

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

# OBESIDAD METABÓLICAMENTE SALUDABLE A DEBATE

Egilea /Autora:

Ester Varea Tierno

Zuzendaria / Directora:

M<sup>a</sup> José Martínez San Pelayo



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1.1. OBESIDAD</b> .....	1
<b>1.2. TEJIDO ADIPOSO</b> .....	2
<b>1.3. OBESIDAD METABÓLICAMENTE SALUDABLE (MHO)</b> .....	5
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	7
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	8
<b>4. RESULTADOS</b> .....	9
<b>4.1. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE MHO Y MUO</b> .....	9
<b>4.2. DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS DE LOS FENOTIPOS MHO Y MUO</b> .....	11
<b>4.3. NIVELES CIRCULANTES DE ADIPOCINAS Y CITOCINAS EN POBLACIÓN OBESA MHO Y MUO</b> .....	13
<b>4.4. INTERVENCIONES DE PÉRDIDA DE PESO Y VARIACIONES DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E INFLAMATORIOS DE LA POBLACIÓN OBESA</b> .....	18
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	21
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	28
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	29

## **ABREVIATURAS**

CC: circunferencia cintura.

Hb1Ac: hemoglobina glicosilada.

HDL: lipoproteína de alta densidad.

HOMA –IR: índice HOMA de resistencia a la insulina.

IMC: índice de masa corporal.

IL: interleucina.

LDL: lipoproteína de baja densidad.

MHO: obesidad metabólicamente saludable.

MUO: obesidad metabólicamente no saludable.

PAD: presión arterial diastólica.

PAS: presión arterial sistólica.

PCR: proteína C reactiva.

TG: triglicéridos.

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

QUICKI: índice de sensibilidad a la insulina.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. OBESIDAD

La prevalencia de la obesidad ha aumentado drásticamente en los últimos 50 años, especialmente en niños y adolescentes, llegando a alcanzar cifras pandémicas (1,2).

Según la Organización Mundial de la Salud, la obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Se puede definir mediante el Índice de Masa Corporal (IMC: peso en kg/altura en m<sup>2</sup>): una persona con un IMC igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup> se considera obesa.

La obesidad representa un gran desafío para la salud ya que incrementa el riesgo de padecer ciertas enfermedades y es el principal factor de riesgo para su cronificación. Entre las principales destacan las enfermedades cardiovasculares, hígado graso no alcohólico, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y varios tipos de cáncer. Como consecuencia, tanto la expectativa como la calidad de vida de las personas con obesidad se ven reducidas (2,3).

La obesidad es un complejo estado crónico de etiología multifactorial; en su génesis se reconocen elementos como la susceptibilidad genética, factores hormonales, medioambientales (acceso y disponibilidad de comida, actividad física) y factores de tipo dietético, que resultan en un balance energético positivo y peso corporal elevado (4,5).

Según la Federación Mundial de la Obesidad, la obesidad es una enfermedad crónica en sí misma y no solo un factor de riesgo para el desarrollo de otras alteraciones (5). Se asocia con inflamación de bajo grado de tipo crónica y contribuye al desarrollo de otras patologías, especialmente de tipo metabólico (6,7).

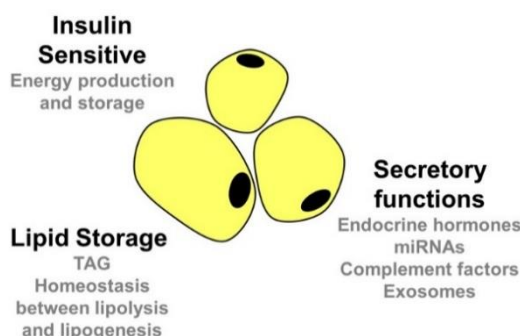
Existe una estrecha relación entre la excesiva ingesta energética y las alteraciones en los mediadores celulares y moleculares del sistema inmune y la inflamación (8). La inflamación tiene un rol causal en la génesis de resistencia a la insulina y defectos en la secreción de esta y juega un papel disruptivo en la homeostasis energética de forma sistémica (6).

## 1.2. TEJIDO ADIPOSO

En lo que se refiere a las alteraciones metabólicas que conducen a la obesidad, el adipocito, y el tejido adiposo en su conjunto, parece tener un papel fundamental (9).

Una de las principales y más conocidas funciones del tejido adiposo es el almacén de triglicéridos (TG). Los adipocitos almacenan TG (lipogénesis) en situaciones de exceso de energía y liberan ácidos grasos (lipólisis) para satisfacer la demanda energética de otros tejidos en situaciones de ayuno o altos requerimientos (9).

Además de almacenar energía en forma de triglicéridos, el tejido adiposo es reconocido como un tejido metabólicamente activo en la regulación de procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo la inmunidad y la inflamación (4). Presenta una importante función secretora que se resume en la **Figura 1** y cuya alteración conduciría a una disfunción metabólica sistémica (9); el tejido adiposo presenta un papel clave en la integración y regulación de la función metabólica (7).



**Figura 1. Características fisiológicas de los adipocitos.** Cualquier alteración en alguna de sus funciones conduciría al desarrollo de una disfunción metabólica sistémica. (9) Richard AJ, White U, Elks CM, Stephens JM. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555602/>.

Los adipocitos son altamente sensibles a la insulina y están implicados en el control de los niveles de glucosa en sangre. Además, el tejido adiposo secreta numerosas hormonas (adipocinas), exosomas, miRNA, lípidos y citocinas inflamatorias que juegan un papel fundamental en la homeostasis del tejido adiposo y del organismo y que tienen un impacto en la respuesta metabólica tanto local como sistémica (4,9,10).

Las citocinas pro-inflamatorias normalmente inhiben la adipogénesis y forman parte del proceso inflamatorio que comporta el desarrollo de complicaciones asociadas a la obesidad como la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular (4,11).

En particular, hay tres hormonas clásicas, de producción casi exclusiva en los adipocitos, cuya alteración contribuye a la disfunción metabólica sistémica y a la patogénesis de las enfermedades metabólicas crónicas y diversos tipos de cáncer; estas son la leptina, adiponectina y resistina. Estas adipocinas junto con otras son citadas en la **Tabla 1**. Están implicadas en la regulación de la ingesta de comida, saciedad, sensibilidad a la insulina, respuesta inmune, inflamación y proliferación celular (9).

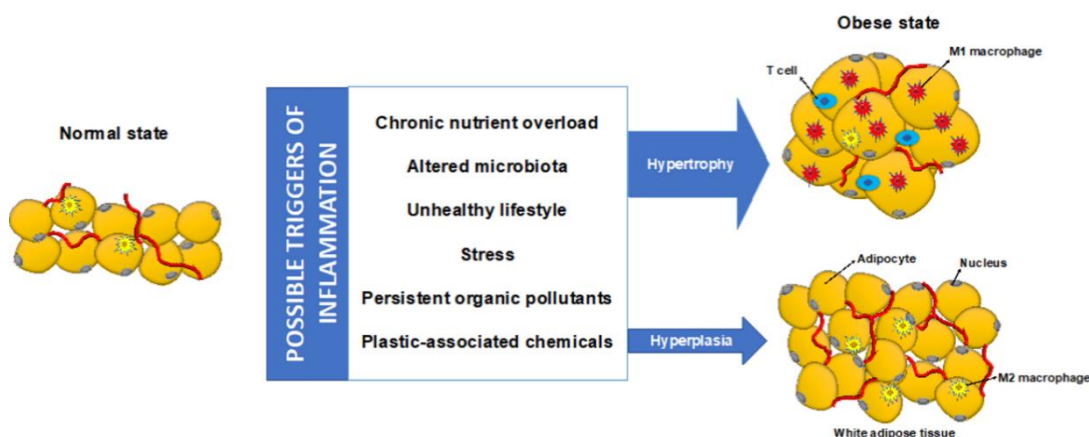
Las adipocinas también regulan la expresión de miRNAs y viceversa. Los miRNAs son una familia de RNAs reguladores que controlan la expresión de genes diana a nivel postranscripcional, entre ellos los que codifican adipocinas. Algunos miRNAs presentan funciones cruciales en la adipogénesis, lipólisis, obesidad y respuesta inflamatoria; existen evidencias de que los miRNAs están implicados en el estado inflamatorio característico de la obesidad (12).

**Tabla 1. Funciones de las principales adipocinas secretadas por el tejido adiposo.**

Adipocinas	Función
<b>Leptina</b>	Regula la ingesta y el gasto energético. Participa en la inflamación: produce citocinas pro-inflamatorias como TNF- $\alpha$ o IL-6.
<b>Adiponectina</b>	Regula el metabolismo de glucosa y lípidos, la sensibilidad a la insulina e ingesta. Protege contra la inflamación crónica. Suprime la producción de TNF- $\alpha$ y estimula la síntesis de IL-10.
<b>Resistina</b>	Regula la inflamación. Participa en la génesis de resistencia a la insulina.
<b>Visfatina</b>	Mimetiza la función de la insulina. Mediador pro-inflamatorio.
<b>Irisina</b>	Regulación del metabolismo energético. Inhibe la acumulación de grasa y estimula el tejido muscular. Aumenta la sensibilidad a la insulina.
<b>Vaspina</b>	Regulación del metabolismo de la glucosa; se asocia con resistencia a insulina.
<b>Quemerina</b>	Regulación de la función metabólica del adipocito y metabolismo glucídico en hígado y músculo. Regulación de la adipogénesis.
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Pro-inflamatorio; antagoniza la señalización de la insulina.
<b>IL-1</b>	Pro-inflamatorio: mediador precoz.
<b>IL-4</b>	Anti-inflamatorio: inhibe citocinas pro-inflamatorias.
<b>IL-6</b>	Pro-inflamatorio, regula la homeostasis energética e inflamación. Causa resistencia a la insulina.
<b>IL-10</b>	Anti-inflamatorio: respuesta ante inflamación sistémica.
<b>PCR</b>	Reactante de fase aguda. Aumenta en estados inflamatorios.

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva. (4) Lee H, Lee IS, Choue R. Obesity, Inflammation and Diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013;16(3):143-152. Disponible en: <https://doi.org/10.5223/pghn.2013.16.3.143>

Según la evidencia, la capacidad, así como la manera de expansión del tejido adiposo puede influir en la salud cardiometabólica (9). En condiciones de obesidad, el incremento de los adipocitos por hiperplasia, pero principalmente por hipertrofia, se ha asociado a la secreción de numerosas citocinas inflamatorias provocando la desregulación del tejido adiposo, que conlleva un remodelado de su estructura y posterior inflamación con repercusiones de forma generalizada (**Figura 2**) (9, 11, 13). Cuando la resolución de la inflamación aguda no se produce adecuadamente, se desencadena un estado inflamatorio crónico de bajo grado a nivel local con repercusiones sistémicas (13).



