



Universitat
de les Illes Balears

TREBALL DE FI DE GRAU

**OBESITAT NORMOPÈS I OBESITAT
METABÒLICAMENT SANA: CARACTERITZACIÓ,
IMPLICACIONS EN LA SALUT I RELACIÓ AMB LA
DIETA INADEQUADA**

Maria del Mar Nadal Mascaró

Grau de: Biologia

Facultat de: Ciències

Any acadèmic 2021-22

OBESITAT NORMOPÈS I OBESITAT METABÒLICAMENT SANA: CARACTERITIZACIÓ, IMPLICACIONS EN LA SALUT I RELACIÓ AMB LA DIETA INADEQUADA

Maria del Mar Nadal Mascaró

Treball de Fi de Grau

Facultat de: Ciències

Universitat de les Illes Balears

Any acadèmic 2021-22

Paraules clau del treball:

Obesitat normopès, obesitat metabòlicament sana, falsos prims, obesitat, sobrepès, dieta

Nom del tutor / la tutora del treball: Paula Oliver Vara

Nom del tutor / la tutora (si escau): Andrea Costa López (colaborador)

Autoritz la Universitat a incloure aquest treball en el repositori institucional per consultar-lo en accés obert i difondre'l en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Índex

1. Introducció	9
2. Objectius	10
2.1. Objectius específics	10
3. Materials i mètodes	10
3.1. Revisió sistemàtica	10
3.2. Anàlisi de la ingesta alimètica en individus amb NWO i MHO	12
4. Obesitat normopès (NWO): fenotip fals prim	15
4.1. Definició i nomenclatures de l'obesitat normopès	15
4.2. Prevalença del fenotip fals prim	17
4.3. Determinants del fenotip fals prim	17
4.4. Tractament i prevenció	20
5. Obesitat metabòlicament sana (MHO)	21
5.1. Definició de l'obesitat metabòlicament sana	21
5.2. Prevalença de l'obesitat metabòlicament sana	21
5.3. Determinants del fenotip MHO	22
5.4. Tractament i prevenció	26
6. Anàlisi de la ingesta alimentària en individus amb NWO i MHO	27
7. Discussió	29
8. Bibliografia	32
ANNEX	37

Resum

De cada vegada una part més gran de la població mundial pateix sobrepès o obesitat per culpa de la ingesta d'una dieta inadequada, causant diferents complicacions metabòliques. Aquest problema creix a causa de l'existència del conegut com a fenotip fals prim o obesitat normopès (NWO), que inclou a persones primes i aparentment sanes, però que poden tenir el mateix risc per a la salut que les persones amb obesitat. Per altra banda, no tots els tipus d'obesitat són igualment perillosos per a la salut, almenys en els primers moments. En aquest sentit, s'ha definit un fenotip que es coneix com a obesitat metabòlicament sana (MHO). Encara que s'han identificat els aspectes claus dels fenotips NWO i MHO, es necessita arribar a un consens general de la seva definició. En el cas dels individus amb NWO, podem estar enfront un problema de salut pública i és de gran importància identificar i tractar de manera precoç als individus en risc. En el cas dels individus amb MHO, és interessant conèixer quines són les causes de què presentin una obesitat no aparentment lligada amb alteracions en paràmetres de salut metabòlica, encara que poden acabar desenvolupant obesitat insana. En aquest treball s'ha dut a terme una revisió sistemàtica de la bibliografia per caracteritzar aquests fenotips, determinar les seves implicacions en la salut, els seus determinants, i la seva relació amb una dieta inadequada. Per una altra part, s'ha analitzat la ingesta alimentària d'un total de 26 voluntaris amb normopès i metabòlicament saludables (grup control), amb NWO i amb MHO per analitzar si la seva dieta, i els seus hàbits d'exercici físic estan relacionats amb el fenotip que presenten. Els resultats mostren que tots els grups segueixen una dieta hiperlipídica (encara que predominen els greixos insaturats) i baixa en carbohidrats. Les principals diferències es troben en la ingesta de sacarosa i fibra. En el cas dels individus amb MHO, el consum més baix de sacarosa podria explicar el fenotip d'obesitat saludable que presenten, i en el cas contrari, el consum elevat de sacarosa i la baixa ingesta de fibra, podria explicar el fenotip NWO. Una intervenció de pèrdua de pes de 6 mesos al grup amb MHO va reduir el pes corporal i va millorar diferents paràmetres circulants. Segons les dades analitzades, aquest efecte podria ser degut a l'increment d'exercici físic més que a un canvi de dieta. En conclusió, és molt important identificar als individus que estiguin en risc metabòlic, amb independència de si presenten o no obesitat, i sotmetre'ls a teràpies que incloguin canvis a dietes saludables i exercici físic, per evitar l'aparició de futures complicacions metabòliques.

Resumen

Cada vez mayor parte de la población mundial sufre sobrepeso u obesidad por culpa de la ingesta de una dieta inadecuada, causando diferentes complicaciones metabólicas. Este problema crece debido a la existencia del conocido como fenotipo falso delgado u obesidad normopeso (NWO), que incluye a personas delgadas y aparentemente sanas, pero que pueden tener el mismo riesgo para la salud que las personas con obesidad. Por otra parte, no

todos los tipos de obesidad son igualmente peligrosos para la salud, al menos en los primeros momentos. En este sentido, se ha definido un fenotipo que se conoce como obesidad metabólicamente sana (MHO). Aunque se han identificado los aspectos clave de los fenotipos NWO y MHO, se necesita llegar a un consenso general de su definición. En el caso de los individuos con NWO, podemos estar frente a un problema de salud pública y es de gran importancia identificar y tratar de forma precoz a los individuos en riesgo. En el caso de los individuos con MHO, es interesante conocer cuáles son las causas de que presenten una obesidad no aparentemente ligada a alteraciones en parámetros de salud metabólica, aunque pueden acabar desarrollando obesidad insana. En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la bibliografía para caracterizar estos fenotipos, determinar sus implicaciones en la salud, sus determinantes, y su relación con una dieta inadecuada. Por otra parte, se ha analizado la ingesta alimentaria de un total de 26 voluntarios con normopeso y metabólicamente saludables (grupo control), con NWO y con MHO para analizar si su dieta, y sus hábitos de ejercicio físico están relacionados con el fenotipo que presentan. Los resultados muestran que todos los grupos siguen una dieta hiperlipídica (aunque predominan las grasas insaturadas) y baja en carbohidratos. Las principales diferencias se encuentran en la ingesta de sacarosa y fibra. En el caso de los individuos con MHO, el menor consumo de sacarosa podría explicar el fenotipo de obesidad saludable que presentan, y en caso contrario, el consumo elevado de sacarosa y la baja ingesta de fibra, podría explicar el fenotipo NWO. Una intervención de pérdida de peso de 6 meses en el grupo con MHO redujo el peso corporal y mejoró diferentes parámetros circulantes. Según los datos analizados, este efecto podría deberse al incremento de ejercicio físico más que a un cambio de dieta. En conclusión, es muy importante identificar a los individuos que se encuentren en riesgo metabólico, con independencia de si presentan o no obesidad, y someterlos a terapias que incluyan cambios a dietas saludables y ejercicio físico, para evitar la aparición de futuras complicaciones metabólicas.

Abstract

An increasing part of the world population presents overweight or obese due to inadequate diets, causing different metabolic complications. This problem grows due to the existence of what is known as the false thin or normal weight obese phenotype (NWO), which includes thin and apparently healthy people, but who may have the same health risk as people with obesity. On the other hand, not all types of obesity are equally dangerous to health, at least in the early stages. In this respect, a phenotype known as metabolically healthy obesity (MHO) has been defined. Although the key aspects of the NWO and MHO phenotype have been identified, a general consensus on their definition is needed. In the case of individuals with NWO, they may be a public health problem and it is of great importance to identify and treat at-risk individuals

at an early stage. In the case of individuals with MHO, it is interesting to know what causes them to present obesity not apparently linked to alterations in metabolic health parameters, although they may end up developing unhealthy obesity. In this paper, a systematic review of the literature has been carried out to characterise these phenotypes, determine their health implications, their determinants, and their relationship with inadequate diet. On the other hand, the dietary intake of a total of 26 volunteers with normal weight and a healthy metabolism (control group), with NWO and with MHO was analysed to see if their diet and physical exercise habits were related to their phenotype. The results show that all groups have a hyperlipidemic diet (although unsaturated fats predominate) and a low carbohydrate diet. The main differences are found in sucrose and fibre intake. In the case of individuals with MHO, lower sucrose intake could explain the healthy obesity phenotype, and conversely, high sucrose intake and low fibre intake could explain the NWO phenotype. A 6-month weight loss intervention in the MHO group reduced body weight and improved different circulating parameters. According to the data analysed, this effect could be due to increased physical exercise rather than a change in diet. In conclusion, it is very important to identify individuals who are at metabolic risk, regardless of whether or not they present obesity, and to enrol them in therapies that include changes to healthy diets and physical exercise, in order to avoid the development of future metabolic complications.

1. Introducció

L'obesitat és el resultat d'un desequilibri entre la ingesta i la despesa d'energia durant un període prolongat de temps [1]. L'obesitat i el sobrepès es defineixen per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) com l'acumulació anormal o excessiva de greix corporal que pot ser perjudicial per a la salut. La taxa global d'obesitat ha augmentat en totes les edats i sexes, independentment de la localitat geogràfica, l'ètnia, la raça o l'estat socioeconòmic [2]. En els darrers 50 anys, l'obesitat s'ha quasi triplicat en tot el món i és una de les principals causes de mort de la població mundial. El nombre de persones que la pateixen ha augmentat molt, fins a arribar en 2016 a 650 milions de persones afectades [3].

L'obesitat està fortament associada amb diverses malalties com la diabetis tipus II, la dislipidèmia i la hipertensió, que acompanyades de l'adipositat abdominal, formen la síndrome metabòlica [4]. Un individu presenta síndrome metabòlica quan té almenys 3 dels següents 5 criteris: pressió arterial $\geq 130/85$ mmHG o antecedents d'hipertensió, glucosa plasmàtica circulant en dejuni $\geq 5,6$ mmol/L o antecedents de diabetis mellitus, triglicèrids $\geq 1,7$ mmol/L i HDL $< 1,03$ mmol/L en homes i $< 1,3$ mmol/L en dones, i circumferència de cintura ≥ 90 cm en homes i 80 cm en dones [5].

L'Índex de massa corporal (IMC) va ser establert per l'OMS com un indicador per identificar l'obesitat i el sobrepès. Es tracta d'un paràmetre que relaciona el pes i la talla, i que es calcula dividint els quilograms de pes pel quadrat de l'altura en metres ($IMC = \text{pes [kg]} / \text{estatura [m}^2\text{]}$). En el cas dels adults, l'OMS defineix que una persona és normopès si l'IMC està entre 18,5 i 24,9 kg/m², que pateix sobrepès si l'IMC és igual o superior a 25 kg/m² i que pateix obesitat si és igual o superior a 30 kg/m² [3]. No obstant això, l'índex de massa corporal no permet avaluar la composició corporal, ja que no diferencia la massa corporal magra del teixit adipós. Una persona amb un IMC normal pot tenir un percentatge de greix dins els nivells normals o un percentatge excessiu que podria estar amagat per aquest IMC normal [6], [7]. Per exemple, els asiàtics tenen un percentatge major de greix corporal que els caucàsics per al mateix IMC [8]. Aquesta situació s'ha denominat obesitat normopès (NWO - *normal weight obesity* -), i els individus que la presenten poden tenir les mateixes complicacions i riscos metabòlics que les persones amb obesitat, amb l'inconvenient de que com que no tenen sobrepès/obesitat segons l'IMC, poden detectar-se quan ja presenten complicacions metabòliques avançades. En els darrers anys han aparegut fórmules que intenten predir, de manera més encertada que l'IMC, el contingut de greix corporal, com la fórmula CUN-BAE (*Clínica Universitat de Navarra-Body Adiposity Estimator*). Aquesta equació considera l'IMC, però a més a més el sexe i l'edat, per estimar el percentatge de greix corporal i així poder classificar de manera més adequada a la població [9]. Aquesta mesura estableix punts de tall estratificats per sexe per classificar als individus prims, amb sobrepès o obesitat en funció del seu percentatge de

greix corporal, essent de gran utilitat pel cribratge de poblacions amb un risc major de patologies relacionades amb la síndrome metabòlica i major risc de mortalitat [9].

