

Alteraciones moleculares en el individuo metabólicamente obeso con peso normal

Molecular alterations in the metabolically obese individual with normal weight

Martha Cecilia Nieto Abad MD, MSc¹ <https://orcid.org/0000-0001-8416-2282> martha.nieto.71@est.ucacue.edu.ec
Marcos Ali Palacio Rojas MD, MSc¹ <https://orcid.org/0000-0002-7660-4367> marco.palacio.36@ucacue.edu.ec

¹Universidad Católica de Cuenca. Cuenca-Ecuador.

Autor de correspondencia: Martha Cecilia Nieto Abad MD, MSc. Maestría en obesidad y sus comorbilidades.

Correo electrónico: martha.nieto.71@est.ucacue.edu.ec

Received/Recibido: 12/24/2021 Accepted/Aceptado: 03/19/2022 Published/Publicado: 04/25/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6785198>

Resumen

Según su comportamiento metabólico las personas con y sin obesidad pueden clasificarse en varios fenotipos metabólicos: el individuo obeso metabólicamente sano (MHO), el individuo obeso metabólicamente enfermo (MUO), el individuo delgado metabólicamente obeso (MONW), el individuo con obesidad sarcopénica (SO) y el individuo delgado metabólicamente sano (MHLI). El acrónimo MOWN se refiere a personas que según el índice de masa corporal (IMC) se encuentran en el rango de la normalidad (persona con peso normal) pero que se presenta con alteraciones metabólicas como la disglucemia, dislipidemia e hipertensión arterial. Las causas determinantes de este fenotipo aún son materia de debate, pero se han citado alteraciones en la distribución de la grasa corporal, infiltración precoz de células inmunitarias con polarización de monocitos a macrófagos M1, menor cantidad de tejido adiposo glúteo-femoral, disminución de la masa magra. En la práctica clínica es importante valorar no sólo el IMC sino la distribución de la masa magra y grasa mediante técnicas antropométricas y bio-impedanciometría que podrían ser de valor al momento de establecer el riesgo real de desarrollar enfermedad cardio-metabólica en personas con peso normal.

Palabras clave: Índice de masa corporal, obesidad, adipocito, Leptina, TNF-a

Abstract

According to their “metabolic behaviour” people with and without obesity can be classified into several metabolic phenotypes: the metabolically healthy obese individual (MHO), the metabolically unhealthy obese individual (MUO), the metabolically obese lean individual (MONW), the sarcopenic obese individual (SO) and the metabolically healthy normal-weight individual (MHNW). MOWN refers to individuals whose body mass index (BMI) is in the normal range (normal weight) but who present with metabolic disturbances such as dysglycaemia, dyslipidaemia and hypertension. The determinant causes of this phenotype are still a matter of debate, but alterations in body fat distribution, early infiltration of immune cells with monocytes to M1 macrophages polarisation, reduced gluteal-femoral adipose tissue and decreased lean mass have been cited. In clinical practice, it is essential to assess BMI and lean and fat mass distribution by anthropometric and bio-impedance techniques to establish the real risk of developing cardio-metabolic disease in people with normal weight.

Keywords: Body mass index, obesity, adipocyte, Leptin, TNF-a

La obesidad es una enfermedad endocrino-metabólica de alta prevalencia que ha alcanzado niveles epidémicos en muchos países con estilos de vida occidentalizados^{1,2}, convirtiéndose en un grave problema de salud pública por la gran carga para el sistema sanitario^{3,4} y por su contribución en el desarrollo un grupo importante de enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes, las dislipidemias, las enfermedades cardiovasculares e incluso algunos tipos de cáncer¹.

Los años 80 del siglo pasado fueron testigos de la identificación de subgrupos de personas con obesidad (y sin ella) que presentaban diferencias en su comportamiento metabólico, quedando claro que podía observarse un porcentaje variable de pacientes en que el exceso de grasa corporal no necesariamente se asociaba a la presencia de enfermedad cardiometabólica. En la actualidad, esta heterogeneidad se conoce como fenotipos metabólicos en la cual, la mayoría de los autores coinciden en la inclusión de cinco grandes grupos: 1) El fenotipo obeso metabólicamente sano (Metabolically healthy obese or MHO); 2) El fenotipo obeso metabólicamente enfermo (Metabolically abnormal obese MAO); 3) El fenotipo delgado metabólicamente obeso (Metabolically obese, normal weight or MONW); 4) El fenotipo con obesidad sarcopénica (Sarcopenic obese or SO) y 5) El fenotipo de las personas delgadas sin alteraciones metabólicas (MHNW)^{3,5,6}. Es importante señalar que a pesar de no ser un fenotipo de obesidad, la literatura incluye dentro del estudio de estos grupos a las personas delgadas metabólicamente sanas como comparador del estado general de salud cardiometabólica^{5,6}.