**Figura 2. Lipoinflamación.** Cuando el tejido adiposo subcutáneo es incapaz de almacenar apropiadamente el exceso de energía o se ha rebasado su umbral de almacenamiento, aumentan los depósitos de grasa visceral. Estos depósitos tienen menor capacidad adipogénica y el tejido adiposo crece por hipertrofia. La hipertrofia del tejido adiposo se asocia a su desregulación y consecuente inflamación debido a la infiltración de citocinas pro-inflamatorias y el cambio de macrófagos anti-inflamatorios M2 por su forma pro-inflamatoria M1 (13,14). Figura tomada de: (14) Brandao I, Matins MJ, Monteiro. Metabolically Healthy Obesity - Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites*. 2020; 10(2):48. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-1989/10/2/48>.

Según Lumeng et al. (8), en individuos obesos hay una gran cantidad de adipocitos, pero con una limitada capacidad de expansión ante el exceso de grasa. Cuando los adipocitos alcanzan ese límite, existe una correlación entre su tamaño y la muerte de



los mismos; cuando esta se produce, los macrófagos invaden el tejido adiposo produciendo citocinas inflamatorias y desencadenando una respuesta que se puede convertir en crónica (6,9). Se cree que esta incapacidad para almacenar ese exceso de grasa es un elemento clave para la disfunción metabólica.

El aumento en el número de macrófagos y su secreción de TNF- $\alpha$  es un indicador de la inflamación que acompaña a la obesidad y se asocia a resistencia a la insulina y enfermedades metabólicas (6). La cronificación de esa inflamación agrava el daño en las vías de señalización de la insulina y genera mayor inflamación y disfunción del tejido adiposo (9).

Sin embargo, no todas las personas con obesidad padecen las alteraciones anteriormente comentadas (11). Entre el 10 y el 30 % de la población obesa no sufre estas enfermedades y se les denomina metabólicamente saludables (5).

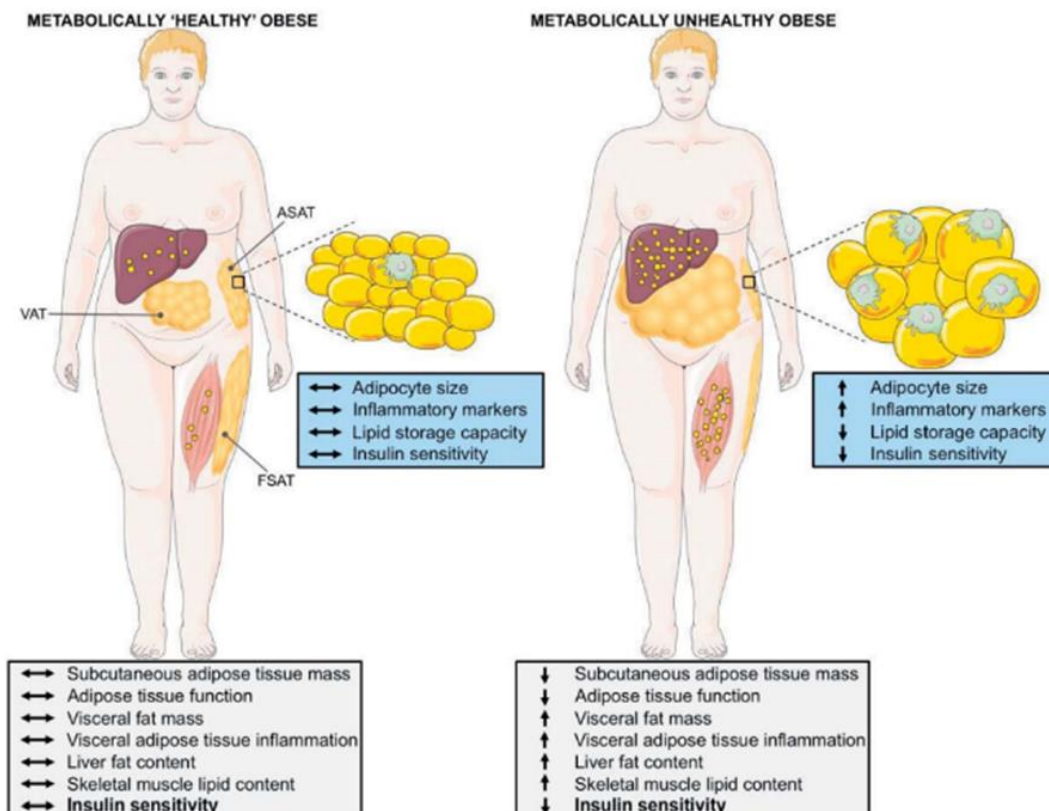
### **1.3. OBESIDAD METABÓLICAMENTE SALUDABLE (MHO)**

La obesidad metabólicamente saludable o benigna (metabolically healthy obesity, MHO) representa un subgrupo de individuos obesos que, a pesar de la excesiva acumulación de grasa, no presentan efectos metabólicos adversos (15).

Son sujetos que carecen de resistencia a la insulina, dislipemia e hipertensión (15, 16). Se caracterizan por una menor cantidad de grasa visceral y hepática y distribución normal del tejido adiposo, menores niveles de inflamación y mejor aptitud cardiorrespiratoria y física (5).

Este concepto es controvertido y aun no existen criterios normalizados para definirlo; sin embargo, estos son los más utilizados: triglicéridos en sangre  $<1,7$  mmol/l ( $\leq 150$  mg/dl); colesterol HDL en sangre  $>1,0$  mmol/l ( $>40$  mg/dl) (hombres) o  $>1,3$  mmol/l ( $>50$  mg/dl) (mujeres); presión arterial sistólica (PAS)  $\leq 130$  mmHg; presión arterial diastólica (PAD)  $\leq 85$  mmHg; glucosa  $\leq 6,1$  mmol/l ( $\leq 100$  mg/dl); ausencia de tratamiento farmacológico para la dislipemia, diabetes e hipertensión (14-16).

En la **Figura 3** se remarcan las diferencias entre los individuos obesos considerados metabólicamente saludables y los que no lo son.



**Figura 3. Diferencias en la función del tejido adiposo y la distribución de la grasa entre sujetos con MHO y con obesidad metabólicamente no saludable.** ASAT = tejido adiposo abdominal subcutáneo; FSAT = tejido adiposo femoral; VAT = tejido adiposo visceral. (3) Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts.* 2017; 10 (3): 207-215. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/471488>.

Varios estudios han demostrado que la localización del tejido adiposo y no la obesidad en su conjunto, es un mejor predictor del riesgo metabólico de las personas obesas; el depósito visceral y abdominal subcutáneo confiere un mayor riesgo. El mejor perfil metabólico de individuos con MHO con respecto a los metabólicamente no saludables (metabolically unhealthy obesity, MUO) puede explicarse en parte por este aspecto (9).

El grupo formado por las personas con MHO parece representar un fenotipo transitorio e inestable en el que existe riesgo de desarrollar complicaciones cardiometabólicas futuras. Por ello, las estrategias para el control de peso también están indicadas en este grupo de pacientes (5).

Las estrategias de intervención para la prevención y tratamiento de la obesidad deben integrar la consecución y mantenimiento de un estilo de vida saludable que incluya una alimentación equilibrada y la práctica de ejercicio físico (17, 18). Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones resulta complicado alcanzar un peso normal únicamente con intervenciones conductuales.

El tratamiento farmacológico es una opción para sujetos con  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  o  $> 27 \text{ kg/m}^2$  asociado a comorbilidades, cuando tras 3-6 meses de intervenciones conductuales no tengan una pérdida del 5% del peso corporal (17).

La cirugía bariátrica es otra posibilidad terapéutica que está indicada en pacientes con  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  o  $IMC 35-40 \text{ kg/m}^2$  con comorbilidades graves asociadas (17).

## **2. OBJETIVOS**

La secreción de adipocinas y citocinas pro-inflamatorias parece ser un aspecto diferencial entre individuos MHO y MUO (9). Las adipocinas tienen una función hormonal, actúan como factores de crecimiento que regulan la resistencia a la insulina, intervienen en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos y presentan un papel pro o anti-inflamatorio (11).

En esta revisión bibliográfica se pretende evaluar los cambios en los niveles de adipocinas y otros biomarcadores inflamatorios en los grupos de individuos con obesidad metabólicamente saludable y con obesidad metabólicamente no saludable y valorar la posible relación con la transición de MHO hacia MUO.

Por último, se revisa si las estrategias terapéuticas para combatir la obesidad (actividad física y dieta) provocan cambios hacia la normalización de la concentración circulante en los biomarcadores inflamatorios.

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

La actual revisión se llevó a cabo mediante una búsqueda bibliográfica a través de la base de datos electrónica PubMed, seleccionando artículos publicados en inglés o español en el periodo entre 2015 y 2021 (enero 2021), y siguiendo las pautas PRISMA (19).

La estrategia de búsqueda, mostrada en la **Figura 4**, se basó en la combinación de las siguientes palabras clave “metabolically healthy obesity”, “metabolic syndrome”, “inflammat\*”, “adipokine\*”, “cytokine”, “adipose tissue”, “theraph\*”, “weigth loss” y “physical activity”; para conectar la búsqueda de los distintos temas se utilizó el conector ‘AND’.