Per altra banda, no tots els tipus d'obesitat són iguals. Tradicionalment, associem que l'excés de pes va relacionat amb complicacions metabòliques, però existeixen individus amb obesitat però sense aquestes complicacions metabòliques, cardiovasculars o altres relacionades amb el pes elevat. Aquests individus es descriuen com a individus amb obesitat metabòlicament sana (MHO -*metabolically healthy obesity*-) per diferenciar-los dels individus amb obesitat metabòlicament insana (MUO -*metabolically unhealthy obesity*-). En l'actualitat existeixen encara moltes incògnites sobre aquests dos tipus d'obesitat, per la qual cosa és important profunditzar en el seu estudi.

2. Objectius

L'objectiu general d'aquest treball és el de conèixer l'estat actual de la investigació científica en l'àmbit de la NWO i MHO mitjançant una revisió bibliogràfica sistemàtica. Es preten profunditzar en el coneixement d'ambdós conceptes, les seves característiques, implicacions en la salut i caracteritzar la seva relació amb la dieta inadequada.

2.1. Objectius específics

Analitzar els criteris existents per definir cada un dels fenotips, així com les diferents nomenclatures existents de l'obesitat normopès.

- Analitzar les implicacions sobre la salut a mitjà-llarg termini.
- Analitzar la relació d'ambdós fenotips amb la nutrició. Per una part, l'efecte d'una alimentació desequilibrada com a detonant dels dos tipus de fenotips i, per altra part, el paper d'una dieta equilibrada i millora dels hàbits per recuperar un estat normopès saludable.
- Analitzar la ingesta alimentària de voluntaris amb fenotips NWO, MHO i normopès per identificar la seva possible relació amb la composició de la dieta.

3. Materials i mètodes

3.1. Revisió sistemàtica

L'actual revisió s'ha duit a terme mitjançant una recerca de la literatura, en la qual s'ha recopilat i analitzat la bibliografia científica, per descriure de manera detallada les característiques biològiques de les persones amb NWO i MHO. La recerca de la bibliografia científica s'ha duit a terme a la base de dades *PubMed*. Es va aplicar una recerca sistemàtica, amb diferents criteris, per delimitar la selecció de tots els articles relacionats amb el tema a estudiar. Es varen dur a terme dues recerques independents, una pel fenotip NWO i l'altre pel fenotip MHO.

L'estratègia de recerca pel fenotip NWO, mostrada a la *Figura 1*, es va basar amb la combinació de les següents paraules clau: NWO, MONW, “normal weight obesity” i “metabolically obese normal weight”; per connectar la recerca dels diferents termes es va utilitzar el conector ‘OR’. Pel fenotip MHO, l'estratègia de recerca, mostrada a la *Figura 2*, es va basar amb la combinació de les següents paraules clau: MHO i “metabolically healthy obese”; per connectar la recerca d'aquests dos termes també es va utilitzar el conector ‘OR’.

Els resultats de la recerca es varen filtrar segons el títol i el resum, es varen seleccionar només aquells realitzats amb humans i només es varen tenir en compte les revisions. En el cas del fenotip NWO es varen seleccionar els articles publicats en el període entre 2002 i 2022 i en el cas del fenotip MHO els articles publicats en el període entre 2017 i 2022. Es va seleccionar un rang de menys anys en el cas del fenotip MHO perquè quantitat d'articles disponibles era molt més gran.

Es varen llegir i revisar els resums de tots articles obtinguts per descartar aquells que no complien amb els objectius d'aquest treball després de llegir el resum. A més, es varen eliminar alguns articles als quals no es va aconseguir accés o que varen resultar duplicats a les dues cerques. Finalment, la bibliografia utilitzada per elaborar la present revisió es va quantificar en 35 articles. A més, també es varen incloure en treball altres articles addicionals sobre el tema que es varen trobar al llegir els articles seleccionats i que també es varen considerar d'interés.

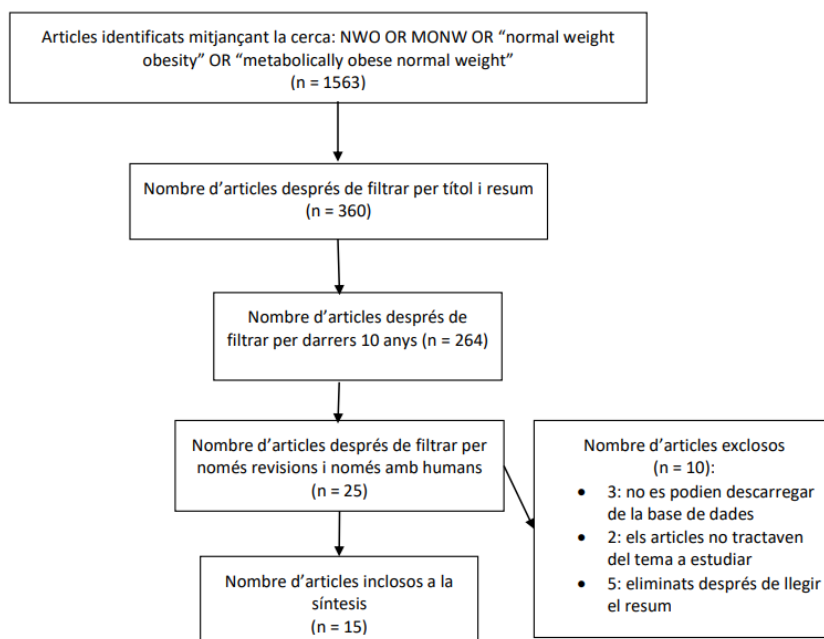


Figura 1. Diagrama de fluxe del procés d'inclusió dels articles pel fenotip NWO.

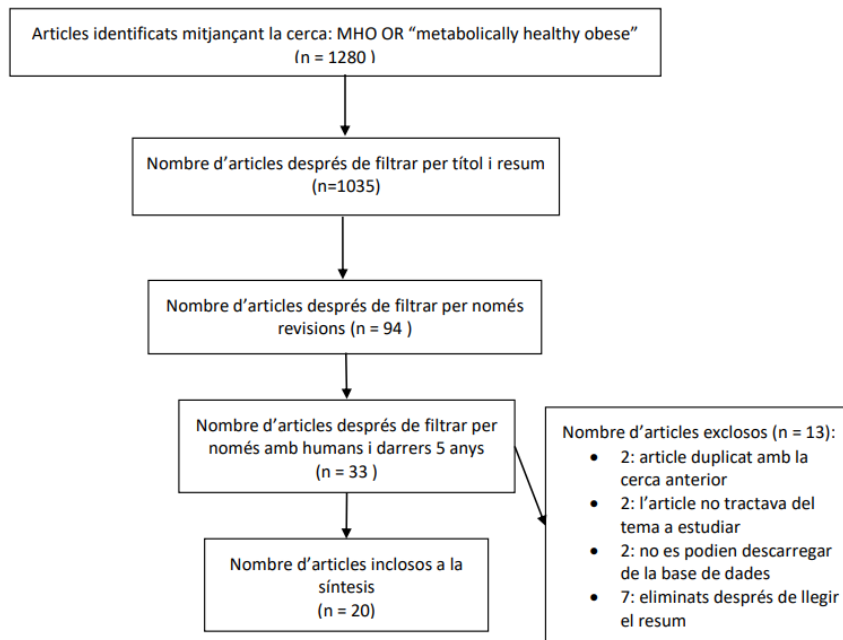


Figura 2. Diagrama de fluxe del procés d'inclusió dels articles pel fenotip MHO.

3.2. Anàlisi de la ingesta alimetaria en individus amb NWO i MHO

Un dels factors que afecten als diferents fenotips d'obesitat és la qualitat de la dieta. Per això, en el present treball, es va realitzar l'anàlisi de la ingesta d'una serie de voluntaris amb fenotip NWO, MHO i en individus normopès. Els voluntaris havien participat en un estudi del grup d'investigació "Nutrigenómica, Biomarcadores y Evaluación de riesgos" (NuBE) de la UIB, el estudi METAHEALTH-TEST, i com a aspecte col·lateral havien realitzat recordatoris de 24 hores, que són els que s'han analitzat.

S'ha analitzat la ingesta d'un subgrup de voluntaris de l'estudi, un total de 27 voluntaris d'entre 18 i 45 anys distribuïts en 4 grups: (1) un grup normopès (NW) compost per 7 individus amb $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$; (2) un grup NWO compost per 7 individus normopès (segons l' $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), però amb sobrepès segons la fórmula CUN-BAE i sense complicacions metabòliques; (3) un grup NWO però amb almenys una complicació metabòlica relacionada amb la síndrome metabòlica (MONW) compost per 5 individus; i finalment, (4) un grup d'individus amb obesitat metabòlicament sana compost per 7 individus, amb un IMC major que 25 kg/m^2 i sense complicacions metabòliques relacionades amb la síndrome metabòlica, abans (MHO_0M) i després (MHO_6M) de seguir un programa de pèrdua de pes de 6 mesos (dieta hipocalòrica amb recomenació d'exercici físic).

A l'annex es resumeixen les principals característiques antropomètriques i metabòliques dels diferents grups, dades que varen ser proporcionades pel grup d'investigació. En resum, els individus amb NWO tenen major IMC que els individus control (encara que el seu valor està per sota de 25 kg/m^2), així com major percentatge de greix corporal i major greix visceral obtingut a partir de valors d'anàlisi de la composició corporal mitjançant l'absorciometria de

raigs X de doble energia (DXA) i també major greix corporal a partir de la fórmula CUN-BAE, a més, en comparació amb els altres grups (ANOVA) els individus del grup NWO tenen menor percentatge de massa magra. Els individus amb MONW tenen l'IMC i el percentatge de greix corporal obtingut a partir dels valors DXA i CUN-BAE i la massa magra amb valors intermedis entre els voluntaris control i els voluntaris amb NWO. El contingut de greix visceral, colesterol total, colesterol LDL, triglicèrids, proteïna C reactiva i d'insulina plasmàtica, és major en aquests individus respecte als voluntaris control. Finalment, els voluntaris amb MHO presenten valors més alts que els voluntaris control per a les següents mesures antropomètriques: pes, IMC (major de 25 kg/m²), circumferència cintura, percentatge de greix corporal obtingut a partir dels valors de DXA i del CUN-BAE, percentatge de greix visceral i pressió arterial diastòlica. Quan es comparen tots els grups, el percentatge de massa magra és menor en aquests voluntaris que en els controls. Pel que fa als paràmetres bioquímics, els individus amb MHO tenen majors nivells de colesterol total i colesterol LDL que els control, encara que tots ells es troben dins dels intervals de referència clínics acceptats, així com majors nivells circulants de proteïna C reactiva (marcador d'inflamació). La intervenció en el grup MHO_6M va produir una pèrdua de pes significativa i la reducció del percentatge de greix corporal (calculat per CUN-BAE) en comparació amb el punt de partida. Encara que la pèrdua de pes no va ser molt acusada (3,52% respecte a l'inici de la intervenció), va ser suficient per observar una recuperació metabòlica. Els individus del grup MHO_6M varen reduir els nivells de colesterol total, LDL i proteïna C reactiva a nivells dels individus control; també varen normalitzar els valors de pressió arterial diastòlica.

Per dur a terme l'anàlisi de la ingesta d'aquests voluntaris es va partir de recordatoris de 24 hores realitzats pels voluntaris de l'estudi METAHEALTH-TEST. Un recordatori de 24 hores consisteix a recordar precisament, descrivint i quantificant, la ingesta dels aliments i begudes consumides durant el període de 24 hores prèvies, o durant el dia anterior a una entrevista, des de la primera consumició del matí fins als últims aliments o begudes consumides a la nit (abans d'anar al llit, o després en el cas de les persones que s'aixequen a mitjanit a menjar i/o beure alguna cosa). La informació hauria de descriure el tipus d'aliment i les seves característiques, la quantitat neta consumida, la forma de preparació, les marques comercials, salses, amaniments (tipus de greixos i olis utilitzats), condiments, líquids, suplementes multivitamínics i suplementes alimentaris.