El estudio de los fenotipos de obesidad ha sido foco de atención en la investigación endocrinológica por más de cuatro décadas debido a que ha retado el paradigma imperante que asocia a la obesidad y sus comorbilidades con la cantidad de tejido adiposo y no con su localización y mucho menos, con su funcionalidad. En este sentido, el fenotipo MONW, postulado por primera vez por Ruderman y cols. en 1981⁷ y posteriormente descrito por De Lorenzo y cols. como síndrome de obesidad con peso normal^{8,9} nos da luces de cómo la pérdida de la función del tejido adiposo, puede conducir, en personas con un IMC normal, e incluso, con una circunferencia abdominal normal, a experimentar graves complicaciones cardiometabólicas tal como se ha descrito en pacientes con lipodistrofia parcial o completa¹⁰⁻¹².

El acrónimo MOWN se refiere a personas que según el índice de masa corporal (IMC) se encuentran en el rango de normopeso pero que a pesar de esto cursan con alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad clásica como diabetes tipo 2, hipertensión e hipertriacilgliceridemia con colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo^{2,6,7,9,13,14}. Hasta la fecha, no existe consenso en cuanto

una definición estandarizada de MONW lo que hace que se empleen distintos criterios para su diagnóstico, ya que el IMC no es capaz de cuantificar la adiposidad total ni informar sobre la cantidad de grasa corporal en los diferentes depósitos, así como tampoco de evaluar la funcionalidad de dichos depósitos^{2,15,16}, que son elementos clave a considerar al estudiar este fenotipo y que sólo pueden ponerse en evidencia mediante técnicas más sofisticadas¹⁷. Sin embargo, independientemente de este hecho, hasta ahora no ha sido posible estandarizar un grupo de criterios que permitan establecer de forma inequívoca el perfil metabólicamente enfermo de este fenotipo¹⁶, por lo que ha resultado complicado establecer su ocurrencia real². Por esto, su prevalencia varía según el estudio que se considere entre el 4,5% y 35,86% en adultos^{14,16,18-21}. No debe descartarse que otros factores genéticos, la etnicidad, edad, sexo, el grado de actividad física y el tipo de alimentación pueden influir en grados variables en estas diferencias tan notables en su frecuencia²¹.

El tejido adiposo es muy activo desde el punto de vista de su secretoma, sintetizando una amplia variedad de moléculas señalizadoras con acción autocrina, paracrina y endocrina que tienen la función de regular buena parte del metabolismo energético tanto localmente como a distancia^{13,22-24}, influyendo en el desarrollo de enfermedades endocrino-metabólicas cuando éste es disfuncional, particularmente en el contexto de una sobreproducción de adipocinas proinflamatorias y/o un déficit de adipocinas anti-inflamatorias y sensibilizantes a la acción de la insulina en los tejidos periféricos²⁴. Debe mencionarse que el tejido adiposo funcional produce adipocinas con efecto antiinflamatorio y sensibilizante, cuya función protege contra la aparición de aquellos fenotipos asociados con enfermedad cardiometabólica²⁵ como es el caso de la adiponectina, adiponectin paralogs, la familia de C1q/TNF-related protein (CTRP)²⁶, Adipolin/CTRP12^{26,27}, Omentin-1, visfatina²⁸, Vaspina y la secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5)²⁵, que se contraponen a la infiltración por ácidos grasos, diacilglicerol y ceramidas en el músculo esquelético (mioesteatosis), lo cual conduce a insulinoresistencia^{29,30}.

Hay evidencia de que un mayor porcentaje de masa muscular en conjunción con una masa grasa normal ayuda a mantener un estado metabólico saludable²⁹, y la disminución de la masa muscular y su infiltración con lípidos (mioesteatosis) junto con alto índice de adiposidad podría constituir tanto la causa para el desarrollo del fenotipo delgado enfermo o MONW³¹ o el fenotipo delgado sano (MHNW)¹⁶. Por ello, además de considerar a la masa muscular por sí sola, se debe tomar en cuenta la relación cuantitativa entre la masa grasa y la magra, ya que la funcionalidad del tejido muscular podría depender de la cantidad de masa grasa o de su funcionalismo³².

Debido a que hasta el momento, el estudio de las bases moleculares del fenotipo MONW se mantiene con vacíos de conocimiento importantes, el propósito de esta revisión es describir los mecanismos moleculares que pueden intervenir en el desarrollo de la enfermedad metabólica

característica de la obesidad en personas con peso normal, agrupando los mecanismos fisiopatológicos y así analizar su posible interrelación.