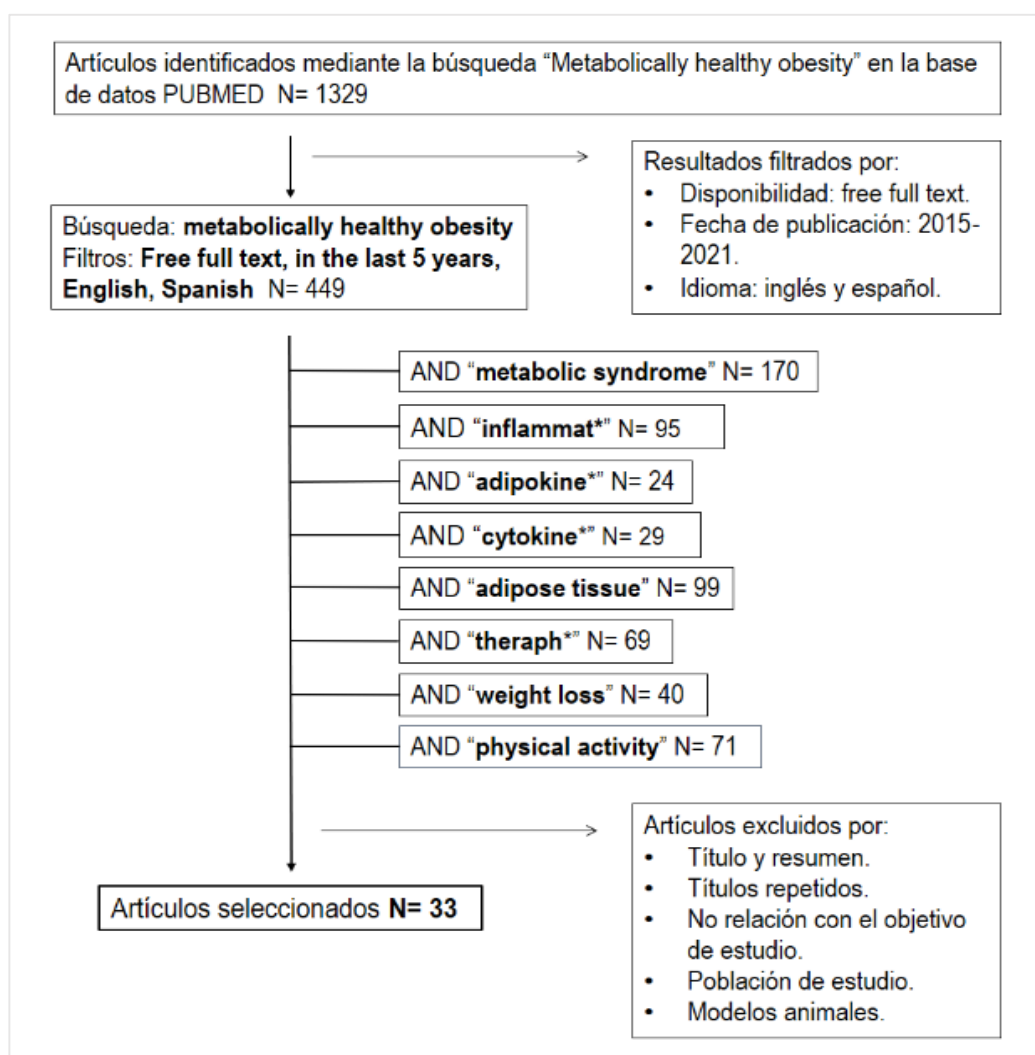


Figura 4. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica realizada en PubMed.

Los resúmenes de los artículos fueron leídos y revisados para descartar aquellos que no cumplieran con el objetivo de estudio. También se desecharon los estudios realizados con modelos animales y población en edad infantil. Finalmente, la bibliografía empleada para los resultados de esta revisión se cuantificó en 33 artículos. El resto de artículos referenciados en la investigación fueron asimismo examinados para su inclusión adicional en este estudio.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE MHO Y MUO**

La clasificación de un sujeto como MHO vs MUO se basa, principalmente, en la ausencia o existencia, respectivamente, de factores de riesgo cardiometabólicos o síndrome metabólico.

La clasificación de un sujeto en un grupo u otro lleva implícita tantas diferencias como la existencia de un menor riesgo de desarrollo de enfermedades relacionadas con la obesidad en el caso de los sujetos MHO, aportando un carácter más benigno a una enfermedad como es la obesidad. El hecho de no existir un criterio definido para esta diferenciación provoca que los mismos sujetos puedan ser considerados MHO o MUO en función del criterio elegido.

Además, la aplicación de distintos criterios de clasificación en los estudios hace difícil la comparación entre ellos, debido a la gran variabilidad e imposibilidad de extrapolación de resultados.

Para mostrar esto, Lui C et al. (20) tomaron una muestra aleatoria de 4757 personas ( $\geq 35$  años, 51% hombres y 49% mujeres) y aplicaron los 5 criterios más utilizados para definir la obesidad y las alteraciones metabólicas. Un 24,3% de la población estudiada tenía obesidad ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) y se consideró MUO si cumplía alguno de los criterios empleados. Los sujetos obesos que no cumplían ningún criterio eran clasificados como MHO.

Las diferencias de prevalencia de MHO y MUO aplicando los distintos criterios se muestran en la **Tabla 2**.

**Tabla 2. Criterios usados para definir MHO y MUO y su prevalencia en función de los diferentes criterios.**

Los sujetos se clasificaron como MUO si tenían un IMC >30 kg/m<sup>2</sup> y cumplían alguno de los criterios expuestos abajo. Los sujetos obesos que no cumplían ningún criterio de los expuestos eran clasificados como MHO.

	ATP III	Karelis	Wildman	CDS	HOMA
Obesidad abdominal	CC >102 cm en hombres, >88cm en mujeres			CC > 90 cm en hombres, >85cm en mujeres	
Presión sanguínea (mmHg)	PAS ≥130 y/o PAD ≥85 o necesidad de tratamiento		PAS ≥130 y/o PAD ≥85 o necesidad de tratamiento	PAS ≥130 y/o PAD ≥85 o necesidad de tratamiento	
Glucosa plasmática (mmol/L)	≥5,6 o necesidad de tratamiento		≥5,6 o necesidad de tratamiento	≥6,1 o necesidad de tratamiento	
Triglicéridos (mmol/L)	≥1,7 o necesidad de tratamiento	≥1,7	≥1,7	≥1,7	
HDL-Colesterol (mmol/L)	<1,04 en hombres, <1,29 en mujeres	≤1,3	<1,04 en hombres <1,29 en mujeres o necesidad de tratamiento	<1,04	
LDL-Colesterol(mmol/L)		≥2,6			
Colesterol total (mmol/L)		≥5,2			
Sensibilidad insulina		HOMA-IR ≤1,95	HOMA-IR >p90		HOMA-IR >p75
PCR			>p90		
<b>Alteraciones metabólicas diagnosticadas para definir MUO</b>	≥3	<2	≥2	≥3	Todos
<b>Prevalencia</b>	MHO: 10,3 % MUO: 14,0%	MHO: 4,2% MUO: 20,1%	MHO:5,2% MUO:19,1%	MHO: 11,4% MUO:12,9%	MHO:13,6% MUO:10,6%

ATP III: Adult Treatment Panel III; CDS: Chinese Diabetes Society; HOMA: homeostasis model assessment; CC: circunferencia cintura; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad, HOMA-IR: Índice HOMA de resistencia a la insulina; p: percentil; PCR: proteína C reactiva; MHO: obesidad metabólicamente saludable; MUO: obesidad metabólicamente no saludable. (20) Liu C, Wang C, Guan S, Liu H, Wu X, Zhang Z, et al. The Prevalence of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria. *Obes Facts*. 2019;12(1):78-90. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/495852>.

Los resultados de este estudio presentados en la **Tabla 2** mostraron una gran heterogeneidad en los factores de riesgo considerados para clasificar a la población como MHO o MUO y de ahí las diferencias obtenidas en la prevalencia de cada fenotipo.

La prevalencia más alta de MHO se obtuvo usando el criterio HOMA (13,6 %), seguido por el criterio CDS (11,4%), ATP III (10,3%) y Wildman (5,2%), siendo la menor prevalencia la obtenida con el criterio Karelis (4,2%). Con la prevalencia de MUO ocurrió lo contrario, variando entre un 10% y un 20% (20).

Con estos resultados podemos constatar que es esencial establecer unos criterios estándar para definir los fenotipos de obesidad MHO/MUO que hagan que los resultados de la mayoría de los estudios puedan ser comparables.

#### **4.2. DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS DE LOS FENOTIPOS MHO Y MUO**

Teniendo en cuenta la variabilidad de criterios usados para diferenciar los dos fenotipos de obesidad, la **Tabla 3** recoge una relación de datos antropométricos y bioquímicos de estos sujetos publicados en varios artículos.

Con respecto a los datos antropométricos y a pesar de la diversidad poblacional de cada estudio, se observa que existen diferencias significativas en la medida de circunferencia de la cintura, siendo significativamente menor en sujetos con fenotipo MHO. Esta medida se relaciona de manera directa con el depósito de grasa visceral y la cantidad de grasa abdominal subcutánea; estos depósitos constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones cardiometabólicas.

La mayoría de los estudios también encontraron diferencias significativas en las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica; los sujetos con MHO presentan valores más bajos que aquellos con MUO.

El metabolismo de la glucosa ocupa un papel central para la clasificación de sujetos MHO o MUO. Tanto los niveles de glucosa e insulina plasmática, como los valores de Hb1Ac y la escala HOMA se relacionan con el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y diabetes. En todos estos parámetros se encontraron diferencias significativas entre los sujetos, presentando valores más favorables aquellos con un fenotipo MHO.

Tabla 3. Diferencias en los valores antropométricos y bioquímicos entre sujetos MHO vs sujetos MUO. Valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$ .