Els voluntaris amb NW varen realitzar dos recordatoris de 24 h, encara que 2 dels 7 individus no varen fer el del segon dia. En el cas del individus amb NWO, també varen completar dos registres de 24 h, menys 4 individus que no varen realitzar el registre del segon dia. Els individus amb MONW només varen fer un registre de 24 h per individu. Finalment, els voluntaris amb MHO, varen fer dos registres de 24 h abans de l'intervenció de pèrdua de pes,

encara que 3 individus no varen completar el segon registre. Després dels 6 mesos de la intervenció de pèrdua de pes, els voluntaris amb MHO varen tornar a realitzar 2 registres de 24 h, i en aquest cas només varen ser 2 individus els que no varen fer el registre del segon dia. Això fa un total de 50 recordatoris que es varen analitzar per aquest treball de fi de grau.

La transformació dels aliments en energia i nutrients es va realitzar amb el programa informàtic Programa per a Avaluació de Dietes i càlculs d'Alimentació (DIAL). El programa DIAL s'ha dissenyat per calcular, valorar, planificar i modificar de manera senzilla qualsevol tipus de dieta, introduint manualment els aliments. El programa proporciona diferents dades com les kcal, la quantitat de macronutrients i el tipus (greixos saturats i insaturats...), les vitamines, els minerals i els elements traça, encara que aquests tres darrers no s'han utilitzat en aquest treball. A més, també aporta informació sobre els individus com l'IMC i la taxa metabòlica basal, i permet calcular la ingesta recomanada per a un determinat individu a partir del sexe, l'edat i el pes, així com el tipus d'activitat física que duu a terme. El programa permet efectuar tota mena de valoracions dietètiques, permetent combinar a les dades d'ingestes informació de consum d'aliments (en grams) i/o de plats (en grams o en racions), per determinar la composició nutritiva de les dietes. Els resultats de les valoracions es poden exportar a qualsevol altre programa, ja sigui de tractament estadístic, full de càlcul o processador de textos. A partir de les dades que ens ha proporcionat el programa (grams de nutrients), s'ha calculat el percentatge de cada macronutrient respecte a les kcal totals a través d'un factor de conversió tenint compte que 1 gram d'hidrats de carboni aporta 4 kcal, 1 gram de proteïnes aporten 4 kcal i 1 gram de lípids aporta 9 kcal. També s'ha calculat la diferència de l'energia consumida, és a dir, el percentatge de kcal ingerides respecte a les kcal que haurien d'ingerir, per saber si es tracta d'una dieta híper o hipocalòrica, o si, per contra, estava adaptada a les seves necessitats. Per fer-ho s'ha calculat la taxa metabòlica basal, que consisteix en la ingesta diària recomanada a partir de les dades de l'individu de sexe, talla i edat, i s'ha multiplicat per un factor que depèn de l'exercici físic, per aconseguir els requeriments calòrics de cada individu. Els factors utilitzats segons si els individus són sedentaris, poc actius o molt actius, són 1, 1,27 i 1,45 respectivament. Així, a partir d'aquests requeriments calòrics i tenint en consideració les calories que han ingerit realment, es va calcular la diferència de kcal del que consumeix amb el que hauria de consumir.

Finalment, també es van analitzar les dades d'hàbits d'exercici físic de cada fenotip. Aquestes dades també van ser proporcionades pel grup de recerca de la UIB. Per a cada grup es disposava de la informació de si feien exercici físic 3 o més pics per setmana o mai.

Anàlisi estadística

Les dades s'expressen com a mitjana \pm error típic. Per calcular les diferències entre els grups NW, NWO, MONW i MHO_0M es va fer un anàlisi de la variància (ANOVA) d'una via i proves *post hoc* (DMS) de diferència mínima significativa per comparar els quatre grups experimentals. Cada grup es va comparar amb els controls NW mitjançant el test estadístic U-Mann-Whitney.

Per analitzar les diferències abans i després de la intervenció, es va utilitzar el test estadístic no paramètric de mesures repetides Wilcoxon.

Tots els anàlisi es varen fer amb el programa estadístic SPSS per Windows. El nivell de significança es va definir en $p < 0.05$.

4. Obesitat normopès (NWO): fenotip fals prim

El terme d'obesitat normopès (NWO -*normal weight obesity*-), conegut de manera més comuna com a individus *falsos prim* o *skinny fat* en anglès, va ser proposat per De Lorenzo et. al [10] l'any 2006. Descriu a aquells individus amb un pes corporal i un IMC normal (entre 18 i 25 kg/m²) però que tenen un percentatge de greix corporal elevat (>30%) [6],[7],[10],[11]. Aquests individus presenten un risc major de desenvolupar la síndrome metabòlica, malalties cardiovasculars i a una major mortalitat, on el greix corporal és un factor clau [6],[7],[10]. Cal destacar que aquest fenotip està relacionat amb la ingesta de dietes desequilibrades, dietes riques en greix o carbohidrats simples, però sense una ingesta d'energia molt gran [12].

Els individus amb NWO tenen majors nivells de greix visceral, massa grassa, greix hepàtic i triglicèrids circulants que les persones metabòlicament sanes, així com major resistència a la insulina i massa corporal magra i menors nivells d'HDL circulants [6],[13]. Aquests individus tenen major predisposició de patir diabetis mellitus de tipus 2 i resistència a la insulina [6],[10],[14], a causa de la sensibilitat a la insulina reduïda, la distribució central de l'adipositat i la quantitat elevada de greix en el fetge [10],[12]. A més, s'ha demostrat una forta correlació entre el fenotip NWO i la hipertrigliceridèmia, malalties com la hipertensió, i algunes formes de càncer com el de mamà i úter a les dones i el de còlon en els homes [10],[12],[15].

4.1. Definició i nomenclatures de l'obesitat normopès

A la dècada dels 1980, abans que De Lorenzo et. al definís el concepte d'obesitat normopès, Ruderman et. al va proposar el concepte de persones amb pes normal metabòlicament obeses (MONW -*metabolically obese normal weight*-). Aquest concepte descriu a les persones amb un pes corporal normal segons l'IMC, però que presenten algunes comorbiditats relacionades amb l'obesitat, i com a conseqüència, igual que els individus amb NWO, tenen major risc de malalties cardiovasculars i de mortalitat [16].

És important diferenciar el fenotip MONW del fenotip NWO, ja que aquest darrer s'associa a problemes metabòlics de menor magnitud, que normalment no s'acaben diagnosticant, a més, en aquest cas l'augment del greix visceral no sempre ocorre [7]. En conseqüència, els individus NWO no són conscients als problemes als quals estan exposats, a diferència dels individus metabòlicament sans però de pes normal, que tenen canvis metabòlics que causen signes i símptomes, i un posterior diagnòstic [7]. Els subjectes amb MONW representen probablement un subconjunt de totes les persones amb NWO, ja que no totes les persones amb NWO tenen anormalitats metabòliques [7],[10]. Tot i això, cal destacar que la majoria d'autors utilitzen els dos termes indistintament, agafant com a base que els individus en qüestió tinguin un IMC normal i una quantitat de greix visceral augmentat, separant els individus fals prim que encara no tenen cap alteració metabòlica d'aquells que tenen almenys una alteració metabòlica. Thomas et al. [6] varen refinar el concepte de MONW quan varen observar mitjançant ressonància magnètica dipòsits de teixit adipós visceral desproporcionats respecte a subjectes amb sobrepès o obesitat, i varen anomenar aquest subfenotip com a subjectes prim per fora i grassos per dins (TOFI -“*thin-on-the-outside fat-on-the-inside*”-) [6].

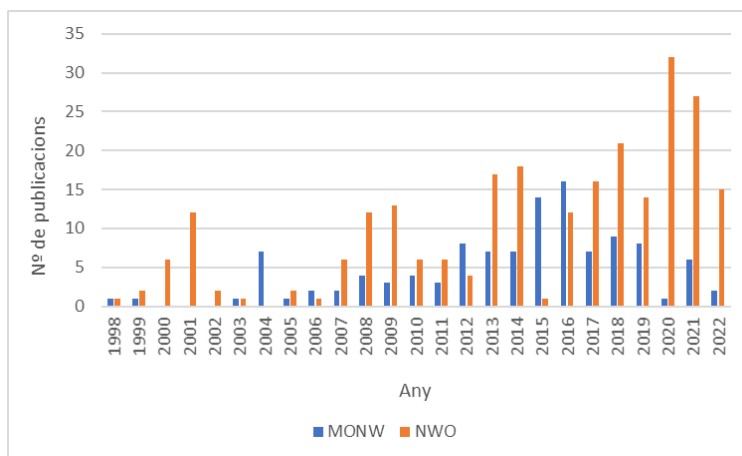


Figura 3. Representació del nombre de publicacions a PubMed relacionades amb el fenotip fals prim de l'any 1998 a l'any 2022 mitjançant la cerca de *metabolically obese normal weight (MONW)* i *normal weight obesity (NWO)*.

A la *Figura 3* es representa el nombre de publicacions que utilitzen la nomenclatura MONW i la nomenclatura NWO al llarg dels anys. Es pot observar que el terme NWO és el predominant perquè és un concepte més inclusiu, ja que integra persones metabòlicament sanes i de pes normal que compleixin amb els criteris de greix corporal en excés [17].

La nomenclatura utilitzada en aquest treball és la NWO, encara que per aquest fenotip s'utilitzen diferents nomenclatures com per exemple: individus MONW, comentats anteriorment, individus amb pes normal metabòlicament no saludables (MUNW -*metabolically unhealthy normal weight*-), o persones amb fenotip no-obes metabòlicament no saludables (MUHNO o MUNO -*metabolically unhealthy non obese*-). El fet que no hi hagi una definició

estandarditzada i que existeixi aquesta diversitat de termes dificulta la identificació del fenotip a l'hora de dur a terme recerques bibliogràfiques.

4.2. Prevalença del fenotip fals prim

La falta de consens de la terminologia i dels criteris de diagnòstic utilitzats en els diferents estudis per identificar als individus amb aquest fenotip fa que sigui complicat estimar de manera correcta la seva prevalença. Això es deu a les diferències en els punts de tall del percentatge de greix corporal, l'ètnia, el sexe, l'edat i els mètodes de mesura del greix corporal [18],[19]. Per exemple, si s'usa una anomalia metabòlica o una altra, la prevalença del fenotip NWO en una població hispana sud-americana varia d'un 3,5% (basat en una puntuació d'evolució del model d'homeòstasis de la resistència a la insulina) a un 75% (basat en un nivell baix de lipoproteïnes d'alta densitat en dejuni) [20]. Clarament, com més anomalies metabòliques es facin servir per definir el fenotip, la prevalença estimada serà menor. Alguns autors indiquen que és millor usar poques anomalies metabòliques, ja que el pes normal saludable no ha d'estar relacionat amb cap mena de disfunció metabòlica. De fet, una sola anomalia metabòlica converteix un individu sa en un individu insà [20].

La prevalença de NWO és major en dones que en homes [6]. A les dones, la prevalença d'aquest fenotip augmenta considerablement amb l'edat, i quasi totes les dones majors de 55 anys amb un IMC < 25 kg/m² són considerades com a falses primes [6]. Des del punt de vista clínic, la presència d'aquestes malalties metabòliques i cardiovasculars podrien quedar emmascarades durant anys a causa del pes corporal normal, fent més difícil la detecció i el tractament precoç, és per aquest motiu que aquest fenotip constitueix un problema importat de salut pública [21].

4.3. Determinants del fenotip fals prim

Els factors de risc que influeixen en el desenvolupament del fenotip fals prim inclouen la dieta, l'activitat física, la implicació genètica i l'etnicitat, entre d'altres.