El tejido adiposo sano: un equilibrio entre ubicación, cantidad y función

Existe suficiente consenso científico a la fecha sobre la existencia de al menos tres tipos de tejido adiposo en el ser humano: el tejido adiposo blanco o WAT (White adipose tissue); el tejido adiposo marrón o BAT (Brown adipose tissue)³³ y el tejido adiposo beige o BrAT (Brite adipose tissue)³⁴. Las funciones tan variadas del tejido adiposo dependen de su tipo y ubicación anatómica³⁵⁻⁴⁰ (Figura 1). Debe destacarse que varios aspectos relacionados con el origen, estructura, función y regulación del BrAT no son del todo conocidos, hipotetizándose que se origina del "pardeamiento" del tejido adiposo blanco como consecuencia del estímulo paracrino de los adipocitos marrones dentro del WAT^{3,41}.

El tejido adiposo, por influencia combinada de factores ambientales y genéticos⁴² tiene la capacidad de incrementar su tamaño por 2 mecanismos: el aumento del volumen de las células adiposas preexistentes, es decir, hipertrofia o por la formación de nuevos adipocitos fenómeno llamado hiperplasia adipocitaria, o adipogénesis⁴³, (Figura 2) gracias al "compromiso" de la célula progenitora hacia la línea del preadipocito y luego a "diferenciarse" gracias a la actividad de varias hormonas y varios factores transcripcionales como PPARγ (Peroxisomal proliferator activated receptors-γ) y C/EBP (CCAAT-enhancer-binding proteins)⁴⁴⁻⁴⁷ que cambian dramáticamente su programa metabólico y le convierten en adipocitos pequeños y funcionales aptos para almacenar ácidos grasos en forma de triacilglicéridos sin que se comprometa su integridad y anatomía^{48,49}.

Los PPARs son un grupo de receptores nucleares que funcionan como factores de transcripción activados por ligan-

dos^{50,51}. Se subdividen en tres isoformas PPAR-, PPAR-□/□ y PPAR-⁵² que en conjunto participan en la regulación del metabolismo lipídico, la función de los adipocitos, la adipogénesis⁵³ y el metabolismo de los carbohidratos⁵² y cuya alteración funcional se ha involucrado en el desarrollo de numerosas enfermedades metabólicas crónicas como diabetes, cáncer y auto-inmunidad⁵⁴. El gen del receptor PPARγ se expresa de forma importante en el tejido adiposo⁵⁴ donde produce regulación en baja de la expresión del gen de la Leptina y un incremento de la expresión del gen de las UCP. La activación de estos receptores mejora la sensibilidad a insulina al activar la adipogénesis y mejorar el almacén de los ácidos grasos dentro del adipocito, así como al disminuir la expresión del TNFα por parte del adipocito y los macrófagos M1^{55,56}.

Las CCAAT-enhancer-binding proteins (C/EBPs) es una familia de factores de transcripción compuesta por seis miembros (C/EBPα, C/EBPβ, C/EBPγ, C/EBPδ, C/EBPε y C/EBPζ) que regulan la expresión de genes específicos mediante la interacción con sus promotores⁵⁷. Una vez unidos al ADN, los C/EBP pueden reclutar coactivadores (como el CBP) que, a su vez, pueden abrir la estructura de la cromatina o reclutar factores de transcripción basales. Como todos los factores de esta familia, el C/EBPβ interactúa con el motivo de la caja CCAAT (citosina-citosina-adenosina-timidina) presente en varios promotores de transcripción y se caracterizan por un dominio de cremallera de leucina (bZIP) altamente conservado en el extremo carboxilo terminal. Este dominio está implicado en la dimerización y la unión al ADN, al igual que otros factores de transcripción de la familia que contienen este tipo de dominio como c-Fos y c-jun^{58,59}. Debe destacarse que C/EBP, en general, son factores adipogénicos que regulan de forma temprana la diferenciación adipocitaria⁵⁷. El receptor PPARγ y C/EBPα se retroalimentan en forma positiva para comandar el programa adipogénico completo⁴⁴.

Figura 1. Principales características de los diferentes tipos de tejido adiposo. Abreviaturas: Receptores β-adrenérgicos (β-AR). factor de transcripción 21 (TCF2). TMEM26 (proteína transmembrana 26). proteína homeobox 8 de LIM (LHX8).