	Koborová I et al [2017] (21)		Zachariah JP et al [2017] (22)		Khawaja KI et al [2018] (23)		Abdurahman AA et al [2019] (24)		Wijetunge S et al [2019] (25)		Komosinka-Vashev K et al [2020] (26)		Yosae S et al [2020] (27)		Zhang R et al [2020] (28)	
	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO
<b>Población (años)</b>	17 mujeres MHO y 50 MUO (40-45)		3977 adultos de la cohorte de Framingham ( $\pm 40$ )		255 adultos con sobrepeso y obesidad (18-45)		300 adultos obesos (19-59)		58 mujeres (18-75)		40 adultos obesos (47-72)		51 adultos MHO y 51 MUO ( $\pm 36$ )		740 participantes obesos y no obesos (30-50)	
<b>CC(cm)</b>	94,1 $\pm$ 11	$\uparrow$ 97,7 $\pm$ 9	98	$\uparrow$ 110	93,9 $\pm$ 1	$\uparrow$ 108 $\pm$ 1	99 $\pm$ 3	$\uparrow$ 104 $\pm$ 1	85,7 $\pm$ 13	$\uparrow$ 95,2 $\pm$ 8	-		100 $\pm$ 1	$\uparrow$ 105 $\pm$ 1	98,3 $\pm$ 9	$\uparrow$ 100 $\pm$ 8
<b>PAS (mmHg)</b>	120 $\pm$ 6	$\uparrow$ 139 $\pm$ 1	117	$\uparrow$ 128	110 $\pm$ 1	$\uparrow$ 119 $\pm$ 2	117 $\pm$ 1	$\uparrow$ 126 $\pm$ 1	-		122 $\pm$ 6	$\uparrow$ 135 $\pm$ 10	113 $\pm$ 8	$\uparrow$ 121 $\pm$ 1	128 $\pm$ 1	$\uparrow$ 135 $\pm$ 3
<b>PAD (mmHg)</b>	77 $\pm$ 5	$\uparrow$ 92 $\pm$ 8	76	$\uparrow$ 83	74 $\pm$ 1	$\uparrow$ 78 $\pm$ 5	76 $\pm$ 9	$\uparrow$ 79, $\pm$ 8	-		-		75 $\pm$ 6	$\uparrow$ 80 $\pm$ 9	77 $\pm$ 1	$\uparrow$ 79 $\pm$ 12
<b>Glucosa (mmol/L)</b>	5,3 $\pm$ 0,4	$\uparrow$ 5,6 $\pm$ 1	3,55	$\uparrow$ 5,99	4,55 $\pm$ 0	$\uparrow$ 5,2 $\pm$ 0	5,21 $\pm$ 0,84	$\uparrow$ 6,32 $\pm$ 2,18	4,8 $\pm$ 0,5	$\uparrow$ 6,3 $\pm$ 0,5	5,02 $\pm$ 0,28	$\uparrow$ 6,32 $\pm$ 0,7	5,43 $\pm$ 1,13	$\uparrow$ 6,45 $\pm$ 2,07	5,22 $\pm$ 0,61	$\uparrow$ 9,42 $\pm$ 1,90
<b>Insulina (<math>\mu</math>IU/mL)</b>	8,1 (6,8-10,6)	$\uparrow$ 14,8 (10-18)	-		7,30 $\pm$ 0,25	$\uparrow$ 24,29 $\pm$ 1,50	-		No diferencias significativas		No diferencias significativas		-		-	
<b>Hb1Ac (%)</b>	-		-		5,46 $\pm$ 0,05	$\uparrow$ 5,79 $\pm$ 0,09	-		-		5,21 $\pm$ 0,39	$\uparrow$ 6,26 $\pm$ 0,61	-		5,15 $\pm$ 0,58	$\uparrow$ 8,36 $\pm$ 1,34
<b>HOMA-IR</b>	-		1,16	$\uparrow$ 2,21	1,48 $\pm$ 0,5	$\uparrow$ 5,89 $\pm$ 0,49	-		996,4	$\uparrow$ 2141	No diferencias significativas		-		2,62 $\pm$ 1,28	$\uparrow$ 3,72 $\pm$ 2,30
<b>QUICKI</b>	0,344 $\pm$ 0,014	$\downarrow$ 0,318 $\pm$ 0,02	-		-		-		-		No diferencias significativas		-		0,49 $\pm$ 0,26	$\downarrow$ 0,37 $\pm$ 0,23
<b>TG (mmol/L)</b>	1,1 (0,9-1,3)	$\uparrow$ 1,8 (1,3-2,3)	1,17	$\uparrow$ 2,3	1,33 $\pm$ 0,09	$\uparrow$ 1,79 $\pm$ 0,11	1,36 $\pm$ 0,43	$\uparrow$ 1,99 $\pm$ 0,87	-		No diferencias significativas		1,49 $\pm$ 1	$\uparrow$ 3,14 $\pm$ 2,32	1,89 $\pm$ 1,21	$\uparrow$ 2,07 $\pm$ 1,28
<b>HDL-C (mmol/L)</b>	1,5 (1,4-1,8)	$\downarrow$ 1,2 (1,0-1,4)	No diferencias significativas		1,07 $\pm$ 0,04	$\downarrow$ 0,95 $\pm$ 0,03	1,31 $\pm$ 0,16	$\downarrow$ 1,11 $\pm$ 0,18	-		No diferencias significativas		1,45 $\pm$ 0,12	$\downarrow$ 1,09 $\pm$ 0,05	1,21 $\pm$ 0,33	$\downarrow$ 1,18 $\pm$ 0,41
<b>LDL-C (mmol/L)</b>	3,3 $\pm$ 0,9	$\uparrow$ 3,4 $\pm$ 0,8	No diferencias significativas		2,79 $\pm$ 0,07	$\uparrow$ 2,83 $\pm$ 0,08	-		-		No diferencias significativas		-		2,99 $\pm$ 1,14	$\uparrow$ 3,03 $\pm$ 0,91

MHO: obesidad metabólicamente saludable; MUO: obesidad metabólicamente no saludable; CC: circunferencia cintura; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; Hb1Ac: hemoglobina glicosilada; HOMA-IR: Índice HOMA de resistencia a la insulina; QUICKI: índice QUICKI de sensibilidad a la insulina; TG: triglicéridos; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad.



Los niveles de glucosa plasmática son menores en los sujetos con MHO y se elevan en los sujetos MUO. Variaciones similares se observan en los niveles de insulina plasmática, HbA1c y en el índice HOMA, pero no en todos los casos los cambios son estadísticamente significativos.

La escala QUICKI valora la sensibilidad a la insulina y los sujetos con MHO presentaron niveles de mayor sensibilidad que los sujetos MUO, aunque en el estudio realizado por Komosinka-Vassev K et al. (26), no se encontraron diferencias significativas.

El metabolismo lipídico también se incluye entre los criterios más utilizados para clasificar a un sujeto como MHO o MUO; niveles altos en los valores de triglicéridos y LDL-Colesterol y bajos en las cifras de HDL-Colesterol se relacionan con un peor perfil lipídico y mayor riesgo cardiovascular.

Salvo excepciones puntuales, se observa que los niveles plasmáticos de LDL-colesterol y triglicéridos fueron significativamente mayores en los sujetos con MUO; por el contrario, los valores de HDL-colesterol eran mayores en los sujetos con MHO.

A través de los datos de la **Tabla 3** podemos resumir que existen diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos MHO y MUO en lo que se refiere a datos antropométricos y alteraciones en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, y que solo en algún estudio se encontraron valores aislados no significativos.

#### **4.3. NIVELES CIRCULANTES DE ADIPOCINAS Y CITOCINAS EN POBLACIÓN OBESA MHO Y MUO**

Otra de las características diferenciales entre los sujetos MHO y MUO que se pretende mostrar a través de esta revisión es la secreción de citocinas pro-inflamatorias y adipocinas.

Algunos criterios de clasificación de MHO, como el de Wildman, incluyen la PCR como marcador de inflamación que generalmente se encuentra elevado en el fenotipo MUO. Sin embargo, en este punto nos encontramos con ciertas limitaciones: pocos estudios analizan estos parámetros para establecer comparaciones entre sujetos MHO y MUO, y los estudios que sí que los analizan no suelen investigar los mismos parámetros. Esto dificulta la comparación de los resultados de los diferentes trabajos.

Tabla 4. Diferencias en los parámetros inflamatorios entre sujetos MHO vs sujetos MUO. Valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$ .

	Kiec-Klimczak et al. [2016] (29)		Ranzy U et al. [2016] (30)		Habib SS et al. [2017] (31)		Zachariah JP et al. [2017] (22)		Koborová I et al. [2017] (21)		Câtoi AF et al. [2018] (32)	
	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO
<b>Población (años)</b>	50 MUO (25-73) y 20 MHO (28-62)		34 adultos no obesos y 98 obesos (25-65)		45 mujeres MUO y 35 MHO (30-65)		3977 adultos de la cohorte Framingham ( $\pm 40$ )		17 mujeres MHO y 50 MUO (40-45)		16 adultos MHO y 32 MUO (35-65)	
<b>Leptina (ng/mL)</b>	No diferencias significativas.		27,79 $\pm$ 17,42	$\uparrow$ 40,66 $\pm$ 24,39	-		16,4 (15,7-17,1)	$\uparrow$ 22,8 (21,6-24)	38,5 (18,0-66,6)	$\uparrow$ 44 (28,0-57,0)	-	
<b>Adiponectina (ng/mL)</b>	7.85 $\pm$ 2.19	$\downarrow$ 4.25 $\pm$ 1.48	6,72 (8,91)	$\downarrow$ 6,14 (12,98)	-		8,2 (2,0-8,5)	$\downarrow$ 5,8 (5,5-6,1)	12,8 (9,7-18,6)	$\downarrow$ 8,6 (5,6-10,3)	-	
<b>Resistina (ng/mL)</b>	-		No diferencias significativas.		-		-		-		-	
<b>Visfatina (ng/ml)</b>	No diferencias significativas.		No diferencias significativas.		-		-		-		-	
<b>Irisina (ug/mL)</b>	-		-		-		-		-		-	
<b>Vaspina (ng/mL)</b>	-		-		-		-		-		-	
<b>Quemerina (ng/mL)</b>	-		-		256.09 $\pm$ 57.01	$\uparrow$ 305.6 $\pm$ 73.6	-		-		30.74 (23-43.7)	$\uparrow$ 52.5 (34.9-92.2)
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/mL)</b>	-		No diferencias significativas.		-		-		-		No diferencias significativas	
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	-		1.07 $\pm$ 0.12	$\uparrow$ 1.63 $\pm$ 0.10	-		-		-		-	
<b>IL-10 (pg/mL)</b>	-		-		-		-		-		-	
<b>PCR (mg/L)</b>	-		0.80 (5.75)	$\uparrow$ 2.22 (8.41)	-		-		4,5 (3,3-9,1)	$\uparrow$ 5,7 (4,2-9,2)	No diferencias significativas	

MHO: obesidad metabólicamente saludable; MUO: obesidad metabólicamente no saludable; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 4.1. Continuación. Diferencias en los parámetros inflamatorios entre sujetos MHO vs sujetos MUO. Valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$ .

	Khawaja KI et al. [2018] (23)		Wijetunge S et al. [2019] (25)		Buechler C et al. [2019] (33)		Komosinka-Vassev K et al. [2020] (26)		Yosae S et al. [2020] (27)		Zhang R et al. [2020] (28)	
	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO	MHO	MUO
<b>Población (años)</b>	255 adultos con sobrepeso y obesidad 1:2 (18-45)		58 mujeres (18-75)		Sujetos con y sin obesidad		40 adultos obesos (47-72)		51 adultos MHO y 51 MUO ( $\pm 36$ )		740 participantes obesos y no obesos (30-50)	
<b>Leptina (ng/mL)</b>	8,85 $\pm$ 1,22	$\uparrow$ 13,70 $\pm$ 1,85	No diferencias significativas		-		-		11,2 $\pm$ 9,3	$\uparrow$ 14,0 $\pm$ 12,4	-	
<b>Adiponectina (ng/mL)</b>	No diferencias significativas		No diferencias significativas		-		-		-		-	
<b>Resistina (ng/mL)</b>	-		35,6 $\pm$ 23,8	$\uparrow$ 58,7 $\pm$ 48,9	-		-		-		-	
<b>Visfatina (ng/ml)</b>	-		-		-		-		-		-	
<b>Irisina (ug/mL)</b>	-		-		-		4,99 (3,29- 6,16)	$\uparrow$ 8,83 (5,63- 12,39)	3,1 $\pm$ 1,4	$\downarrow$ 2,9 $\pm$ 1,6	18,28 $\pm$ 10,9	$\downarrow$ 10,21 $\pm$ 4,49
<b>Vaspina (ng/mL)</b>	-		-		-		0,35 (0,21- 0,99)	$\downarrow$ 0,12 (0,07- 0,29)	-		-	
<b>Quemerina (ng/mL)</b>	-		No diferencias significativas		0,3	$\uparrow$ 4,3	-		-		-	
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/mL)</b>	-		No diferencias significativas		-		-		-		-	
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	-		No diferencias significativas		-		-		-		-	
<b>IL-10 (pg/mL)</b>	-		No diferencias significativas		-		-		-		-	
<b>PCR (mg/L)</b>	3,07 $\pm$ 0,51	$\uparrow$ 3,68 $\pm$ 0,49	No diferencias significativas		-		-		-		-	

MHO: obesidad metabólicamente saludable; MUO: obesidad metabólicamente no saludable; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva.

