metabolism [Internet]*. 2019;93:18–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.003>
5. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(13):1506–31.
6. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(17):1857–65.
7. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: A systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev*. 2014;15(10):781–90.
8. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: Facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3978–89.
9. Stefan N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]*. 2020 Jul 1;8(7):616–27. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30110-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30110-8)
10. Stefan N, Häring HU, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):249–58.

11. Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab.* 2017;26(2):292–300.
12. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Curr Obes Rep.* 2020;9(2):109–20.
13. van Vliet-Ostaptchouk J V., 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.
14. Wildman RP. The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1617.