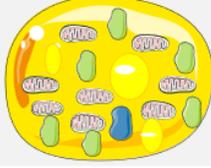
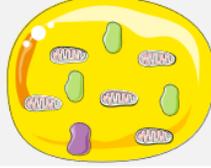
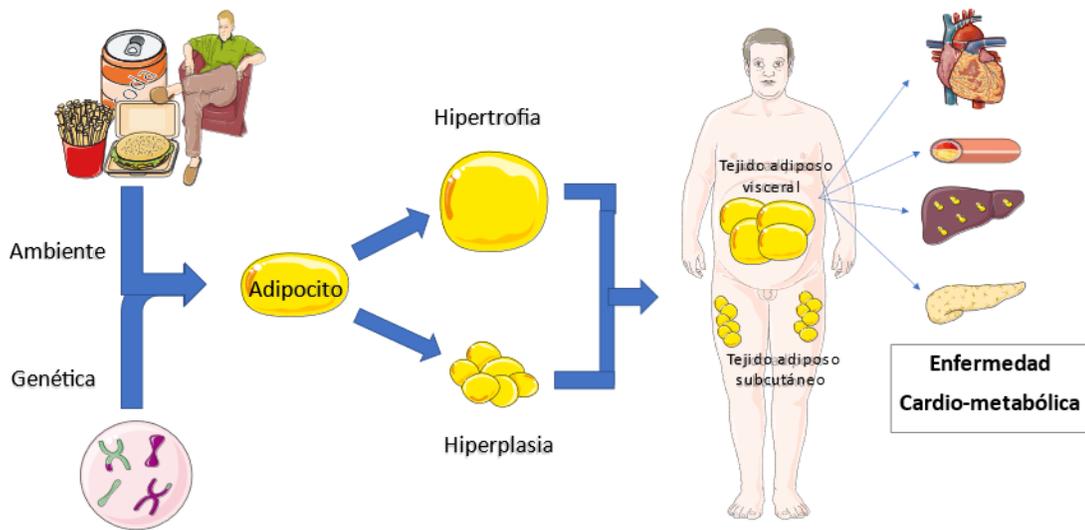
	White adipose tissue (WAT)	Brown adipose tissue (BAT)	Brite adipose tissue (BrAT)
			
Contenido de mitocondrias 	Bajo	Alto	Intermedio entre WAT y BAT
Contenido de lípidos 	Una sola gota	Varias gotas de lípidos de diversos tamaños	N/A
Ubicación	En todo el cuerpo como visceral (órganos internos omental, mesentérico) y subcutáneo (abdominal y gluteofemoral)	Supraclavicular; en menor proporción perirrenal y pericárdica	Adipocitos marrones dentro del WAT
Función	Homeostasis metabólica	Termogénesis: mantiene la temperatura corporal utilizando la energía química que aporta a su consumo	Termogénesis sin escalofríos: en la exposición al frío, ejercicio (38) dieta y activación de(β-AR)
Proteína desacoplante 1 (UCP1) 	Indetectable	Alto (genera calor al desacoplarse)	Bajo en el estado basal
Proteínas   	TCF2 contribuye al entorno proinflamatorio en los depósitos de grasa visceral	LHX8 termorregulación	TMEM26 es marcador selectivo para la termorregulación

Figura 2. Mecanismos de expansión del tejido adiposo. Los factores ambientales (alimentación y sedentarismo) y genéticos influyen en el adipocito produciendo su expansión por hipertrofia e hiperplasia, provocando acumulación de tejido adiposo y desarrollo de enfermedad cardio-metabólica. El TAV es el que por el alto grado de hipertrofia produce inflamación y desregulación del tejido adiposo.



La evidencia científica en relación al tipo de expansión que se produce en los distintos depósitos grasos y sus efectos metabólicos, ha evolucionado dramáticamente por distintas hipótesis relacionadas con el mecanismo molecular involucrado en el desarrollo de la enfermedad metabólica⁶⁰. En la actualidad se acepta que la hipertrofia e hiperplasia se producen en distinto grado en los tejidos adiposos subcutáneo y visceral⁴⁸, la hipertrofia preferentemente en VAT y la hiperplasia más característica de la expansión de SAT, requiriendo de angiogénesis paralela a la adipogénesis para obtener la oxigenación necesaria mediante formación de nuevos vasos en la hiperplasia y una remodelación y expansión de capilares en la hipertrofia^{61,62}. De hecho, a la fecha hay evidencia conclusiva de que muchas de las alteraciones metabólicas observadas en la obesidad podrían deberse a hipoxia adipocitaria responsable estrés del retículo endoplasmático liso del adipocito por ácido palmítico, hipoxia y estrés oxidativo mitocondrial que producen muerte adipocitaria e inflamación secundaria a estos procesos, especialmente en el tejido adiposo visceral^{49,63}.