En la **Tabla 4** se recogen datos de los parámetros inflamatorios de sujetos MHO y MUO y se analizan las diferencias entre los dos fenotipos. Los valores numéricos se indican únicamente cuando los aumentos (↑) o descensos (↓) son estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ).

La leptina es una de las adipocinas más representadas en los diferentes estudios. En todos ellos podemos ver como sus valores aumentan significativamente cuando analizamos el fenotipo MUO; sin embargo, la adiponectina, otra de las adipocinas más importantes, disminuye en los sujetos MUO al compararlos con los MHO. Habría que señalar que algunos autores no encontraron diferencias significativas en estos parámetros (23, 25, 29).

La bibliografía respecto a otras adipocinas es escasa y los resultados son controvertidos. En el caso de la resistina y la quemerina se encontraron aumentos significativos en los sujetos MUO (25, 31, 32, 33), aunque algunos estudios no encontraron diferencias entre los fenotipos MHO y MUO (25, 30).

Ningún estudio (29, 30) encontró diferencias significativas entre los sujetos al analizar la adipocina visfatina.

En el caso de la irisina, se observan alteraciones de signo contrario; esta aumenta en sujetos MUO en el estudio realizado por Komosinka-Vassev K et al. (26), pero disminuye en los estudios realizados por Yosae M et al. (27) y Zhang R et al. (28).

La adipocina vaspina, analizada en el estudio de Komosinka-Vassev K et al. (26), disminuyó significativamente en sujetos MUO.

En lo que respecta a los valores de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10, la mayoría de los estudios no tuvieron en consideración estos parámetros y, los que sí lo hicieron, no encontraron diferencias significativas entre los diferentes fenotipos. Solo en el estudio realizado por Ranzy U et al. (30), la IL-6 aumentó significativamente en los sujetos MUO. De forma clásica, todos estos parámetros aumentan en obesidad.

Por último, los valores de la Proteína C Reactiva eran significativamente mayores en los sujetos MUO, con dos excepciones puntuales en las que no se encontraron diferencias significativas (25, 32).

La **Tabla 5** se muestra como resumen de las principales variaciones de los parámetros inflamatorios y de las adipocinas en la obesidad. Estos parámetros se encuentran alterados tanto en sujetos MHO como MUO, aunque en el caso de los sujetos MUO lo están en mayor medida.

**Tabla 5. Adipocinas, valores normales y su respuesta en obesidad.**

Adipocinas	Valores normales	Respuesta en obesidad
Leptina	5-30 ng/ml	↑
Adiponectina	5-15 mg/ml	↓
Resistina	4-40 ng/ml	↑
Visfatina	5-50 ng/ml	↑
Irisina	1-5 ug/mL	↑ o ↓
Vaspina	0,05-2 ng/ml	↑ o ↓
Quemerina	5-100 ng/ml	↑ o =
TNF- $\alpha$	15-50 pg/ml	↑
IL-6	5-15 pg/ml	↑
IL-10	1-15 pg/ml	↓
PCR	0,5-3 mg/l	↑

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; PCR: Proteína C reactiva; ↓: disminuye; ↑: aumenta; = sin cambios. (4, 34-42)

Los datos presentados en la **Tabla 4** y en la **Tabla 5** muestran como los sujetos con MHO presentan un perfil inflamatorio más favorable que los sujetos con fenotipo MUO.

Estas adipocinas y citocinas pro-inflamatorias secretadas por el tejido adiposo en condiciones de obesidad sustentan la base inflamatoria que la acompaña, apoyando la hipótesis de están implicadas en la transición fenotípica de los sujetos MHO. Esto también queda reflejado en la variación de las concentraciones séricas de citocinas y adipocinas tras la implementación de medidas para la pérdida de peso, como se muestra a continuación.

#### 4.4. INTERVENCIONES DE PÉRDIDA DE PESO Y VARIACIONES DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E INFLAMATORIOS DE LA POBLACIÓN OBESA

Precisamente, debido a ese riesgo de transición de un fenotipo a otro, las intervenciones para la pérdida de peso siguen estando indicadas en pacientes con MHO. Hay bibliografía abundante sobre pérdida de peso y obesidad, pero pocos estudios incluyen parámetros inflamatorios.

En la **Tabla 6** se muestra la variación de los parámetros antropométricos, bioquímicos e inflamatorios de sujetos con MHO en los que se han llevado a cabo intervenciones para la pérdida de peso: dieta hipocalórica y actividad física.

Los resultados muestran como en los tres estudios hubo una mejoría significativa de los parámetros antropométricos con reducción del peso, porcentaje de grasa y la circunferencia de la cintura; sin embargo, solo en el estudio realizado por Yadav et al. (44) hubo un cambio significativo en las cifras de tensión arterial.

Con respecto al metabolismo de la glucosa, en el estudio de Yadav et al. (44) hubo una mejoría significativa en los niveles de glucosa plasmática y Nam JS et al. (43) encontraron cambios en los índices HOMA y QUICKI.

Ningún estudio observó una mejoría en los valores de colesterol total ni de triglicéridos; sin embargo, en algún estudio sí que se observó un descenso en las cifras de LDL-Colesterol (43).

Por último y a pesar del estudio de distintos parámetros inflamatorios, en general se observa una tendencia de mejoría de los marcadores mediante cualquiera intervención para la pérdida de peso (11, 43, 44).

**Tabla 6. Cambios en los valores antropométricos, bioquímicos e inflamatorios en sujetos MHO tras diferentes intervenciones para la pérdida de peso. Valores estadísticamente significativos  $p < 0.05$ .**

	Gomez-Huelgas et al. [2019] (11)	Nam JS et al. [2020] (43)	Yadav et al. [2019] (44)
<b>Tipo de intervención</b>	2 años: dieta mediterránea + ejercicio físico.	8 semanas: entrenamiento de resistencia.	12 semanas: práctica de yoga.
<b>Población</b>	Mujeres 35-55 años.	Hombres 25,9 $\pm$ 2,3 años.	Hombres y mujeres 20-45 años.

Resultados	Inicio	2 años	Inicio	8 semanas	Inicio	12 semanas
<b>Peso (kg)</b>	92,7 ±13,8	↓83,8 ±13,4	89,59 ±9,52	↓85,51 ± 9,07	76,2 ±2,5	↓74,0 ±2,3
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	36,3 ±4,7	↓33,3 ± 4,8	28,41 ±2,37	↓27,14 ±2,47	30,7 ±0,9	↓29,8 ±0,8
<b>Grasa total (%)</b>	-		27,01 ±2,95	↓24,39 ± 3,37	-	
<b>Grasa abdominal (%)</b>	-		28,91 ±3,37	↓25,66 ±3,07	-	
<b>Circunferencia cintura (cm)</b>	111,7 ±11,1	↓105,6 ±12,8	100,58 ±4,96	↓91,79 ±5,62	95,0 ±2,1	↓92,1 ±2,0
<b>Presión arterial (mmHg)</b>	Sin cambios significativos		Sin cambios significativos		124 ±3	↓121 ±3
<b>Glucosa (mmol/l)</b>	Sin cambios significativos		Sin cambios significativos		115,5 ±6,3	↓107,6 ±6,2
<b>HbA1c</b>	Sin cambios significativos		-		-	
<b>HOMA-IR</b>	-		1,14 ±105	↓0,58 ±0,44	-	
<b>QUICKI</b>	-		0,39 ±0,04	↑0,45 ±0,03	-	
<b>Colesterol total</b>	Sin cambios significativos		Sin cambios significativos		-	
<b>LDL-Colesterol (mg/dL)</b>	Sin cambios significativos		109,44 ±25,53	↓97,59 ±21,94	-	
<b>HDL-Colesterol (mmol/l)</b>	Sin cambios significativos		Sin cambios significativos		Sin cambios significativos	
<b>Triglicéridos (mmol/l)</b>	Sin cambios significativos		Sin cambios significativos		Sin cambios significativos	
<b>Leptina (ng/ml)</b>	-		6,62 ±2,65	↓2,68 ±1,48	22,8 ±9,6	↓18,9 ±8,7
<b>Adiponectina (ng/ml)</b>	7,4 ±2,7	↓7,05 ± 3,7	6,70 ±2,66	↓6,03 ±2,30	5,18 ±1,1	↑5,54 ±1,3
<b>Resistina (ng/ml)</b>	5,3 ± 2,2	↑8,1 ±2,9	-		-	
<b>Visfatina (ng/ml)</b>	-		39,44 ±13,41	↓33,48 ±12,72	-	
<b>Quemerina (ng/ml)</b>	-		145,2 ±66,3	↓118,1 ±48,2	-	
<b>Apelina (pg/ml)</b>	-		648,7 ±198,2	↓555,3 ±183,7	-	
<b>Semaphorina3C (ng/ml)</b>	-		6,95 ±1,15	↓5,12 ±1,95	-	
<b>TNFα (pg/ml)</b>	13,6± 1,5	↓11,1 ±2,9	-		Sin cambios significativos	
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	4,8 ± 1,0	↓2,4 ±0,6	-		1,16 ±0,67	↓0,75 ±0,36
<b>PCR (mg/l)</b>	5,3 ± 2,7	↓3,3 ± 3,1	-		-	

IMC: Índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HOMA-IR: Índice HOMA de resistencia a la insulina; QUICKI: índice QUICK de sensibilidad a la insulina; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TNFα: Factor de necrosis tumoral alfa; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva.

Los autores Khoshnaw DM y Ghadge AA (45) también analizaron si la práctica de yoga podía ayudar a mejorar los factores de riesgo de desarrollo de síndrome metabólico; la premisa de este estudio se basaba en que el síndrome metabólico se asocia, además de a una vida sedentaria y malos hábitos alimenticios, a un estilo de vida estresante y, a través del yoga, se podía mejorar este aspecto.