Dieta

La ingesta de dietes poc saludables, baixes en fibra i dietes riques en greixos saturats, així com el tabaquisme o el consum d'alcohol són factors molt importants a l'hora de desenvolupar el fenotip fals prim [16]. Phillips et al. [22] va demostrar que un major compliment de les recomanacions de la piràmide alimentària i major puntuació de la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) s'associen positivament amb la salut metabòlica en la població no obesa i obesa, respectivament, d'entre 45 i 74 anys [22]. Suliga et. al [23] varen estudiar una població polonesa d'edats entre 37 i 66 anys de pes normal utilitzant el patró dietètic caracteritzat per un alt consum de peix i cereals integrals, i un baix contingut de sucres, dolços i embotits, i cereals refinats, i varen poder observar que les puntuacions més altres

d'aquest patró s'associaven amb menors probabilitats del fenotip NWO [23]. Un altre estudi, va investigar l'associació de la dieta mediterrània d'una població dels Estats Units i varen observar com un índex DASH més alt s'associava amb menors probabilitats del fenotip NWO, només en el grup d'edat més jove (<45 anys per homes o dones premenopàusiques) [47]. Cal destacar, que la prevalença del NWO i les seves característiques relacionades són diferents entre els grups d'edat més jove i les d'edat majors, cosa que suggereix que els possibles tractaments per prevenir les malalties cardiometabòliques s'han d'adaptar segons el grup d'edat de cada individu [22],[24],[23],[25].

Els individus NWO es caracteritzen per l'acumulació de greix en el fetge, produint el que es coneix com a esteatosi hepàtica [15]. S'ha demostrat que una dieta rica en greixos incrementa de manera significativa la presència de greix en el fetge [26]. En un estudi que es va dur a terme amb rates, a les quals es va administrar una dieta hiperlipídica en condicions isocalòriques per obtenir models del fenotip fals prim, es va poder observar com una dieta amb un 45% de greix és suficient per produir un augment del contingut de greix hepàtic i, per tant, facilitar les complicacions metabòliques associades al fetge gras [26].

Activitat física

Un nivell d'activitat física inadequada és un factor clau per al desenvolupament del fenotip NWO [18]. Els individus amb NWO tenen una aptitud cardiorespiratòria (consum màxim d'oxigen) menor que els individus metabòlicament sans, cosa que s'identifica com un component clau de la malaltia metabòlica, ja que un menor consum màxim d'oxigen es correlaciona amb una quantitat major de teixit adipós visceral, major contingut de greix hepàtic i major resistència a la insulina [20]. L'exercici aeròbic i de resistència practicat regularment prevé l'augment del greix visceral. En conseqüència, es pot observar un augment del greix visceral en persones sedentàries [1]. Els individus NWO són menys actius físicament i realitzen menys esport que els individus metabòlicament sans [16]. En un estudi d'obesitat sarcopènica coreana, que és aquella obesitat que combina la massa muscular o força muscular reduïda amb l'excés de greix corporal [27], es va poder veure que els individus amb fenotip fals prim tenien menor massa muscular que els individus metabòlicament sans [20], això demostra la importància de l'activitat física en el desenvolupament d'un fenotip o l'altre. De fet, es va veure que els individus NWO tenien una despesa diària induïda per l'exercici un 40% més baixa que els individus sans [20]. No obstant això, molts altres estudis no han trobat diferències significatives entre els diferents fenotips quant a activitat física. Aquestes discrepàncies podrien ser causades per la inexactitud de les mesures per avaluar l'activitat física [18],[20].

Factors genètics

El fenotip fals prim pot manifestar-se en etapes primerenques de la vida per exemple, durant la infància i l'adolescència. Això constata l'existència d'una predisposició genètica o induïda pel desenvolupament per a la disfunció metabòlica davant valors d'IMC normals [20]. S'ha investigat la relació entre els polimorfismes genètics i el desenvolupament del fenotip NWO per poder entendre millor el risc per a la salut que aquest fenotip té associats. Els polimorfismes i les variants al·lèliques dels gens de les citocines estan implicats en l'obesitat i les malalties cròniques relacionades, per tant, comprendre la seva relació amb l'alimentació podria resultar útil per la prevenció nutricional [6]. Les citocines relacionades amb la inflamació causada per l'obesitat i la resistència a la insulina inclouen la interleucina IL -1, la IL-6, la IL-5 i el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) [6],[18].

Els polimorfismes que afecten a la producció de IL-1 estan relacionats amb l'augment dels intermediaris inflamatoris i de malalties cròniques, així com als esdeveniments coronaris aguts [6],[7]. Per exemple, els individus que tenen dues còpies de l'al·lel 2 de la IL-1 α són més propensos de patir una malaltia coronària que els individus que no són portadors d'aquest genotip de l'IL-1, encara que tinguin els mateixos nivells de colesterol total [7].

En el cas dels polimorfismes en el gen de la IL-6 augmenten el risc de desenvolupar resistència a la insulina i diabetis tipus 2 [7]. Es va poder observar com els individus amb NWO tenien nivells d'IL-6 més alts que els individus amb un IMC i una quantitat de greix normal. Separant els individus segons el seu genotip, en individus amb NWO el genotip GG es va relacionar amb un augment dels nivells de la IL-6. Per això, existeix una correlació positiva entre el percentatge de greix i les concentracions d'IL-6 en individus amb el genotip GG, i una correlació negativa en els individus amb el genotip CC [7]. Així, la presència d'un o dos al·lells C està relacionada amb la protecció contra la resistència a la insulina, a conseqüència d'una secreció menor de IL-6 en els individus amb aquest genotip [7].

Una sobreproducció del TNF- α afecta negativament a la senyalització de la insulina i produeix hiperlipidèmia. L'al·lel A altera la unió dels factors nuclears a la regió -308 A del gen TNF- α i provoca un augment de la transcripció i està relacionat amb valors més alts de circumferència de maluc, IMC i de greix corporal en comparació a l'al·lel -308 G [6]. També s'ha relacionat amb majors nivells d'insulina en dejuni, major pressió arterial sistòlica, menor colesterol HDL i major risc de desenvolupar diabetis mellitus tipus 2 [6].

Etnicitat

El fenotip NWO és més comú en unes poblacions que d'altres, per exemple la població asiàtica, especialment la xinesa, té una tendència més alta d'acumular greix visceral encara que tingui un pes normal [1],[16]. Són molts els factors que ajuden a la predisposició asiàtica

d'emmagatzemar greix visceral. En els països asiàtics en vies de desenvolupament, les tendències de globalització, la modernització i el creixent atractiu pel menjar ràpid d'estil occidental han conduït a dietes cada vegada més occidentalitzades, passant dels cereals secundaris a l'arròs i al blat refinat i consumint major percentatge de sucre i greix en comparació a les seves dietes tradicionals [1]. L'arròs blanc té un índex glucèmic més alt que l'arròs integral, així com majors nivells postprandials de glucosa i insulina, és per això que el seu consum a llarg termini pot estimular la resistència a la insulina, el risc de diabetis de tipus 2 i major risc de síndromes metabòliques associats. Els asiàtics solen mostrar nivells més baixos d'activitat física, ja que donen més prioritat als estudis que al deport, i és més probable que no compleixin amb els requisits diaris d'exercici físic recomanats, cosa que pot contribuir a un major dipòsit de greix abdominal. Gran part de l'atropometria asiàtica i de la distribució del greix és una interacció entre la genètica i el medi ambient. La hipòtesi dels gens estalviadors demostra com els períodes de fam i escassetat afavoreixen que aquests gens emmagatzemin eficientment el greix i augmentin la supervivència quan es troben en períodes d'insuficiència, però que tornen metabòlicament desaveatjats en èpoques d'abundància.

4.4. Tractament i prevenció

La pèrdua de pes pot tenir un paper molt important en el tractament i la prevenció del fenotip NWO, ja que una pèrdua de tan sols un 5% de pes causada per canvis d'alimentació millora la composició dels lípids sèrics, augmenta la sensibilitat a la insulina i la taxa d'eliminació d'insulina postprandial, redueix el colesterol total, els triglicèrids i el colesterol LDL i disminueix de manera significativa la massa greixosa total, els volums del teixit adipós subcutani i el visceral, i de la grassa intrahepàtica [15],[18]. No obstant això, encara s'ha de comprovar si la pèrdua de pes extensa amb dietes, com per exemple el dejuni intermitent, són útils per aquest fenotip com ho són amb els individus amb obesitat [15],[18]. Tot i això, la pèrdua de pes requerida i la restricció calòrica han de ser menors que a les persones amb obesitat manifestada [12]. Una intervenció nutricional adequada seria aquella en la que només un 30% de les calories fossin procedents dels greixos (10% saturats, 10% monoinsaturats i 10% poliinsaturats) i no més de 300 mg de colesterol. També és important una dieta alta en vitamina B12 i àcid fòlic per mantenir els nivells d'homocisteïna baixos, així com una ingesta alta en antioxidants com a protecció contra les malalties cardiovasculars [12].

La massa muscular té un paper protector davant la mortalitat causada pel càncer i les malalties cardiovasculars. Per tant, és molt important la seva preservació en les teràpies de tractament i prevenció del fenotip NWO. Així, una dieta per maximitzar la retenció muscular com una dieta alta en proteïnes o baixar de pes a un ritme lent són una bona opció per aquest tipus d'individus [15]. L'exercici físic també és important a l'hora de baixar de pes en individus amb NWO [15],[18]. S'ha demostrat que l'exercici en intervals i l'acumulació d'exercici de curta

duració ajuden a reduir de pes a aquests individus [18]. També s'ha observat com els entrenaments de resistència són una bona opció per passar del fenotip NWO a un fenotip saludable, així com per augmentar la massa magra, la força del múscul esquelètic, millorar la capacitat cardiovascular i disminuir els nivells de glucosa en dejuni [15],[18]. Per tant, dur a terme una dieta saludable i realitzar exercici físic són totalment recomanables pel tractament i la prevenció de l'obesitat, així com del fenotip NWO. Però en el cas del fenotip NWO són necessaris estudis més controlats per determinar el paper que tenen els canvis de l'estil de vida en aquests individus.

5. Obesitat metabòlicament sana (MHO)

5.1. Definició de l'obesitat metabòlicament sana

El terme d'obesitat metabòlicament sana (MHO - metabolically healthy obesity -) s'aplica a les persones que pateixen obesitat (IMC > 30 kg/m²) però que no tenen factors de risc cardiometabòlics [28],[29],[30]. Són individus que no presenten resistència a la insulina, hipertensió i dislipidèmia [16],[31]. A més, es caracteritzen per tenir major quantitat de greix subcutani i menor quantitat de greix visceral, major massa muscular, nivells de glucèmia normals i un perfil lipídic plasmàtic normal que les persones amb risc d'obesitat [13],[32]. Així, el fenotip MHO es va definir segons si els individus tenen dos o menys dels següents components de la síndrome metabòlica: pressió arterial sistòlica i diastòlica elevada, elevada concentració de triglicèrids plasmàtics, baixa concentració de colesterol HDL, glucosa en sang elevada en dejuni i circumferència de cintura gran; o un o menys components anormals excloent la circumferència de la cintura [30],[33].

En un estudi es va demostrar que els individus sans amb obesitat tenien un estat de forma física significativament millor en comparació amb els individus amb MUO. A més, els individus MHO tenia un risc entre un 30 i un 50% menor de patir malalties cardiovasculars i causes de mortalitat en comparació al grup no MHO [30]. No obstant això, els individus amb MHO tenen un risc major de desenvolupar la síndrome metabòlica en comparació als individus sans amb un pes normal. Aquests individus representen un fenotip transitori, és a dir, amb el pas dels anys, poden passar del fenotip aparentment saludable a un fenotip d'obesitat metabòlicament no saludable (MUO) [31],[34]. Aproximadament del 30% al 50% dels individus amb MHO es convertiran al fenotip MUO després d'entre 4 a 20 anys [4],[33],[35]. Això és degut en gran part al desenvolupament de la resistència a la insulina, que es veu afavorida per un IMC elevat, l'augment de pes, l'edat avançada i un estil de vida sedentari [33],[35].