Por lo tanto, la capacidad de expansión del WAT influyendo en la salud cardio-metabólica⁶⁴, ya que en general, la hiperplasia de los adipocitos retarda el almacenamiento excesivo de tejido adiposo aportando una relativa estabilidad metabólica⁶⁵, mientras que la hipertrofia produce un tejido inflamado y desregulado que se asocia a enfermedad cardio-metabólica⁶². Al producirse un mayor almacenamiento de triacilglicéridos en el WAT se inhibe la diferenciación de las células madre mesenquimales para la formación de pre-adipocitos y adipocitos pequeños funcionales debido a resistencia a la insulina adipocitaria con imposibilidad de sintetizar más triacilglicéridos²⁴ y como resultado ocurre el spillover de ácidos grasos, fundamentalmente, ácido palmítico, con la consecuente infiltración grasa de tejidos que no están preparados para su almacenaje como el tejido muscular y hepatocito ocasionando

el síndrome de acumulación ectópica de grasa y contribuyendo al desarrollo de un clúster de patologías cardio-metabólicas que ahora conocemos como síndrome metabólico^{24,42,66-68}.

El fenotipo de individuos con peso normal metabólicamente enfermos

Clásicamente la salud metabólica se ha asociado a los valores de IMC⁶⁹, sin embargo, la desregulación metabólica observada en MONW puede relacionarse con un incremento de la adiposidad corporal no revelado por el IMC⁷⁰.

Como ya se ha mencionado, varios factores pueden influir en la aparición del fenotipo MONW entre los que se destaca el origen étnico, en especial ciertas poblaciones^{2,9} en el sudeste asiático^{2,9,71-73}. Estos fenotipos no han sido profundamente investigados en poblaciones latinoamericanas, sin embargo, un estudio realizado en población venezolana demostró que no había relación entre el origen étnico y la presencia de este fenotipo atípico, aportando mayor consistencia a la teoría de que la población del Sur de Asia es más propensa a desarrollar MONW comparada con otras etnias. La explicación para esta alteración parece relacionarse con diferencias en la composición corporal y la distribución del tejido graso en los asiáticos delgados⁹ con un mayor porcentaje de grasa visceral y troncular^{72,73}. Además, se ha hipotetizado que el aumento de peso es más perjudicial para esta población que para otros grupos étnicos porque muestran un agotamiento temerario de su capacidad de almacenamiento de TAG en tejido adiposo subcutáneo y visceral que las personas con el fenotipo MHNW⁷² con el consecuente spillover o rebosamiento explicado anteriormente; y aunque los mecanismos patogénicos de MONW aún son escasamente conocidos, lo observado en el grupo poblacional surasiático apoya la presunción de que sus causas dominantes serían la distribución de la grasa corporal⁷⁴, alteraciones tempranas

en la secreción de insulina⁷⁵ relacionada con una serie de vías fisiopatológicas de activación precoz como adipo y angiogénesis, disfunción en la capacidad de expansión del tejido graso, inflamación de bajo grado del tejido adiposo, polarización de macrófagos, lipoperoxidación y deterioro de la función y anatomía mitocondrial⁷⁶.

La disposición de la grasa corporal en el fenotipo MONW: tejido adiposo visceral vs tejido adiposo glúteo-femoral

Es bien conocido que tanto la adipogénesis como la expansibilidad del tejido adiposo depende de la localización topográfica del WAT que influye en el desarrollo de complicaciones metabólicas que no están relacionadas con el peso corporal como único indicador de obesidad. En el fenotipo MONW se ha observado que las alteraciones metabólicas se asocian con el aumento de la adiposidad de la parte superior del cuerpo en comparación con el depósito de grasa en el tejido adiposo glúteo-femoral¹⁵ incluso con un riesgo de mortalidad parecido o mayor que las personas con categoría de sobrepeso y obesidad determinadas por el IMC⁷⁷. Por el contrario, un muy bajo porcentaje de masa grasa en los muslos confiere un riesgo de desarrollar las mismas patologías metabólicas observadas en el exceso visceral⁷⁸. Es decir, que el depósito de tejido adiposo en la zona gluteofemoral es menos nocivo, probablemente debido a la expansión hiperplásica³² con mejor capacidad para retener el exceso de grasa, disminuir la lipemia y evitar la acumulación ectópica^{67,79,80}. Esto podría indicar que metabólicamente alterada en personas de "peso normal" estaría también relacionada a un menor porcentaje de tejido graso en la parte inferior del cuerpo^{79,75} que impide la síntesis de más TGC²⁴ con el consecuente spillover o "desbordamiento adiposo" que produce la deposición ectópica de lípidos^{72,79} con las consecuencias ya explicadas.