La práctica de yoga resultó en una reducción significativa de los niveles de HbA1c y glucosa en sangre, el metabolismo lipídico mejoró o se mantuvo estable en algunos casos y todos los valores antropométricos mejoraron significativamente. También hubo una mejora en los valores de adiponectina y leptina (45). Los resultados obtenidos en este estudio se correlacionan con los del estudio de Yadav et al. (44) presentados en la **Tabla 6**.

Por otra parte, Schmid FM et al. (46) realizaron un estudio con el objetivo de caracterizar el perfil pro-inflamatorio, centrándose específicamente en las citocinas y el impacto de la actividad física en personas con obesidad. Para ello, seleccionaron 117 pacientes obesos y 83 voluntarios no obesos de control. Los resultados mostraron cómo la obesidad se asociaba significativamente con niveles elevados de IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . En particular, los niveles de IL-4 ( $1,66 \pm 0,57$  vs  $1,36 \pm 0,43$  pg/ml), IL-10 ( $1,71 \pm 0,79$  vs  $1,08 \pm 0,89$  pg/ml) e IL-13 ( $1,98 \pm 0,65$  vs  $1,55 \pm 0,61$  pg/ml) eran especialmente elevados en pacientes obesos con baja actividad física en comparación con aquellos que realizaban ejercicio de forma habitual (46).

En general, la práctica de cualquier intervención para la pérdida de peso mejora tanto los parámetros antropométricos y bioquímicos como el perfil inflamatorio. Sin embargo, los cambios pueden ser bidireccionales si cesan los hábitos de vida saludables.

Bluher et al. (5), mostraron esto a través de un caso ejemplo de un hombre obeso de 48 años en el que variaciones en sus hábitos y peso provocan una transición desde un fenotipo MUO a uno MHO, y posteriormente, cuando interrumpe el tratamiento recae al fenotipo MUO nuevamente. Esto demuestra que el fenotipo MHO es inestable y que la transición entre los fenotipos no es unidireccional y puede cambiar a lo largo del tiempo, por ejemplo, en respuesta a intervenciones para la pérdida de peso (5).



## 5. DISCUSIÓN

En la década de los 80, varios estudios comenzaron a describir un fenotipo “benigno” de obesidad, conocida como obesidad metabólicamente saludable, representando un subtipo de obesidad sin sus comorbilidades características (47). A día de hoy todavía se sigue debatiendo si esta denominación “saludable” es correcta teniendo en cuenta que la obesidad en sí misma se considera una enfermedad.

La obesidad metabólicamente saludable se ha definido normalmente como la ausencia de alteraciones metabólicas y cardiovasculares. Sin embargo, la heterogeneidad e inconsistencia de las distintas definiciones supone una gran limitación en varios aspectos. Primero, la duda a la hora de clasificar a los sujetos e interpretar los diferentes estudios con distintos criterios de clasificación; por otra parte, la dificultad de tener datos fiables sobre la prevalencia real de la obesidad saludable y no saludable.

Son muchos los estudios que manifiestan este problema, tal y como se muestra en esta revisión. Es evidente que urge la necesidad de crear unos criterios estandarizados para clasificar a los sujetos MHO y definir el umbral de normalidad metabólica para disponer de un modelo sólido de estudio de los mecanismos que ligan la obesidad a las complicaciones cardiometabólicas o que protegen a las personas obesas de desarrollar otras enfermedades (5, 48).

El proyecto BioShare-EU Healthy Obese Project (48) abordó en 2014 un estudio internacional colaborativo a gran escala para unificar las características que definen el fenotipo MHO y estudiar su prevalencia en Europa. Este estudio demostró una variación considerable en la prevalencia de MHO (2-30%) en la población europea, siendo mayor en mujeres que en hombres y disminuyendo el porcentaje con la edad en ambos sexos. Un estudio similar recientemente realizado en población China (**Tabla 2**) apoya las mismas conclusiones respecto a la prevalencia de MHO y la necesidad de clasificar con certeza a la población obesa (20).

Disponer de un panel normalizado de clasificación de los distintos fenotipos de obesidad y sus riesgos sería de gran relevancia; la obesidad es una enfermedad con altos costes a nivel de salud y conlleva una gran carga económica y social y una mayor discapacidad y mortalidad.

A la hora de analizar las diferencias entre los dos fenotipos de obesidad, MUO y MHO, se pueden recurrir a una gran variedad de criterios antropométricos, bioquímicos o inflamatorios.

Con respecto a los criterios antropométricos y bioquímicos, los estudios incluidos en la **Tabla 3** de esta revisión coincidían en la mayoría de los parámetros a estudiar. En todos ellos se vio como el fenotipo MHO tenía un perfil mucho más favorable que el fenotipo MUO; sin embargo, y teniendo en cuenta que la obesidad metabólicamente saludable se define por la ausencia de alteraciones en la tensión arterial, en el metabolismo lipídico y en el de la glucosa y por la ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular, es evidente que los resultados sean más favorables en los sujetos MHO, presentándose, además, en rangos de normalidad.

Con respecto a los criterios inflamatorios, la obesidad y el acúmulo de grasa visceral provocan la infiltración por células inmunes, provocando un estado inflamatorio y un patrón desfavorable de secreción de adipocinas y citocinas que conducen a un aumento de la resistencia a la insulina y a una correspondiente disfunción metabólica (47). No obstante, la evidencia existente sobre estas alteraciones en sujetos con un fenotipo MHO y los aspectos diferenciales con los sujetos MUO es muy limitada.

La evaluación de las adipocinas en sujetos MHO podría ser clave para identificar cambios en el riesgo cardiovascular y metabólico. Sin embargo, la mayoría de los estudios no tienen en cuenta estos factores y los que lo hacen muestran una gran heterogeneidad en los parámetros y en la metodología utilizada; por lo tanto, queda un interrogante para los futuros estudios y es qué parámetros son los que podrían predecir el cambio entre MHO y MUO y su idoneidad para ser incluidos y analizados.

Las principales adipocinas estudiadas en relación a la patogénesis de la obesidad son la leptina, la adiponectina y la resistina.

La leptina es una proteína de 16-kDa producida principalmente por el tejido adiposo blanco. Sus principales funciones son la regulación de la ingesta y del peso corporal por medio de la saciedad y el aumento del gasto energético (10).

Aunque la leptina se describe como la hormona anti-obesidad, en personas obesas se ha encontrado que su concentración está aumentada, induciendo un estado de resistencia a la leptina que se acompaña por el incremento de la secreción de TNF- $\alpha$  e

IL-6 (48); además, esta resistencia provoca la pérdida de sensibilidad a sus funciones. El resultado final es similar al del déficit de leptina o de su receptor, que también resulta en obesidad, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (10, 47).

Numerosos estudios, además de los presentados en la **Tabla 4** de esta revisión, han mostrado que la población con MHO presenta valores más bajos en la leptina que MUO, pero los valores que se muestran en sujetos MHO siguen indicando en muchos casos un estado de hiperleptinemia.

La leptina tiene asignado un papel crucial como biomarcador de enfermedades cardiometabólicas e incluso se ha sugerido que puede predecir el daño miocárdico; niveles elevados de leptina parecen relacionarse con un riesgo cardiovascular aumentado en población obesa (47).

La adiponectina es una adipocina compuesta por 247 aminoácidos producida por el tejido adiposo blanco y secretada principalmente por el tejido adiposo visceral (47). Esta proteína tiene propiedades anti-inflamatorias, antidiabéticas y anti-aterogénicas, como la inhibición de la adhesión endotelial de los monocitos o la secreción de TNF- $\alpha$  por los macrófagos (10, 49). Por su parte, la IL-6 y el TNF- $\alpha$  son inhibidores potentes de la expresión y síntesis de la adiponectina (49).

Su concentración plasmática presenta una correlación inversa con la masa corporal, con la resistencia a la insulina y con los estados inflamatorios, de manera que en obesidad sus niveles se encuentran disminuidos (49). La hipoadiponectinemia en estados de obesidad se relaciona con el desarrollo de un estado hiperglucémico y contribuye a la génesis diabetes tipo 2 (47); de la misma forma, la hipoadiponectinemia genética se expresa fenotípicamente como síndrome metabólico (10).

La alteración en el perfil de secreción de las adipocinas con valores de leptina elevados y de adiponectina disminuidos sugiere la existencia de un estado pro-inflamatorio (47), estado que en numerosas ocasiones ocurre en ambos grupos, MHO y MUO.

La resistina es una adipocina de 12.5 k-Da cuya expresión se relaciona con la inducción de estímulos pro-inflamatorios, perpetuando la respuesta inflamatoria y generando resistencia a la insulina (50). En ratones obesos, las concentraciones plasmáticas de resistina eran mayores que en ratones no obesos y la administración de un anticuerpo contra la resistina provocó un aumento en la sensibilidad a la insulina.

Los resultados sugieren que la resistina es un factor causante de la resistencia a la insulina en obesidad y el bloqueo de su acción y expresión mediante fármacos, como las glitazonas, aumentan la sensibilidad a esta (10).

Estas son las principales adipocinas relacionadas con la obesidad y las más referenciadas; sin embargo, el tejido adiposo produce una amplia variedad de adipocinas, algunas de las cuales es necesario mencionar por el interés que están despertando en los últimos años (**Tabla 4**), aunque los datos sobre su contribución a la obesidad no son concluyentes.

Una de ellas es la irisina; es una adipocina secretada por el tejido adiposo y también liberada por el músculo esquelético tras el ejercicio. Aumenta el gasto energético, mejora la sensibilidad a la insulina e induce la pérdida de peso (50); estas características la hacen aparecer como una prometedora diana terapéutica para el control de la obesidad.

Existen evidencias contradictorias sobre la relación de la irisina con la obesidad. Varios estudios han encontrado que los niveles de irisina se correlacionan de manera positiva con los parámetros de adiposidad, como el IMC, siendo la masa grasa el principal determinante propuesto de los niveles circulantes de irisina; se ha sugerido que estos niveles elevados de irisina en la población obesa son debidos a una respuesta compensadora inducida por las alteraciones metabólicas, como el descenso de los niveles de insulina para mantener el equilibrio entre gasto y reserva energética (16).

Por otra parte, en la **Tabla 4** se recogen dos estudios (27, 28) que detectan disminuciones en los niveles de irisina en sujetos MUO. Las causas de estas discrepancias están por determinar, pero hay que considerar la proporción de masa grasa y masa muscular y la relación con otras adipocinas que puedan modificar la irisina circulante y que afectan a la señalización de la insulina y al metabolismo de lípidos y glucosa tanto en el tejido adiposo como en otros tejidos periféricos.

La vaspina es otra adipocina producida por el tejido subcutáneo y el tejido adiposo visceral. Interviene en el metabolismo de la glucosa mejorando la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina (16). La vaspina puede considerarse un predictor del síndrome metabólico: niveles bajos en su concentración se asocian con alteraciones en el control del metabolismo glucémico; por otra parte, también se produce un

aumento compensatorio de sus niveles en situaciones de resistencia a la insulina (16). Esto puede explicar cómo en la obesidad puede detectarse tanto incrementos como descensos en su concentración.