5.2. Prevalença de l'obesitat metabòlicament sana

Com en el cas del fenotip NWO, la prevalença real del fenotip MHO és difícil d'estimar a causa de la manca de consens relatiu a la seva definició. La prevalença dels individus MHO varia

molt entre els estudis en funció del disseny de l'estudi i, en particular, dels criteris utilitzats per a la seva definició [28],[17]. A causa d'aquesta inconsistència a l'hora de definir aquest subconjunt de la població, la prevalença d'aquest fenotip oscil·la àmpliament entre el 6 i el 75% [28],[33]. S'ha demostrat que una de cada tres persones amb obesitat presenten MHO [36], tot i això, s'han trobat prevalences diferents segons la inclusió o exclusió de criteris de la salut metabòlica. La prevalença de MHO disminueix si es basa en el fet que tots els components de la síndrome metabòlica estan absents (excloent la circumferència de la cintura) i es té en compte insulínemia "normal", en aquest cas la prevalença és menor que el 10%, mentre que si es tenen en compte 3 o menys paràmetres de la síndrome metabòlica, quasi la meitat de població amb obesitat és diagnosticada com MHO [33],[37],[5]. Per exemple, la prevalença de MHO segons l'IMC és d'un 3% a 32% en homes i 11% a 43% en dones, segons l'obesitat abdominal és d'un 6% a 37% en homes i 12% a 58% en dones, i del 6% al 43% en homes i del 12% al 56% en dones quan s'utilitza el greix corporal com a paràmetre definitori [35]. També s'ha observat una prevalença major d'aquest fenotip en dones que en homes i encara que les persones amb MHO es poden trobar en qualsevol edat la prevalença és més alta en els individus més joves [5],[17],[28],[33],[38]. Pel que fa a la ètnia, la prevalença de MHO és major a les poblacions d'Àsia en comparació amb les poblacions d'origen caucàsic o multiètnic [17],[28].

En definitiva, s'haurien de desenvolupar criteris definitoris acceptats universalment dels fenotips metabòlics per facilitar la comparabilitat d'estudis futurs. S'haurien de tenir en compte criteris més estrictes com els marcadors del fetge gras o la sensibilitat a la insulina.

5.3. Determinants del fenotip MHO

Els mecanismes que fan que uns individus amb obesitat tinguin complicacions cardiometabòliques i d'altres no, no es tenen del tot clar. Concretament, s'han proposat els següents mecanismes com els principals implicats: la dieta, la distribució del greix, l'expansió del teixit adipós, la distribució ectòpica i la lipotoxicitat, els factors genètics, la inflamació del teixit adipós i l'estil de vida [30].

Dieta

La dieta és probablement un dels factors que més influeixen en la distribució del greix corporal. Avui en dia, les dietes d'arreu del món han tornat dietes més processades i menys basades en vegetals, donant lloc a un contingut nutricional obesogen, amb nivells molt alts de sucre i greix [1]. Això, juntament amb una disminució de l'exercici físic, causa un desequilibri entre la quantitat de calories ingerides i l'energia consumida [39]. Cami et al. [24] varen demostrar que les dones amb MHO d'entre 19 a 44 anys tenien puntuacions més altes del *Healthy Eating Index* en comparació amb les dones amb MUO, però no es varen trobar diferències entre els

adults d'entre 45 a 85 anys segons les dades del NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) [24]. A més, amb l'estudi de l'associació de la dieta mediterrània amb el fenotip MHO a una població dels Estats Units varen observar com les puntuacions més altes de la dieta mediterrània amb l'índex DASH s'associaven amb probabilitats més altes del fenotip MHO [47]. Com en el cas del fenotip NWO, la prevalença dels fenotip MHO i les seves característiques relacionades són diferents entre els grups d'edat més jove i les d'edat majors, cosa que suggereix que els possibles tractaments per prevenir les malalties cardiometabòliques s'han d'adaptar segons el grup d'edat de cada individu [22],[24],[23],[25].

Els determinants de la MHO no són clars pel que respecta als comportaments dietètics i d'estil de vida. El tractament actual de l'obesitat no distingeix entre MHO i MUO, però es recomana tractament per ambdós fenotips, començant per canviar l'estil de vida [22]. Tot i això, diferenciar els individus obesos en funció del seu fenotip de salut metabòlica és molt rellevant per poder determinar un tractament terapèutic adequat. La composició de macronutrients de la dieta, la quantitat i el tipus de greix alimentari, pot dur a terme un paper molt important en el manteniment saludable de l'estat metabòlic en individus amb obesitat [40]. Alguns estudis han trobat evidències de què el consum d'alguns tipus d'aliments és diferent entre els grups MHO i MUO: els individus amb MHO consumeixen menys sucre, begudes amb sucre i greixos saturats, i més fruites, cereals integrals i proteïna de fonts vegetals [33]. Un metaanàlisi va descobrir que les persones amb MHO sofreixen canvis metabòlics després de manipular els greixos de la seva dieta. Quan la dieta és baixa en greixos els nivells de colesterol total, el colesterol LDL i el colesterol HDL plasmàtics disminueixen en comparació amb dietes altes en greixos. En canvi, en dietes altes en greixos els nivells de triacilglicèrids augmenten i la pressió arterial diastòlica també és major [40].

Distribució del teixit adipós

La distribució regional del teixit adipós blanc és un important marcador de la salut metabòlica en l'obesitat [41]. Les persones amb el fenotip MHO tenen una menor quantitat de teixit adipós visceral que les persones amb fenotip MUO, això al mateix temps fa que tinguin menor quantitat de teixit adipós intraabdominal [33],[41]. Per tant, tenir en compte només l'IMC per diagnosticar la obesitat i el seu risc pot dur a equivocacions si no es té en compte la localització del greix corporal [41],[42]. Així i tot, aquesta hipòtesi crea controvèrsia, ja que hi ha estudis que no han trobat diferències entre la quantitat de teixit adipós subcutani entre els individus amb MHO i MUO [42].

El teixit adipós té una distribució uniforme i la quantitat total de greix no canvia entre els individus amb MHO i MUO quan només es té en compte l'IMC i el sexe [33],[42], però s'ha pogut veure que les dones amb MHO tenen major quantitat de greix en les extremitats inferiors

[5]. S'ha demostrat que una major quantitat de greix a la part del tronc en dones amb pes normal s'associa a una major probabilitat de patir malalties cardiovasculars ateroscleròtiques, mentre que una major quantitat de greix a les cames prediu un menor risc de patir aquest tipus de malalties [5],[33]. Això dona suport a què la distribució del greix alterada i ectòpica (per exemple, fetge, dipòsits de greix visceral, múscul esquelètic) és un millor determinant salut metabòlica que la quantitat de greix en si.

Expansió del teixit adipós: hipertròfia i hiperplàsia

La ubicació de l'expansió del teixit adipós blanc afecta directament al risc de desenvolupar la síndrome metabòlica de les persones amb obesitat. Els dipòsits de teixit adipós blanc s'expandeixen augmentant els adipòcits existents (hipertròfia dels adipòcits) o formant adipòcits nous (hiperplàsia d'adipòcits) [4],[41]. En subjectes obesos no saludables, la ingesta crònica d'un excés de calories afavoreix la hipertròfia dels adipòcits, que s'associa amb riscos metabòlics i cardiovasculars, ja que l'expansió del teixit adipós blanc fa necessari el desenvolupament de la vasculatura per donar suport a l'augment de la demanda d'oxigen i nutrients, això resulta en hipòxia a causa de la remodelació ineficient de la matriu extracel·lular, caracteritzada per una vascularització i innervació deteriorada [16]. Això, alhora, augmenta l'alliberament de citocines proinflamatòries que ajuden a la infiltració de cèl·lules immunitàries en el teixit adipós blanc, així com canvis fenotípics en les cèl·lules immunitàries residents. Tots aquests processos contribueixen al desenvolupament de la resistència a la insulina [16],[43]. En el cas dels individus amb MHO, l'excés d'ingesta calòrica afavoreix a la hiperplàsia, és a dir, contenen adipòcits més nombrosos i de mida més petita, així com una densitat de vasos sanguinis més gran [16],[41], per això no es produïrien les complicacions abans esmentades.

Distribució ectòpica de greix i lipotoxicitat

Davant una sobrecàrrega calòrica continua, el teixit adipós no pot satisfer la demanda d'emmagatzemar un excés d'energia i arriba a un moment que no pot expandir-se adequadament. El fet que la capacitat d'emmagatzematge dels adipòcits s'excedeixi fa que els lípids puguin acumular-se ectòpicament en dipòsits de greix visceral com el fetge, el múscul o al pàncrees, cosa que pot provocar resistència a la insulina en el fetge i en el múscul esquelètic o una secreció insuficient d'insulina al pàncrees [6]. Els nivells elevats de triglicèrids i d'àcids grassos lliures en el plasma provoquen una major importació d'àcids grassos lliures als teixits no adiposos, contribuint a l'acumulació intracel·lular de lípids. Aquest fenomen es coneix com a lipotoxicitat i té un paper important en la patogènesi de la diabetis i la insuficiència cardíaca en els éssers humans [6]. Les evidències indiquen que l'acumulació de teixit adipós blanc visceral afavoreix a la lipotoxicitat, que s'associa a un major risc de

resistència a la insulina, mentre que l'expansió del teixit adipós blanc subcutani és protectora [41],[43]. Això demostra que la capacitat del teixit adipós per expandir-se adequadament per satisfer les demandes d'emmagatzematge d'energia resulta en un manteniment correcte de la resistència a la insulina [4].

Factors genètics

Avui en dia, són poc coneguts els factors que intervenen en la distribució del greix corporal, la hiperplàsia/hipertròfia i les alteracions metabòliques associades, que promouen el fenotip MHO o MUO. Tot i així, s'ha demostrat una relació important entre els factors genètics i la distribució del greix corporal en diferents dipòsits regionals que tenen propietats i funcions biològiques diferents [41],[38], essent la genètica la responsable del 25-70% de la variabilitat [4].

Inflamació del teixit adipós

El teixit adipós segrega una àmplia gamma d'adipoquines, que no només modulen els processos biològics del mateix teixit, sinó que també tenen funcions reguladores a altres òrgans, com el fetge, el pàncrees, els músculs i el cervell, així com a les cèl·lules del sistema immunitari i vascular [44]. La adiponectina és una adipoquina sensibilitzadora a la insulina i a més, té propietats antiinflamatòries, ja que erradica la producció de TNF- α i estimula la síntesi de la IL-10 antiinflamatòria [44]. Aquesta adipoquina es troba en nivells alts a la circulació dels individus sans i en nivells més baixos en els individus amb obesitat. La leptina, en canvi, és una adipoquina implicada en el control de la gana i el consum energètic, i els seus nivells circulants són proporcionals a la quantitat de greix corporal. Per això, els nivells alts de leptina haurien d'evitar la sobrealimentació però la majoria d'individus amb obesitat desenvolupen resistència a la seva acció [44]. Els nivells elevats d'aquesta adipoquina són proinflamatoris, augmentant la producció de citoquines com la TNF- α , la IL-6 i la proteïna quimiotàctica de monòcits (MCP-1) de les cèl·lules immunitàries dels teixits [44].

L'obesitat és un estat inflamatori crònic que constitueix un dels lligams entre l'excés de greix, la resistència a la insulina, la diabetis de tipus II i la síndrome metabòlica [4]. Aquesta inflamació sistèmica de baix grau està caracteritzada per una producció anormal d'adipoquines i per l'activació de vies de senyalització proinflamatòries, que donen lloc a l'activació de marcadors biològics d'inflamació [6]. Com s'ha comentat abans, a conseqüència de la hipòxia, els macròfags s'infiltraen en els adipòcits necròtics, s'activen i comencen a produir citocines proinflamatòries (TNF- α , IL-6, IL-8) i la producció de substàncies antiinflamatòries com la adiponectina es redueix. A més, la infiltració de macròfags pareix ésser més baixa en el teixit adipós subcutani, que és el que predomina en els MHO, que en teixit adipós visceral [4]. És per això que els individus amb MHO tenen un perfil inflamatori i hormonal favorable, ja

que mantenen uns nivells d'adiponectina que s'associa a menors nivells de IL-6, TNF- α , triglicèrids, glucèmia i insulina, així com majors nivells de colesterol HDL i major sensibilitat a la insulina [44]. A més, els individus amb MHO tenen nivells més baixos de proteïna C reactiva, que pareix ser un marcador de menor quantitat de greix visceral. En el cas de la leptina, no s'observen diferències en individus amb MHO en comparació als individus amb MUO [44].