A pesar de que la importancia de WAT radica principalmente en su volumen, también se debe considerar cuánto de este tejido adiposo es funcional⁶⁷. Esto cobra interés al comparar las complicaciones metabólicas producidas en la obesidad y cuando la cantidad de tejido adiposo es pequeña o incluso inexistente como en el caso de las lipodistrofias⁸⁰⁻⁸². Esto ha demostrado que la incapacidad de expansión de los depósitos de WATs subcutáneos y viscerales cuando se enfrentan a una carga lipídica normal se produce una remodelación patológica y disfunción adipocitaria con efectos sistémicos negativos^{21,67}.

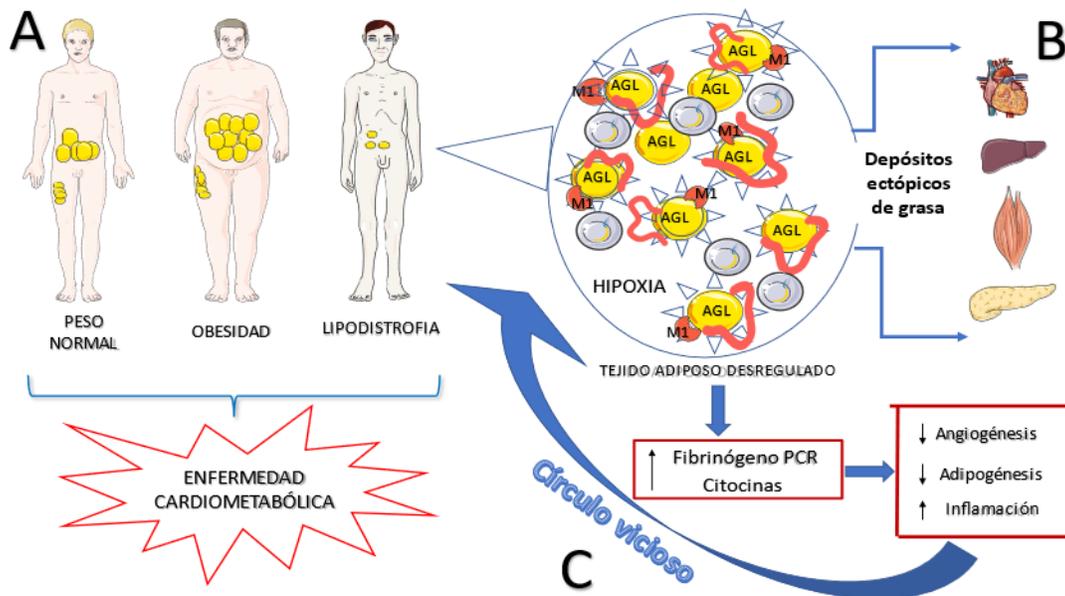
La acumulación de tejido adiposo visceral produce mayores niveles de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno, relacionándose directamente con trastornos metabólicos debido a estados proinflamatorios y protrombóticos, mismos que se caracterizan además por una mayor concentración de citocinas^{83,84}. Estudios han mostrado que en personas con MONW hay una asociación positiva entre el perímetro de cintura que evalúa la grasa visceral y valores de PCR^{85,86} pero además lo hace en forma negativa con la grasa periférica⁸⁷. El mecanismo fisiopatológico obedece a la salida de ácidos grasos libres del tejido adiposo hacia el hígado, que pro-

duce estrés del retículo endoplásmico liso de hepatocito e inflamación con producción de citocinas, que a su vez estimula la producción de PCR, así como de fibrinógeno y Apo (a)⁸⁴. Por tanto, en individuos con fenotipo MONW la mayor síntesis de PCR y fibrinógeno sería consecuencia del estado inflamatorio hipóxico con liberación de citoquinas como IL-1 e IL-6 y $\kappa\beta$ -NF por parte de los macrófagos M1⁴⁹.

Esta relación entre la disposición de la grasa corporal y la producción de citocinas se debe a que el tejido adiposo está compuesto por una variedad de células¹⁵ entre las cuales destacan los macrófagos con la misma dinámica funcional positiva dependiente del incremento del volumen de tejido adiposo. Según el perfil de las citocinas que producen se reconocen 2 tipos fundamentales: los M1 considerados proinflamatorios presentes en mayor cantidad en el fenotipo obeso y los M2 anti-inflamatorios cuantiosos en el normopeso sano^{68,88}. Es así que en el medio hipóxico en el que se encuentran, los adipocitos disfuncionales liberan citoquinas proinflamatorias que inducen, en primer lugar, la quimiotaxis de monocitos al tejido adiposo y luego su diferenciación y polarización a macrófagos M1, con amplificación en la producción y liberación de más adipocinas proinflamatorias⁴⁹, con la consecuente reducción de la adipogénesis debido a la acción inhibidora en la formación de adipocitos pequeños funcionales e incremento de los más grandes senescentes, repitiéndose el ciclo de tal forma que se considera un círculo vicioso⁶⁸.