Otras dos hormonas recientemente identificadas como adipocinas son la visfatina y la quemerina; actúan como factores pro-inflamatorios y sus niveles se suelen encontrar elevados en obesidad.

La visfatina se correlaciona con los niveles de grasa visceral y afecta a la sensibilidad a la insulina. Además, induce la producción de citocinas inflamatorias, destacando IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6 (51).

La quemerina regula la angiogénesis, adipogénesis y el metabolismo energético. Sus niveles aumentados se correlacionan con la inflamación de bajo grado, tensión arterial y resistencia a la insulina y con niveles de proteína C reactiva en enfermedades inflamatorias crónicas (33).

En conjunto, todas las adipocinas secretadas son moléculas señalizadoras activas que forman un complejo entramado regulador con una profunda influencia en el metabolismo energético del organismo. La inconsistencia de los datos sobre adipocinas puede deberse a varios factores: las adipocinas pueden ser secretadas por otros tejidos además del adiposo y los niveles circulantes no reflejan la concentración local tisular.

A pesar de que el fenotipo MHO se considera un estado benigno de obesidad, los individuos con MHO y todos los individuos obesos en general, mantienen la indicación para someterse a intervenciones para la pérdida de peso, puesto que, aunque el riesgo de desarrollo de alteraciones cardiometabólicas es menor, sigue estando presente, considerándose el fenotipo MHO un estado transitorio e inestable (5).

Los factores dietéticos, el estilo de vida y la actividad física influyen de manera sustancial en el perfil de adipocinas circulantes y en el desarrollo las alteraciones cardiometabólicas asociadas a la obesidad. El ejercicio físico es una estrategia efectiva para prevenir y tratar la obesidad y las adipocinas presentan un papel importante en la respuesta del cuerpo al ejercicio; sus niveles varían en respuesta a la práctica de ejercicio de manera continuada, sobre todo cuando existen cambios en la composición corporal relacionados con la pérdida de tejido adiposo visceral (50).

Son la leptina, la adiponectina, la resistina y la irisina las adipocinas que han mostrado mayores variaciones en individuos obesos sometidos a intervenciones para la pérdida de peso mediante la práctica de actividad física.

Se han descrito cambios en las concentraciones de leptina incluso con episodios de ejercicio agudo; sin embargo, para restaurar las funciones fisiológicas de la leptina es necesaria la práctica de ejercicio de manera mantenida. Una vez recuperada la sensibilidad de la leptina en órganos periféricos, ésta puede ayudar al mantenimiento de la pérdida de peso puesto que incrementa el metabolismo glucídico y promueve la disminución del contenido lipídico intrahepático (50).

Con respecto a la adiponectina, algunos estudios han encontrado un aumento en sus niveles durante el periodo de recuperación después de un episodio agudo de ejercicio aeróbico o de resistencia. Con la práctica mantenida de ejercicio, se ha demostrado un aumento de los niveles de adiponectina mayor que de forma aguda (50). La restauración de los niveles de adiponectina ayuda a mantener los niveles de grasa visceral por el ambiente anti-inflamatorio necesario para la lipólisis y termogénesis y su propia producción (50). Aunque en estudios presentados en la **Tabla 6** no se detecta un aumento de los niveles de adiponectina (11, 43), sí que se observa un descenso de grasa visceral gracias al ejercicio y una mejora del estatus metabólico del tejido adiposo y de su entorno inflamatorio.

Existe bastante controversia sobre el papel del ejercicio como regulador de los niveles de resistina, irisina y otras adipocinas. La variación de sus niveles se asocia con el medio anti-inflamatorio generado por el ejercicio y la disminución de la grasa visceral y del índice de masa corporal, pero es necesario estudiar otros parámetros de adiposidad (50).

Con respecto a las citocinas, también se ha mostrado cómo la actividad física regula su producción, demostrando un efecto beneficioso en la prevención de comorbilidades asociadas a la obesidad (46). En relación con esto, Gonzalez Gil AM et al. (50) han mostrado que durante la práctica de ejercicio el músculo esquelético secreta IL-6 con un efecto anti-inflamatorio y mejorando la sensibilidad a la insulina; sus niveles aumentan después de la práctica de ejercicio y parece tener un papel fundamental en la pérdida de tejido adiposo visceral.

En individuos sanos se ha demostrado como la práctica de ejercicio mantiene un entorno anti-inflamatorio y provoca un descenso en los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-6 y PCR y un aumento en los niveles de la citocina anti-inflamatoria IL-10; en los sujetos obesos MUO con diabetes mellitus tipo 2 también se observaron los mismos efectos (11, 50), remarcando las propiedades anti-inflamatorias del ejercicio independientemente del estado metabólico preexistente. Esta capacidad anti-inflamatoria también está relacionada con la disminución de los monocitos inflamatorios circulantes y su infiltración del tejido adiposo visceral (50).

Las adipocinas y citocinas actúan de manera organizada modulando los procesos metabólicos sistémicos. La práctica de actividad física es una herramienta importante gracias a la cual las concentraciones de las adipocinas y citocinas tienden claramente a normalizarse, principalmente en respuesta al ejercicio realizado de manera continuada; esta normalización también viene dada por la redistribución energética, la pérdida de peso y la disminución del exceso de grasa visceral ya que también presenta una relación causal en la patogénesis de las alteraciones cardiovasculares y metabólicas (50).

Este estudio de revisión presenta varias limitaciones que ya se han mencionado pero que se han de considerar a la hora de interpretar los resultados. Una de las principales limitaciones es la heterogeneidad de criterios para definir los fenotipos de obesidad y la variabilidad de metodologías utilizadas para cuantificar los parámetros metabólicos y las adipocinas. Por otra parte, los criterios de inclusión de la población en los estudios no siempre discriminan por edad, sexo, estilo de vida o tipo de dieta y tampoco hay ninguna referencia de estudios genéticos en la población de estudio. Por último, en la mayoría de los estudios en humanos la determinación de los niveles de adipocinas y citocinas es únicamente sérica y no se tiene en cuenta la cantidad de cada adipocina a nivel celular ni tisular.

## 6. CONCLUSIONES

- La obesidad metabólicamente saludable (MHO) se caracteriza por la ausencia de disfunciones metabólicas, presentando parámetros bioquímicos dentro de los rangos de normalidad, mientras que el fenotipo no saludable (MUO) se caracteriza por hipertensión, dislipemia y/o resistencia a la insulina.
- Existe una gran inconsistencia en la definición de este fenotipo MHO, pudiendo representar este término distintas prevalencias en función del criterio de clasificación elegido; por ello, es necesario establecer unos criterios claros para determinar si un individuo obeso es realmente metabólicamente saludable.
- En términos de parámetros inflamatorios, MHO y MUO muestran similitudes y diferencias. Las citocinas pro-inflamatorias IL-6 y TNF- $\alpha$  no presentan variaciones significativas; sin embargo, en todos los estudios se detecta inflamación sistémica en el grupo MUO con valores de PCR mayores que en el grupo MHO.
- El perfil de las adipocinas circulantes presenta variaciones significativas entre los grupos de obesidad saludable y no saludable, aunque no siempre son concluyentes. Las adipocinas pueden ser biomarcadores de utilidad para evaluar el riesgo de aparición de alteraciones cardiometabólicas asociadas a la obesidad, pero queda pendiente su validación en futuras investigaciones.
- Las intervenciones para la pérdida de peso son una indicación para cualquier paciente con obesidad; también en aquellos sujetos MHO ya que se trata de un fenotipo inestable y transitorio, y el riesgo de padecer determinadas enfermedades, así como el riesgo de mortalidad, es mucho mayor comparado con los individuos sanos no obesos.

El ejercicio físico ha demostrado ser útil tanto para la pérdida de tejido adiposo y peso como para la normalización de las adipocinas y del perfil inflamatorio en sujetos obesos.

- Son necesarios más estudios que, usando criterios de clasificación unificados, analicen las diferencias entre los fenotipos MHO y MUO, incluyendo en el estudio de estas diferencias el papel de las adipocinas y citocinas con el fin de otorgarles un valor pronóstico y terapéutico adecuado.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019 [consulta, 12/01/2021];15(5):288–298. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41574-019-0176-8>.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC): Abarca-Gómez L, A Abdeen Z, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, *et al*. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* [Internet]. 2017 [consulta, 12/01/2021];390(10113):2627–2642. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321293>.
3. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts* [Internet]. 2017 [consulta, 12/01/2021]; 10 (3): 207-215. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/471488>.
4. Lee H, Lee IS, Choue R. Obesity, Inflammation and Diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* [Internet]. 2013 [consulta 12/02/2021];16(3):143-152. Disponible en: <https://doi.org/10.5223/pghn.2013.16.3.143>
5. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine. Reviews* [Internet]. 2020 [consulta, 15/12/2020]; 41(3):405-420. Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article/41/3/405/5780090>.
6. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* [Internet]. 2017 [consulta, 14/01/2021];127(1):1–4. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/92035>.
7. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2011 [consulta, 27/01/2021];11(2):85-97. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nri2921>

8. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 [consulta, 14/01/2021];121(6):2111–2117. Disponible en: <http://www.jci.org/articles/view/57132>.
9. Richard AJ, White U, Elks CM, Stephens JM. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000 [consulta, 19/01/2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555602/>.
10. Funahashi T, Shimomura I, Matsuzawa Y. Adipocytokines. En: Martini L. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2ª ed. Elvise; 2004. p.41-44.
11. Gómez-Huelgas R, Ruiz-Nava J, Santamaria-Fernandez S, Vargas-Candela A, Alarcon-Martin AV, et al. Impact of Intensive Lifestyle Modification on Levels of Adipokines and Inflammatory Biomarkers in Metabolically Healthy Obese Women. *Mediators of Inflammation* [Internet]. 2019 [consulta, 24/01/2021]; 2019: 1-9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2019/4165260/>
12. Johnson C, Drummer C, Virtue A, Gao T, Hernandez M, Singh L. Increased expression of resistin in microRNA-155-deficient white adipose tissues may be a possible driver of metabolically healthy obesity transition to classical obesity. *Front.Physiol* [Internet]. 2018 [consulta, 15/03/2021]; 9:1297. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30369883/>
13. Izaola O, De Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutricion hospitalaria* [Internet]. 2015 [consulta 12/02/2021];(6):2352-8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3092/309238516003.pdf>
14. Brandao I, Matins MJ, Monteiro. Metabolically Healthy Obesity - Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites* [Internet]. 2020 [consulta, 17/12/2020]; 10(2):48. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-1989/10/2/48>.
15. 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* [Internet]. 2011 [consulta, 18/12/2020]; 11 (1):754. Disponible en: <http://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-11-754>.
16. Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 2014 [consulta, 15/12/2020]; 171(6):209-219. Disponible en: <https://ejebioscientifica.com/view/journals/eje/171/6/R209.xml>.
  17. Lecube A, Monereo S, Rubio MA, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2016 [consulta, 15/01/2021];64(1):15-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.002>.
  18. Rodrigo Cano S, Soriano del Castillo JM, Merino Torres JF. Causas y tratamiento de la obesidad. *Nutr. clín. diet. Hosp* [Internet]. 2017 [consulta, 15/01/2021]; 37(4):87-92. Disponible en: <https://doi.org/10.12873/374rodrigo>.
  19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 [consulta, 11/03/2021]; 6(7): e1000097. Disponible en: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)
  20. Liu C, Wang C, Guan S, Liu H, Wu X, Zhang Z, et al. The Prevalence of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria. *Obes Facts* [Internet]. 2019 [consulta, 13/02/2021];12(1):78-90. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/495852>
  21. Koborová I, Gurecká R, Csongová M, Volkovová K, Szökő É, Tábi T, et al. Association between metabolically healthy central obesity in women and levels of soluble receptor for advanced glycation end products, soluble vascular adhesion protein-1, and activity of semicarbazide-sensitive amine oxidase. *Croat Med J* [Internet]. 2017 [consulta, 25/01/2021];58(2):106-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5410733/>

22. Zachariah JP, Quiroz R, Nelson KP, Teng Z, Keaney JF, Sullivan LM, et al. Prospective Relation of Circulating Adipokines to Incident Metabolic Syndrome: The Framingham Heart Study. *JAHA* [Internet]. 2017 [consulta, 07/03/2021];6(7). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.004974>.
23. Khawaja K, Mian S, Fatima A, Tahir G, Khan F, Burney S, et al. Phenotypic and metabolic dichotomy in obesity: clinical, biochemical and immunological correlates of metabolically divergent obese phenotypes in healthy South Asian adults. *Smedj* [Internet]. 2018 [consulta, 16/02/2021];59(8):431-8. Disponible en: <http://www.smj.org.sg/article/phenotypic-and-metabolic-dichotomy-obesity-clinical-biochemical-and-immunological-correlates>.
24. Abdurahman AA, Azadbakhat L, Rasouli M, Chamari M, Qorbani M, Dorosty AR. Association of dietary inflammatory index with metabolic profile in metabolically healthy and unhealthy obese people. *Nutr Diet* [Internet]. 2019 [consulta, 25/01/2021];76(2):192-198. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30402959/>
25. Wijetunge S, Ratnayake RMCJ, Kotakadeniya HMSRB, Rosairo S, Albracht-Schulte K, Ramalingam L, et al. Association between serum and adipose tissue resistin with dysglycemia in South Asian women. *Nutr & Diabetes* [Internet]. 2019 [consulta, 07/03/2021];9(1):5. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41387-019-0071-3>
26. Komosinska-Vassev K, Gala O, Olczyk K, Jura-Półtorak A, Olczyk P. The Usefulness of Diagnostic Panels Based on Circulating Adipocytokines/Regulatory Peptides, Renal Function Tests, Insulin Resistance Indicators and Lipid-Carbohydrate Metabolism Parameters in Diagnosis and Prognosis of Type 2 Diabetes Mellitus with Obesity. *Biomolecules* [Internet]. 2020 [consulta, 15/02/2021];10(9):1304. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/9/1304>
27. Yosae S, Basirat R, Hamidi A, Esteghamati A, Khodadost M, Shidfar F, Bitarafan V, Djafarian K. Serum irisin levels in metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity: A case-control study. *Med J Islam Repub Iran*

- [Internet]. 2020 [consulta, 07/03/2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456437/>
28. Zhang R, Fu T, Zhao X, Qiu Y, Hu X, Shi H, et al. Association of Circulating Irisin Levels with Adiposity and Glucose Metabolic Profiles in a Middle-Aged Chinese Population: A Cross-Sectional Study. *DMSO* [Internet]. 2020 [consulta, 07/03/2021]; (13):4105-12. Disponible en: <https://www.dovepress.com/association-of-circulating-irisin-levels-with-adiposity-and-glucose-me-peer-reviewed-article-DMSO>
29. Kiec-Klimczak M, Malczewska-malec M, Razny U, Zdzienicka A, Gruca A et al. Assessment of incretins in oral glucose and lipid tolerance tests may be indicative in the diagnosis of metabolic syndrome aggravation. *Journal of physiology and pharmacology* [Internet]. 2016 [consulta, 14/03/2021]; 67(2): 217-226. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27226181/>
30. Razny U, Fedak D, Kiec-Wilk B, Goralska J, Gruca A, Zdzienicka A, et al. Carboxylated and undercarboxylated osteocalcin in metabolic complications of human obesity and prediabetes: Osteocalcin in obese and prediabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2017 [consulta, 14/03/2021];33(3):2862. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/dmrr.2862>
31. Habib SS, Eshki A, Altassan B, Fatani D, Helmi H, Alsaif S. Relationship of serum novel adipokine chemerin levels with body composition, insulin resistance, dyslipidemia and diabetes in Saudi women. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. 2017 [consulta, 14/03/2021]; 21: 1296-1302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387898/>
32. Cătoi A, Pârvu A, Andreicuț A, Mironiuc A, Crăciun A, Cătoi C, et al. Metabolically Healthy versus Unhealthy Morbidly Obese: Chronic Inflammation, Nitro-Oxidative Stress, and Insulin Resistance. *Nutrients* [Internet]. 2018 [consulta, 14/03/2021];10(9):1199. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/9/1199>

33. Buechler C, Feder S, Haberl E, Aslanidis C. Chemerin Isoforms and Activity in Obesity. *IJMS* [Internet]. 2019 [consulta, 07/03/2021];20(5):1128. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20051128>
34. Dostálová I, Sedláčková D, Papezová H, Nedvídková J, Haluzík M. Serum visfatin levels in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Physiol Res* [Internet]. 2009 [consulta, 27/02/2021];58(6):903-7. Disponible en: [http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/58/58\\_903.pdf](http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/58/58_903.pdf)
35. Hammarstedt A, Pihlajamäki J, Rotter Sopasakis V, Gogg S, Jansson P-A, Laakso M, et al. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 [consulta, 27/02/2021];91(3):1181-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1395>
36. García-Fuentes E, García-Almeida JM, García-Arnés J, García-Serrano S, Rivas-Marín J, Gallego-Perales JL, et al. Plasma visfatin concentrations in severely obese subjects are increased after intestinal bypass. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2007 [consulta, 27/02/2021];15(10):2391-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.284>
37. Oliveira de Souza M, Barbosa P, Pala D, Ferreira Amaral J, Pinheiro Volp AC, Nascimento de Freitas R. A prospective study in women: açai (Euterpe oleracea Martius) dietary intake affects serum p-selectin, leptin, and visfatin levels. *Nutr Hosp* [Internet]. 2021 [consulta, 27/02/2021]; 38 (1): 1-217. Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/03342/show>
38. Ye Y, Hou X, Pan X, Lu J, Jia W. Serum vaspin level in relation to postprandial plasma glucose concentration in subjects with diabetes. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2009[consulta, 27/02/2021];122(21):2530-3. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/db07-1045>
39. Hosseini M, Nezhadali M, Hedayati M. Association of vaspin rs2236242 gene polymorphism with serum vaspin level, insulin resistance and diabetes in an Iranian diabetic/pre-diabetic population. *J Med Biochem* [Internet]. 2021[consulta, 27/02/2021];40(1):33-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857855/>

40. Ferland DJ, Mullick AE, Watts SW. Chemerin as a Driver of Hypertension: A Consideration. *Am J Hypertens* [Internet]. 2020[consulta, 27/02/2021];33(11):975-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7759724/>
41. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G. Cytokine Levels in the Serum of Healthy Subjects. Cui G, editor. *Mediators of Inflammation* [Internet]. 2013[consulta, 27/02/2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/434010>
42. Wang Y, Zheng X, Xie X, Qian W, Zhang L, Ren W. Correlation of increased serum adiponin with increased cardiovascular risks in adult patients with growth hormone deficiency. *Endocr Pract* [Internet]. 2019 [consulta, 27/02/2021];25(5):446-453. Disponible en: <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0541>
43. Nam JS, Ahn CW, Park HJ, Kim YS. Semaphorin 3 C is a Novel Adipokine Representing Exercise-Induced Improvements of Metabolism in Metabolically Healthy Obese Young Males. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [consulta, 20/01/2021];10(1):10005. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-67004-7>
44. Yadav R, Yadav RK, Khadgawat R, Pandey RM. Comparative efficacy of a 12 week yoga-based lifestyle intervention and dietary intervention on adipokines, inflammation, and oxidative stress in adults with metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Translational Behavioral Medicine* [Internet]. 2019 [consulta, 18/04/2021];9(4):594-604. Disponible en: <https://academic.oup.com/tbm/article/9/4/594/5055239>
45. Khoshnaw DM, Ghadge AA. Yoga as a complementary therapy for metabolic syndrome: A narrative review. *J Integr Med* [Internet]. 2021 [consulta, 15/02/2021]; 19(1): 6–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.09.002>
46. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, Mergl R, Kirkby KC, Faßhauer M, Stumvoll M, Holdt LM, Teupser D, Hegerl U and Himmerich H. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One* [Internet]. 2015

- [consulta, 24/03/2021]; 10: e0121971. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25781614/>
47. Duque AP, Rodrigues Junior FF, Mediano MF, Tibiriça E, De Lorenzo A. Emerging concepts in metabolically healthy obesity. *Am J Cardiovasc Dis* [Internet]. 2020 [consulta, 12/03/2021]; 10(2):48-61. Disponible en: [www.AJCD.us](http://www.AJCD.us) /ISSN:2160-200X/AJCD0112359.
48. Van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slate SN, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2014 [consulta, 14/03/2021];14:9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484869/>
49. Velazquez Dominguez JA, Huerta Gonzalez R. La adiponectina y su participación en procesos fisiopatológicos. [Internet]. 2011 [consulta, 01/03/2021]; 4:134. Disponible en: <http://www.encuentros.uma.es/encuentros134/adiponectina.pdf>
50. Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients* [Internet]. 2020 [consulta, 15/03/2021];12(6):1899. Disponible en: [www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)
51. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with pro inflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* [Internet]. 2007 [consulta, 02/04/2021];178(3):1748–1758. Disponible en: <https://www.jimmunol.org/content/178/3/1748.long>