Estil de vida

El fenotip MHO es dona més freqüentment en individus que realitzen més exercici físic i que no fumen o beuen regularment en comparació al fenotip MUO [33],[38]. S'ha pogut veure que si els individus classificats com a obesos segueixen quatre hàbits saludables, per exemple, beure una quantitat moderada d'alcohol, no fumar, fer 30 minuts d'exercici al dia i menjar 5 o més peces de fruita i verdura al dia, tenen el mateix risc de mortalitat que els individus de pes normal [28].

5.4. Tractament i prevenció

Els diferents estudis epidemiològics han demostrat que els individus amb MHO tenen un menor risc de sofrir malalties cròniques i que tenen menor probabilitat de mortalitat que els individus amb MUO. Per tant, és important saber quins mètodes poden ajudar a aturar la transició de l'obesitat metabòlicament sana a la insana [45],[40]. Els factors per prevenir o revertir la progressió del fenotip MHO al fenotip MUO poden ser multifactorials, centrant-se en la modificació directa del teixit adipós, així com en els factors extrínsecs al teixit adipós. Per tant, serà necessari dur a terme canvis saludables de l'estil de vida, encara que per ells mateixos poden no ser efectius i haver de combinar-los amb fàrmacs que restablesquin les anomalies del MUO i que promoguin una pèrdua de pes [44]. Avui en dia, la cirurgia bariàtrica és el mètode de pèrdua de pes més eficaç per als individus amb obesitat. Tot i això, és un mètode invasiu i està limitat pels recursos limitats, per això, el concepte d'obesitat metabòlicament sana podria ser útil per estratificar el risc cardiometabòlic i identificar quins individus obtindrien el benefici més gran [45]. Des del punt de vista metabòlic, és un mètode beneficiós per tots els pacients amb obesitat, incloent-hi els individus amb MHO, ja que té la capacitat de prevenir o retardar l'aparició dels problemes metabòlics [4],[44].

La composició de la dieta també és molt important. Una dieta alta en hidrats de carboni, en particular un consum alt de begudes amb sucre, s'associa amb un major risc de desenvolupar la síndrome metabòlica. No obstant això, una dieta baixa en carbohidrats es pot associar amb un augment dels greixos saturats que afecten negativament als perfils lípidics. Cal destacar la dieta mediterrània basada en la ingesta de més verdures, fruites, oli d'oliva i peix, a l'hora de conservar una bona salut metabòlica [44]. A més, s'ha demostrat que el consum a llarg termini

de la dieta mediterrània o dietes altes amb carbohidrats complexos i baixes en greixos augmenta el nombre de bacteris de l'intestí protectors de la diabetis, resultant en una millor sensibilitat a la insulina [44]. És important destacar també el paper de l'exercici físic, ja que realitzar esport ajuda a aconseguir un balanç energètic negatiu i en conseqüència, la pèrdua de pes. A més, també augmenta la condició física, que ajuda a prevenir i revertir els problemes relacionats amb la síndrome metabòlica [33]. L'exercici també té propietats antiinflamatòries, pel fet que allibera una sèrie de miosines beneficioses, com la IL-6, que alhora inhibeix la producció de TNF- α [44].

6. Anàlisi de la ingesta alimentària en individus amb NWO i MHO

Finalment, es va complementar el treball amb l'anàlisi de la ingesta alimentària de voluntaris amb fenotip NWO i MHO, per a identificar si es poguessin relacionar els diferents fenotips amb possibles diferències en el seu tipus de dieta (en comparació amb individus normopès sans). A continuació es presenten els resultats obtinguts de l'anàlisi.

Com s'ha comentat anteriorment la ingesta d'una dieta desequilibrada es relaciona amb l'augment de l'adipositat, que es vincula amb un major risc metabòlic inclòs en absència d'obesitat. Una dieta desequilibrada és aquella que aporta una combinació inadequada dels requeriments d'energia i nutrients, i que promou el deteriorament metabòlic i un major risc de desenvolupar diferents tipus de malalties [46]. Al contrari, una dieta equilibrada és aquella que proporciona els requeriments de nutrients adequats a les necessitats individuals de cada persona pel manteniment de la salut i que cobreix les demandes energètiques de l'organisme [3]. Els macronutrients (glúcids, proteïnes i lípids) ens proporcionen energia i components essencials per mantenir la vida, per això, per mantenir un bon estat de salut es requereix una combinació adequada d'aquests macronutrients a la nostra dieta [47].

Com es pot observar a la *Taula 1*, els diferents grups de voluntaris només presenten diferències significatives en l'energia que haurien de consumir, la ingesta de sacarosa, d'àcids grassos poliinsaturats i de fibra. Els voluntaris MHO són els que consumeixen menys energia de la que haurien de consumir, això es podria deure al fet que com que presenten obesitat a simple vista, intenten reduir/controlar les calories que ingereixen cada dia. Tampoc es pot excloure que els recordatoris de 24 h realitzats no reflecteixin la seva ingesta real. Els voluntaris NW ingereixen la quantitat d'energia òptima segons les seves necessitats, i els voluntaris NWO i MONW tenen valors intermedis entre els voluntaris NW i MHO. Pel que fa a la ingesta de carbohidrats, la OMS recomana una contribució a la dieta d'un 55% a un 75% de les kcal totals[3], però podem observar com els 4 grups de voluntaris no arriben a la contribució mínima d'aquest macronutrient. Pel que fa a la sacarosa, al contrari del que podria esperar-se a causa del seu efecte obesogènic [48], els voluntaris NWO, MONW i els MHO,

consumeixen menys sacarosa que els voluntaris control. Pel que respecta a la ingesta de lípids, la OMS recomana una contribució a la dieta de 30% de les kcal totals [3]. Podem observar com tots els grups de voluntaris segueixen una dieta hiperlipídica però que predomina el consum d'àcids insaturats, sobretot dels àcids grassos poliinsaturats, essent els voluntaris NW els que en consumeixen una quantitat més elevada respecte als altres grups de voluntaris. Finalment, també es va analitzar la ingesta de fibra, ja que segons la EFSA (European Food Safety Authority), una ingesta de més de 25 g diaris pot ajudar a mantenir el pes corporal i reduir el risc de diabetis de tipus 2 i de malalties cardiovasculars [49]. Tenint en compte això, es pot veure com els individus amb NW i NWO són els únics que tenen una ingestió de fibra adequada, ja que les recomanacions diàries de fibra segons el grup d'edat dels voluntaris són de 25 a 38 grams [50]. Finalment, la ingesta de proteïnes es normal en tots els grups, ja que es troben dins les recomanacions, que indiquen que haurien d'aportar del 10 al 15% de les kcal totals [49].

	NW	NWO	MONW	MHO_OM
Energia consumida (Kcal)	2549±337	2004±273	2133±459	1872±229
Diferència energia consumida (Kcal)	-7±209a	-515±325a,b	-628±416a,b	-956±316b
% Kcal Carbohidrats (g)	39,0±2,7	42,4±6,2	39,1±2,3	35,2±3
Glucosa (g)	15,6±5,7	8,3±1,2	9,72±2,01	7,9±2,2
Fructosa (g)	19,6±6,0	10,7±1,5	12,8±3,4	10,4±3,1
Sacarosa (g)	37,4±8,3a	16,4±3,2b	17,9±5,9b	9,2±2,2b
% Kcal Proteïnes (g)	18,4±1,8	16,1±1,2	17,2±1,8	18,4±1,6
% Kcal Lípids (g)	39,4±2,8	39,3±4,4	40,5±2,2	43,1±3,8
% Kcal AGS (g)	28,1±1,9	33,5±9,0	28,7±3,5	33,5±2,0
% Kcal AGM (g)	43,5±5,4	40,2±2,8	44,0±3,3	48,2±1,2
% Kcal AGP (g)	28,3±7,3a	14,8±2,0b	16,1±2,7b	15,7±3,2b
Fibra (g)	36,6±10a	27,2±3,4a,b	24,8±5,1a,b	17,6±2,4b

Taula 1. Les dades s'han representat com a mitjana ± E.T (n=7 pels grup NW, NWO i MHO; n=5 pel grup MONW). Estadística: els valors que no comparteixen una lletra en comú (a,b) són significativament diferents (ANOVA d'un factor seguida de la prova post hoc DMS per comparacions per parelles, $p < 0.05$; cap lletra igual indica que no hi ha diferències significatives).

A la **Taula 2** es poden observar les diferències de la ingesta de macronutrients dels voluntaris MHO després dels 6 mesos del programa de pèrdua de pes (dieta hipocalòrica amb recomanació d'exercici físic). Encara que els individus van perdre pes i varen millorar diferents paràmetres ciruclants, no es poden observar diferències significatives en la ingesta dietètica després dels 6 mesos, almenys tenint en compte els recordatoris de 24 hores utilitzats, que no tenen perquè reflectir la ingesta real d'aquests voluntaris.

	MHO_0M	MHO_6M
Energia consumida (Kcal)	1872±229	1606±167
% Kcal Glúcids (g)	35,2±3	36,0±2,6
Glucosa (g)	7,9±2,2	9,3±3,1
Fructosa (g)	10,4±3,1	10,3±3,3
Sacarosa (g)	9,2±2,2	19,1±6,6
% Kcal Proteïnes (g)	18,4±1,6	20,6±3,3
% Kcal Lípids (g)	43,1±3,8	40,4±4,2
% Kcal AGS (g)	33,5±2	26,7±2,2
% Kcal AGM (g)	48,2±1,2	50,6±2,7
% Kcal AGP (g)	15,7±3,2	14,3±1,2
Fibra (g)	17,6±2,4	20,06±3,04

Taula 2. Les dades s'han representat com a mitjana ± E.T (n=7 pel grup MHO_0 i MHO_6). Estadística: MHO_0M vs MHO_6M, Test no paramètric de mesures repetides (Test de Wilcoxon), p<0.05.

	NW	NWO	MONW	MHO_0M	MHO_6M
Mai	3	1	1	1	1
Menys de 3 pics per setmana	0	3	3	3	0
3 pics per setmana o més	4	3	1	3	6

Taula 3. Representació de la freqüència en què cada individu dels 4 grups realitza exercici físic durant la setmana. Les dades indiquen el nombre de voluntaris dins cada grup que no realitzen exercici físic, o el realitzen menys o més de 3 pics per setmana.

Com s'ha argumentat anteriorment, l'exercici físic té una gran importància en la salut metabòlica i l'aparició dels diferents fenotips d'obesitat. Per això, vàrem analitzar també els hàbits d'exercici físic dels voluntaris dels diferents grups, que es mostren a la *Taula 3*. El grup NW és el que té un nombre més gran de voluntaris que realitzen activitat física a la setmana 3 pics per setmana o més, però cal destacar que tres voluntaris d'aquest grup tenen una vida sedentària, és a dir, no realitzen mai exercici físic durant la setmana, a diferència dels altres grups on només un voluntari de cada grup té una vida sedentària. En el cas dels voluntaris MHO, es pot observar que després dels sis mesos d'intervenció de pèrdua de pes, els tres individus que tenien una activitat física moderada (menys de 3 pics per setmana) passen a realitzar exercici físic més de 3 pics per setmana.

7. Discussió

L'obesitat és una condició heterogènia amb diverses etiologies possibles, és per aquest motiu que és important examinar els diferents subtipus d'obesitat [38]. Encara que els conceptes d'obesitat normopès i d'obesitat metabòlicament sana han obtingut molta rellevància clínica, encara no hi ha criteris estandarditzats per classificar ambdós tipus d'individus i això suposa una important limitació en diversos aspectes. Primer, a l'hora de classificar els individus i interpretar els diferents estudis amb diferents criteris de classificació; per altra part, la dificultat de tenir dades que siguin fiables sobre la prevalença real de l'obesitat normopès i l'obesitat metabòlicament saludable.