Estas alteraciones moleculares se ha descrito tanto en la obesidad como en la lipodistrofia por lo que se hipotetizaría que en la MONW se debe a un "agotamiento" del tejido adiposo que altera el sistema de respuesta inflamatoria; pero ¿porqué este mecanismo se presenta en las personas de peso normal? probablemente por la influencia de factores genéticos, ya que estudios recientes han intentado establecer el su papel en el desarrollo de los distintos fenotipos de la obesidad^{9,76,89} identificándose genes algunos asociados con la adiposidad y distribución de tejido graso, insulinoresistencia y enfermedades cardio-metabólicas⁴.

Figura 3. Mecanismo molecular de las alteraciones en el tejido adiposo en el fenotipo MONW. A. Aumento de la adiposidad de la parte superior del cuerpo y muy bajo porcentaje de masa grasa en la región gluteofemoral es un riesgo para desarrollar patologías cardio-metabólicas. B. Se produce spillover “desbordamiento” de los ácidos grasos que ya no pueden almacenarse en el WATs por la limitada capacidad de expansión de adipocitos, acumulándose en tejidos ectópicos. C. Se desarrolla estado proinflamatorio y protrombótico por acumulación de ácidos grasos libres en el tejido adiposo que promueve la síntesis hepática de PCR y fibrinógeno y la secreción de citocinas que a su vez estimula aún más a la producción de PCR (círculo vicioso).



Varios estudios han explorado el genoma relacionado con perfiles metabólicamente saludables y no saludables dentro de los estados obesos sugiriendo que son etapas de transición entre unos y otros como el caso de la MONW⁸⁹. Se han examinado un sinnúmero de vías relacionadas como aquellas referentes a los loci vinculados a la resistencia a la insulina y disminución de la adiposidad en el fenotipo MONW viéndose afectado el alelo reductor de BFP en el locus cerca del IRS1 contrapuesto al alelo de aumento de BFP, que se asoció a una adiposidad favorable relacionada con MHO^{4,76} describiéndose genes comunes en personas con obesidad y con peso normal. Sin embargo, ya se han encontrado genes relacionados exclusivamente con el fenotipo MONW (GCKR, ABCB11, CDKAL1, CDKN2B, NT5C2, y APOC1) en población coreana⁴. Por su lado Masih y cols. estudiaron la genética relacionada con la nutrición en MONW y MHO, específicamente en las vías de la “señalización de interleucinas” demostrando que representa la mayor participación de los procesos inflamatorios y antiinflamatorios que regulan en MONW a través de genes PIK3R2⁸⁹.

Insulinorresistencia en MONW

Un indicador que permite establecer el perfil metabólicamente enfermo es la insulinorresistencia⁷⁴. En las personas con fenotipo MONW existe una relación entre la acumulación de grasa visceral e insulinorresistencia⁸⁵ cuya fisiopatología se basa en que la señalización alterada de la insulina produce efectos en la estructura y función de los adipocitos actuando en su metabolismo y expansión¹³. Una de las alteraciones mejor estudiadas es la participación fundamental de las caveolas en la acción de la in-

ulina. El receptor de insulina y parte de los mediadores de señalización aguas abajo se localizan o se reclutan en las caveolas. Además, como parte de la señalización, las caveolas transportan a los receptores de insulina al interior de la célula en respuesta a la hormona. El transportador de glucosa regulado por insulina GLUT4 se localiza en caveolas después de la translocación estimulada por insulina a la membrana plasmática, mientras que la endocitosis de GLUT4 puede implicar un proceso mediado por clatrina. La resistencia a la insulina debida a la disfunción de la señalización de la insulina en los tejidos diana es la piedra angular principal de la diabetes tipo 2 y la falta de caveolas hace que los animales y los seres humanos sean resistentes a hormona^{13,90}. Los mecanismos por los cuales los componentes de las caveolas se desintegran bien se por aumento en la tensión de la membrana o por estrés, no están claros⁹⁰, pero la peroxidación de lípidos podría ser la causa de esta ruptura en el adipocito⁹¹.

Es conveniente mencionar que las citocinas proinflamatorias secretadas por los adipocitos hipertróficos (TNF- α , interleucina 1) incrementan la insulinorresistencia por su correlación con un estado inflamatorio crónico⁸³, por lo que su fisiopatología se analiza a continuación.