La relació entre l'adipositat i les complicacions metabòliques és més complexa del que pareix. És molt important la individualitat de cada persona, ja que cada individu té el seu propi nivell de pes corporal i d'expansió del teixit adipós, més enllà de la qual l'homeòstasi metabòlica i la capacitat d'amortir els lípids es veuran afectades [42]. A més, el deteriorament és pitjor quan la quantitat de greix visceral augmenta, inclòs en els individus amb pes normal [42]. És per això que hi ha persones a les quals els quilos de més no són un problema, ja que l'excés de greix es diposita de manera subcutània. Encara que és important destacar que no hi ha evidències per demostrar que els individus amb MHO es trobin protegits permanentment de desenvolupar complicacions metabòliques a llarg termini [42].

La dieta i l'estil de vida duen a terme un paper molt important en el desenvolupament d'aquests fenotips [51]. L'augment del consum de dietes molt energètiques i riques en greixos, el deteriorament de la qualitat de la dieta i l'augment de la vida sedentària, donen lloc a una acumulació del teixit adipós i la progressió cap a algun subtipus d'obesitat [51]. En aquest estudi, la ingesta total de calories i la composició de macronutrients varen ser similars entre els NWO i els MONW, que consumien més calories que els individus MHO però menys que els individus control NW. Curiosament, els individus amb obesitat metabòlicament saludable són els que consumeixen menys calories. És important resaltar que aquest anàlisi està subjecte a una sèrie de limitacions, que podrien explicar aquestes incongruències. Per una part, l'ús autodeclarat del recordatori de 24 hores de la ingesta dietètica dels individus, ja que es troba subjecte a imprecisions perquè, en la majoria dels casos, no es varen anotar les quantitats ni els ingredients exactes de cada menjada. A més, molts dels voluntaris no varen dur a terme el recordatori de 24 h del segon dia, limitant la informació a només un registre. Per altra banda, la petita mida de la mostra, fa més difícil trobar relacions i generalitzacions significatives a partir de les dades.

El manteniment d'un pes i una composició corporal constant a llarg termini depèn, entre altres factors, de l'equilibri entre l'aportació i la utilització metabòlica dels macronutrients de la dieta [52]. Tots els grups de voluntaris d'aquest treball segueixen una dieta hiperlipídica, molt per damunt de les recomanacions per evitar un augment insà de pes, on els greixos no haurien de superar el 30% de la ingesta calòrica total [3]. L'organisme dóna més prioritat a l'ajustament de l'oxidació de la glucosa i els aminoàcids amb relació a la seva ingesta, que al manteniment del balanç dels lípids [52]. A més, el greix confereix palatabilitat i sabor als aliments, causant que el seu consum sigui major [52],[53]. És per això que la ingesta excessiva de greix és un dels factors associats a l'obesitat més importants [52],[53]. Els voluntaris MHO varen perdre pes després de dur a terme el programa de pèrdua de pes durant 6 mesos, encara que no es va observar cap disminució en la ingesta de greixos o en les kcal totals. Els individus amb NW tenen un major consum de greixos en forma d'àcids grassos insaturats que els voluntaris

NWO, MONW i MHO. Aquests resultats donen evidències de què les dietes altes en greix en forma d'àcids grassos poliinsaturats promouen l'acumulació de greix corporal en menor proporció que els àcids grassos monoinsaturats i saturats [52],[39]. A més, aquestes dietes provoquen alteracions relacionades amb la síndrome metabòlica, inclòs en absència d'un augment de pes corporal, com la resistència a la insulina, la hipertrigliceridèmia i la hipercolesterolèmia, problemes que es donen en el fenotip MONW [54].

En els humans, una dieta elevada en greix sol anar acompanyada d'una disminució dels hidrats de carboni, mentre que la proteïna és relativament constant (15-20%) [39]. Efectivament, els voluntaris dels diferents grups, tenen una ingesta d'hidrats de carboni per sota de les recomanacions, sense diferències segons el fenotip, mentre que la ingesta de proteïna s'ajusta a les recomanacions. En canvi, sí que hi ha diferències significatives entre el grup NW i el consum de sacarosa respecte als altres grups. La sacarosa té la capacitat d'estimular la ingesta d'aliments i reduir el metabolisme, fomentant l'augment de pes i l'acumulació de greix visceral [48]. La sacarosa no només augmenta el risc d'obesitat, sinó que també augmenta el risc de patir la síndrome metabòlica, que inclou pressió arterial elevada, resistència a la insulina, fetge gras i dislipidèmia [48]. Per això, no s'esperava que el consum de sacarosa fos més alt en els individus amb NW que en els individus amb NWO i MONW. En el cas dels individus MHO, el fet que consumeixin menys sacarosa podria ser un dels factors que els hi confereix protecció davant les complicacions metabòliques relacionades amb l'obesitat.

El consum de fibra està estretament relacionat amb la disminució de la resistència a la insulina, un mecanisme clau de les anomalies metabòliques en els individus obesos [48]. En aquest treball, els voluntaris NWO, MONW i MHO consumeixen menys fibra que els voluntaris NW, això suggereix que són menys propensos a tenir hàbits dietètics saludables en comparació als individus amb NW. La ingesta de fibra s'associa de forma inversa al pes corporal, les persones amb obesitat tenen una ingesta de fibra menor que els individus amb un pes corporal normal [50], això podria explicar que els voluntaris MHO tinguin un consum menor de fibra que els voluntaris NW encara que no tinguin complicacions metabòliques.

Fent menció a l'activitat física, el seu increment i la pràctica de manera regular prevenen el desenvolupament de l'obesitat i les complicacions metabòliques associades i ofereixen importants beneficis per a la salut [42]. En aquest estudi, un 26% dels individus amb normoès segons l'IMC (és a dir, NW, NWO i MONW) no realitza exercici físic, el què en un futur pot fomentar l'aparició de sobrepès i obesitat. En el cas dels individus amb fenotip MONW, dels 5 individus, un individu no realitza esport cap pic a la setmana, 3 individus duen a terme exercici físic menys de 3 pics a la setmana i només un individu realitzava exercici físic 3 pics o més a la setmana, així l'aparició de complicacions metabòliques pot ser deguda al fet que l'activitat

física no és suficient. En canvi, els individus dels grups NWO i MHO, dels 7 individus de cada grup, 3 d'ells realitzen exercici físic menys de 3 pics a la setmana, 3 individus de cada grup 3 pics o més a la setmana i només 1 de cada grup no realitza exercici físic, cosa que podria explicar l'absència de complicacions metabòliques en aquests dos grups. Cal destacar que amb la intervenció de pèrdua de pes, els individus amb MHO varen començar a realitzar més exercici físic, i això podria ser un factor clau en la seva pèrdua de pes i de greix corporal al cap de 6 mesos.

En conclusió, encara que s'associa el fenotip d'obesitat metabòlicament sana o MHO amb l'absència de complicacions relacionades amb l'obesitat, no s'ha d'oblidar que no es troben totalment exclosos de desenvolupar trastorns cardiometabòlics i que es tracta d'un fenotip transitori que pot derivar a un fenotip insà amb el pas del temps. A més, cal destacar que l'obesitat en si ja es considera una malaltia per ella mateixa. El fenotip fals prim no mostra signes fenotípics, per aquest motiu hauria de ser objecte d'investigació i s'haurien de realitzar proves de detecció a persones teòricament sanes, ja que l'evidència mostra que aquests individus tenen els mateixos riscos que les persones amb obesitat. Una dieta adequada i la realització d'exercici físic són factors clau per a evitar l'obesitat (incloent l'obesitat normopès), per a mantenir la salut, i per a evitar la transició d'un estat d'obesitat metabòlicament sana a un estat d'obesitat no saludable.

8. Bibliografia

- [1] R. Williams and M. Periasamy, "Genetic and environmental factors contributing to visceral adiposity in asian populations," *Endocrinol. Metab.*, vol. 35, no. 4, pp. 681–695, 2021, doi: 10.3803/ENM.2020.772.
- [2] C. M. Diaz-Meleán *et al.*, "Mechanisms of adverse cardiometabolic consequences of obesity," *Curr. Atheroscler. Rep.*, vol. 15, no. 11, 2013, doi: 10.1007/s11883-013-0364-2.
- [3] World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [4] A. F. Cătoi and L. Busetto, "Metabolically Healthy Obesity and Bariatric Surgery," *Obes. Surg.*, vol. 29, no. 9, pp. 2989–3000, 2019, doi: 10.1007/s11695-019-03964-8.
- [5] M. Blüher, "Metabolically healthy obesity," *Endocr. Rev.*, vol. 41, no. 3, pp. 405–420, 2020, doi: 10.1210/endrev/bnaa004.
- [6] A. De Lorenzo, L. Soldati, F. Sarlo, M. Calvani, N. Di Lorenzo, and L. Di Renzo, "New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication," *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 2, pp. 681–703, 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i2.681.
- [7] L. P. Franco, C. C. Morais, and C. Cominetti, "Normal-weight obesity syndrome: Diagnosis, prevalence, and clinical implications," *Nutr. Rev.*, vol. 74, no. 9, pp. 558–570,

- 2016, doi: 10.1093/nutrit/nuw019.
- [8] Y. C. Chooi, C. Ding, and F. Magkos, "The epidemiology of obesity," *Metabolism.*, vol. 92, pp. 6–10, 2019, doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
- [9] A. Costa *et al.*, "CUN-BAE Index as a Screening Tool to Identify Increased Metabolic Risk in Apparently Healthy Normal-Weight Adults and Those with Obesity," *J. Nutr.*, vol. 151, no. 8, pp. 2215–2225, 2021, doi: 10.1093/jn/nxab117.
- [10] E. Oliveros, V. K. Somers, O. Sochor, K. Goel, and F. Lopez-Jimenez, "The concept of normal weight obesity," *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 56, no. 4, pp. 426–433, 2014, doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.003.
- [11] N. Jean, V. K. Somers, O. Sochor, J. Medina-Inojosa, E. M. Llano, and F. Lopez-Jimenez, "Normal-Weight Obesity: Implications for Cardiovascular Health," *Curr. Atheroscler. Rep.*, vol. 16, no. 12, pp. 1–8, 2014, doi: 10.1007/s11883-014-0464-7.
- [12] N. Ruderman, D. Chisholm, X. Pi-sunyer, and S. Schneider, "Perspectives in Diabetes The Metabolically Obese , Normal-Weight Individual Revisited," *Diabetes*, vol. 47, no. 5, pp. 699–713, 1998.
- [13] A. D. Karelis, D. H. St-Pierre, F. Conus, R. Rabasa-Lhoret, and E. T. Poehlman, "Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: What do we know?," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 6, pp. 2569–2575, 2004, doi: 10.1210/jc.2004-0165.
- [14] O. Bosello, M. P. Donataccio, and M. Cuzzolaro, "Obesity or obesities? Controversies on the association between body mass index and premature mortality," *Eat. Weight Disord.*, vol. 21, no. 2, pp. 165–174, 2016, doi: 10.1007/s40519-016-0278-4.
- [15] M. C. R. Hollins Martin C.J. and Hollins Martin C.J. Martin CR., "Cancer risk in normal-weight individuals with metabolic obesity: A narrative review," *Complement. Ther. Clin. Pract.*, vol. 19, no. 1, pp. 44–49, 2013, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0633.Cancer.
- [16] S. Gómez-Zorita, M. Queralt, M. A. Vicente, M. González, and M. P. Portillo, "Metabolically healthy obesity and metabolically obese normal weight: a review," *J. Physiol. Biochem.*, vol. 77, no. 1, pp. 175–189, 2021, doi: 10.1007/s13105-020-00781-x.
- [17] C. H. Jung, W. J. Lee, and K. Song, "How Is Mho Currently Defined?," *Korean J. Intern. Med.*, vol. 32, no. 4, pp. 611–621, 2017.
- [18] N. N. Wijayatunga and E. J. Dhurandhar, "Normal weight obesity and unaddressed cardiometabolic health risk—a narrative review," *Int. J. Obes.*, vol. 45, no. 10, pp. 2141–2155, 2021, doi: 10.1038/s41366-021-00858-7.
- [19] N. Kapoor, J. Furler, T. V. Paul, N. Thomas, and B. Oldenburg, "Normal Weight Obesity: An Underrecognized Problem in Individuals of South Asian Descent," *Clin. Ther.*, vol. 41, no. 8, pp. 1638–1642, 2019, doi: 10.1016/j.clinthera.2019.05.016.

- [20] H. B. Klitgaard, J. H. Kilbak, E. A. Nozawa, A. V. Seidel, and F. Magkos, "Physiological and Lifestyle Traits of Metabolic Dysfunction in the Absence of Obesity," *Curr. Diab. Rep.*, vol. 20, no. 6, 2020, doi: 10.1007/s11892-020-01302-2.
- [21] W. Pluta, W. Dudzińska, and A. Lubkowska, "Metabolic Obesity in People with Normal Body Weight (MONW)—Review of Diagnostic Criteria," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 19, no. 2, 2022, doi: 10.3390/ijerph19020624.
- [22] C. M. Phillips *et al.*, "Defining Metabolically Healthy Obesity: Role of Dietary and Lifestyle Factors," vol. 8, no. 10, pp. 1–13, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0076188.
- [23] E. Suliga, D. Kozieł, E. Cieśla, and S. Głuszek, "Association between dietary patterns and metabolic syndrome in individuals with normal weight: A cross-sectional study," *Nutr. J.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–10, 2015, doi: 10.1186/s12937-015-0045-9.
- [24] S. M. Camhi, E. Whitney Evans, L. L. Hayman, A. H. Lichtenstein, and A. Must, "Healthy eating index and metabolically healthy obesity in U.S. adolescents and adults," *Prev. Med. (Baltim.)*, vol. 77, pp. 23–27, 2015, doi: 10.1016/j.ypmed.2015.04.023.
- [25] Y. M. M. Park *et al.*, "Mediterranean diet, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) style diet, and metabolic health in U.S. adults," *Clin. Nutr.*, vol. 36, no. 5, pp. 1301–1309, 2017, doi: 10.1016/j.clnu.2016.08.018.
- [26] A. Palou and P. Oliver, "Cpt1a gene expression in peripheral blood mononuclear cells as an early biomarker of diet-related metabolic alterations," vol. 1, pp. 1–14, 2016.
- [27] T. N. Kim *et al.*, "Body size phenotypes and low muscle mass: The Korean sarcopenic obesity study (KSOS)," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 2, pp. 811–817, 2013, doi: 10.1210/jc.2012-3292.
- [28] A. Tsatsoulis and S. A. Paschou, "Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences," *Curr. Obes. Rep.*, vol. 9, no. 2, pp. 109–120, 2020, doi: 10.1007/s13679-020-00375-0.
- [29] A. Elagizi *et al.*, "An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases," *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 61, no. 2, pp. 142–150, 2018, doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.003.
- [30] Benjamin Chun-Kit Tong, "Genes that make you fat, but keep you healthy," *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 5, pp. 139–148, 2017, doi: 10.1111/joim.12827.Genes.
- [31] J. Vekic, A. Zeljkovic, A. Stefanovic, Z. Jelic-Ivanovic, and V. Spasojevic-Kalimanovska, "Obesity and dyslipidemia," *Metabolism.*, vol. 92, pp. 71–81, 2019, doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.005.
- [32] A. Lonardo, A. Mantovani, S. Lugari, and G. Targher, "Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity," *Ann. Hepatol.*, vol. 19, no. 4, pp. 359–366, 2020, doi: 10.1016/j.aohep.2020.03.001.

- [33] G. I. Smith, B. Mittendorfer, and S. Klein, "Metabolically healthy obesity: Facts and fantasies," *J. Clin. Invest.*, vol. 129, no. 10, pp. 3978–3989, 2019, doi: 10.1172/JCI129186.
- [34] A. Aggarwal *et al.*, "Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity," *J. Dent. Educ.*, vol. 76, no. 11, pp. 1532–9, 2012, doi: 10.4103/ijmr.IJMR.
- [35] C. Graf and N. Ferrari, "Metabolic health—the role of adipo-myokines," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 24, pp. 1–21, 2019, doi: 10.3390/ijms20246159.
- [36] F. B. Ortega *et al.*, "Role of Physical Activity and Fitness in the Characterization and Prognosis of the Metabolically Healthy Obesity Phenotype: A Systematic Review and Meta-analysis," *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 61, no. 2, pp. 190–205, 2018, doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.008.
- [37] M. B. Schulze, "Metabolic health in normal-weight and obese individuals," *Diabetologia*, vol. 62, no. 4, pp. 558–566, 2019, doi: 10.1007/s00125-018-4787-8.
- [38] C. Iacobini, G. Pugliese, C. Blasetti Fantauzzi, M. Federici, and S. Menini, "Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity," *Metabolism.*, vol. 92, pp. 51–60, 2019, doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.
- [39] N. Hariri and L. Thibault, "High-fat diet-induced obesity in animal models," *Nutr. Res. Rev.*, vol. 23, no. 2, pp. 270–299, 2010, doi: 10.1017/S0954422410000168.
- [40] M. Lu, Y. Wan, B. Yang, C. E. Huggins, and D. Li, "Effects of low-fat compared with high-fat diet on cardiometabolic indicators in people with overweight and obesity without overt metabolic disturbance: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials," *Br. J. Nutr.*, vol. 119, no. 1, pp. 96–108, 2018, doi: 10.1017/S0007114517002902.
- [41] L. Vishvanath and R. K. Gupta, "Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity," *J. Clin. Invest.*, vol. 129, no. 10, pp. 4022–4031, 2019, doi: 10.1172/JCI129191.
- [42] T. F. S. Teixeira, R. D. M. Alves, A. P. B. Moreira, and M. do C. G. Peluzio, "Main characteristics of metabolically obese normal weight and metabolically healthy obese phenotypes," *Nutr. Rev.*, vol. 73, no. 3, pp. 175–190, 2015, doi: 10.1093/nutrit/nuu007.
- [43] S. Porro *et al.*, "Dysmetabolic adipose tissue in obesity: morphological and functional characteristics of adipose stem cells and mature adipocytes in healthy and unhealthy obese subjects," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 44, no. 5, pp. 921–941, 2021, doi: 10.1007/s40618-020-01446-8.
- [44] T. D. Dagpo, C. J. Nolan, and V. Delghingaro-Augusto, "Exploring Therapeutic Targets to Reverse or Prevent the Transition from Metabolically Healthy to Unhealthy Obesity," *Cells*, vol. 9, no. 7, 2020, doi: 10.3390/cells9071596.
- [45] S. Beh, "Is metabolically healthy obesity a useful concept?," *Diabet. Med.*, vol. 36, no.

- 5, pp. 539–545, 2019, doi: 10.1111/dme.13869.
- [46] B. Reynés, T. Priego, M. Cifre, P. Oliver, and A. Palou, “Peripheral Blood Cells, a Transcriptomic Tool in Nutrigenomic and Obesity Studies: Current State of the Art,” *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, vol. 17, no. 4, pp. 1006–1020, 2018, doi: 10.1111/1541-4337.12363.
- [47] B. J. Venn, “Macronutrients and human health for the 21st century,” *Nutrients*, vol. 12, no. 8, pp. 1–3, 2020, doi: 10.3390/nu12082363.
- [48] R. J. Johnson *et al.*, “Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity,” *Diabetes*, vol. 62, no. 10, pp. 3307–3315, 2013, doi: 10.2337/db12-1814.
- [49] “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre,” *EFSA J.*, vol. 8, no. 3, pp. 1–77, 2016, doi: 10.2903/j.efsa.2010.1462.
- [50] J. L. Slavin, “Dietary fiber and body weight,” *Nutrition*, vol. 21, no. 3, pp. 411–418, 2005, doi: 10.1016/j.nut.2004.08.018.
- [51] C. M. Phillips, “Metabolically healthy obesity: Definitions, determinants and clinical implications,” *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, vol. 14, no. 3, pp. 219–227, 2013, doi: 10.1007/s11154-013-9252-x.
- [52] I. Labayen and J. A. Martínez, “Distribución de macronutrientes de la dieta y regulación del peso y composición corporal: Papel de la ingesta lipídica en la obesidad,” *An. Sist. Sanit. Navar.*, vol. 25, no. SUPPL. 1, pp. 79–90, 2002.
- [53] J. A. Wali, N. Jarzebska, D. Raubenheimer, S. J. Simpson, R. N. Rodionov, and J. F. O. Sullivan, “Cardio-Metabolic Effects of High-Fat Diets and Their Underlying Mechanisms — A Narrative Review,” pp. 1–18, 2006.
- [54] B. Reynés, E. García-Ruiz, R. Díaz-Rúa, A. Palou, and P. Oliver, “Reversion to a control balanced diet is able to restore body weight and to recover altered metabolic parameters in adult rats long-term fed on a cafeteria diet,” *Food Res. Int.*, vol. 64, pp. 839–848, 2014, doi: 10.1016/j.foodres.2014.08.012.

ANNEX

	NW	NWO	MONW	MHO_0M	MHO_6M
Paràmetres antropomètrics					
Pes (kg)	64,2±3,7a	69,3±4,7a	63,6±2,9a	91,1±4,2b*	87,9±3,8#
IMC (kg/m²)	20,6±0,6a	23,8±0,3b*	22,6±0,6a,b	31,3±1,5c*	29,9±1,0
Circumferència de la cintura (cm)	74,0±3,4a	79,1±1,7a	75,5±2,5a	93,7±3,5b	91,6±3,1
DXA (% greix corporal)	20,7±3,3a	32,6±3,0b,c*	24,4±3,1a,b	36,9±1,8c*	35,9±2,1
CUN-BAE (% greix corporal)	19,5±2,0a	27,7±2,2b*	23,9±2,6a,b	37,0±1,6c*	36±2#
Greix visceral (% greix/pes total)	0,2±0,1a	0,4±0,1a,b*	0,5±0,2b,c*	0,9±0,2c*	0,9±0,2
Massa magra (%)	74,9±3,2a	63,6±2,9b,c	71,4±2,5a,b	59,6±1,7c	60,6±2,0
Paràmetres bioquímics					
Colesterol Total (mg/dL)	128±26a	160±14a,b	212±16b	183±12b*	170±9
LDL (mg/dL)	70,4±14,7a	87,3±9,0a,c	126,8±10,8b*	107,7±8,5b,c*	99,3±6,1
HDL (mg/dL)	45,4±10,1	60,8±5,5	62,3±8,1	59,6±5,8	56,8±4,6
Triglicèrids (mg/dL)	59,7±15,4a	58,4±4,8a	127,7±36,1b*	76,3±10,7a	68,1±7,1
Proteïna C reactiva (mg/dL)	0,02±0,01a	0,08±0,02a,b*	0,38±0,25b*	0,15±0,05a,b*	0,19±0,07
Insulina (µU/mL)	3,86±0,59	3,68±0,68	7,94±3,02	5,41±0,72	4,5±0,7
Pressió arterial					
Sistòlica (mmHg)	122±6	122±5	107±11	123±5	117±7
Diastòlica (mmHg)	69,7±0,9	75,6±3,0	78,0±2,9	77,6±2,7*	70,3±5,8

Annex. Les dades s'han representat com a mitjana ± E.T (n=7 pels grup NW, NWO i MHO; n=5 pel grup MONW). Estadística: els valors que no comparteixen una lletra en comú (a,b,c) són significativament diferents (ANOVA d'un factor seguida de la prova post hoc DMS per comparacions per parelles, $p < 0.05$; cap lletra igual indica que no hi ha diferències significatives); * NWO/MONW/MHO vs NW (Test U Mann-Whitney, $p < 0.05$); # MHO vs MHO_6M (Test Wilcoxon, $p < 0.05$).