Adipocinas y resistencia a la insulina en el MONW

El tejido adiposo es reconocido como un órgano endocrino que libera citocinas bautizadas por su origen como “adipocinas”⁹², que funcionalmente son reguladoras de la homeostasis lipídica⁸¹. Los descubrimientos iniciales de hace más de dos décadas describieron solo a las polipeptídicas, pero actualmente son conocidas otras clases de

moléculas químicamente distintas que se relacionan con el metabolismo intracelular de los ácidos grasos y funcionan dentro de un eje endocrino como mensajeros que comunican el estado energético de los adipocitos a otros tejidos no adipocitarios destacándose el músculo, hígado y páncreas⁹³. En MONW las citoquinas proinflamatorias son secretadas por expansión adipocitaria hipertrófica^{94,95} contribuyendo al desarrollo de enfermedad cardiometabólica⁹⁶ debido a una respuesta endotelial vascular en el plasma, y transformación de macrófagos M1 proinflamatorios^{97,98}. A lo largo de la historia, las más estudiadas en relación a su efecto metabólico han sido la Leptina (primera en ser descubierta) y la Adiponectina, sin embargo en la actualidad en relación a fenotipo MONW se ha detallado un amplio número de éstas sustancias como resistina, leptina, adiponectina, TNF- α e IL-6⁸³.

La Leptina

Es una adipocina peptídica sintetizada principalmente en el WAT esencial para la regulación a largo plazo de los depósitos de grasa corporal⁹⁹. Sus niveles se relacionan de forma directa con la cantidad de tejido adiposo¹⁰⁰. Esta hormona se destaca por poseer efectos proinflamatorios^{98,101}, actuando sobre el metabolismo de la glucosa por mecanismos que dependen de la interferencia de la señalización del receptor de insulina, ya sea de forma directa sobre los tejidos periféricos o en forma indirecta a través del control de la expresión del gen del TNF- α ¹⁰².

En personas con MONW es probable que la resistencia a la insulina conduce al incremento de ácidos grasos circulantes y captación por el hígado y músculo esquelético, con la consecuente lipotoxicidad que afecta la función de los receptores de la superficie de membrana en tejidos adiposo y muscular^{43,93,103}. Esta hipótesis se ha planteado debido los resultados positivos obtenidos con la terapia de reemplazo con leptina en pacientes con lipodistrofia congénita o adquirida, ya que mejora la alteración metabólica típica de esta enfermedad¹⁰³.

La Adiponectina

Esta hormona produce en el tejido adiposo ejerciendo acción protectora antiaterogénica, antidiabética (sensibilización a la insulina) y antiinflamatoria por la supresión en la producción de factores proinflamatorios y una modulación de la expresión de citocinas antiinflamatorias^{97,101,104,105} mediadas por la interacción con sus receptores AdipoR1, AdipoR2 y T-cadherina¹⁰⁶. Se ha descrito que sus niveles disminuyen en patologías cardiometabólicas como insulinoresistencia, DM2, obesidad, y síndrome metabólico^{98,106}. Está claro que en la obesidad clásica sus concentraciones plasmáticas son bajas lo que redundaría en una disminución de la sensibilidad a la insulina¹⁰⁰. Sin embargo en la MONW estudios han descrito que las concentraciones de adiponectina no varían entre este fenotipo y el comparador MHNW^{14,107} lo que nos lleva a plantear la hipótesis de que la MONW constituye un estado de transición en el que puede o no existir alteración en los niveles de adiponectina.

Acción de las adipocinas sobre la grasa subcutánea y visceral

En forma general las acciones protectoras o perjudiciales de las adipocinas dependen de algunos factores entre los cuales están el sitio anatómico en el cual se producen¹⁰⁸ y la cantidad de tejido adiposo presente, y bajo esta premisa los altos niveles de leptina y bajos de adiponectina característicos del exceso de grasa visceral, constituyen el principal factor que favorece al desarrollo de enfermedad metabólica en la obesidad clásica¹⁰⁹, sin embargo, en la MONW los mecanismos no están claros ya que como se expuso se ha demostrado que en los extremos del estado nutricional como la obesidad y en la lipodistrofia las citoquinas tienen comportamientos diferentes pero con el mismo efecto metabólico desregulado, por lo que en personas de peso normal dependerá de la cantidad y distribución de tejido adiposo independientemente del IMC, siendo más cruento el visceral en el cual la alteración adiposa produce mayor secreción de citoquinas proinflamatorias y menor antiinflamatorias.

En el síndrome metabólico se observa una disminución de la adiponectina en SAT y VAT abdominales y baja leptina en el SAT abdominal. De hecho, un estudio ha demostrado que en personas con MONW la desregulación de la leptina se presentaba en la grasa subcutánea abdominal provocando un menor efecto endocrino, lo que llevaría al desarrollo de un estado de lipoatrofia funcional, razón por la cual la expresión de las adipocinas contribuirían a detectar de forma temprana el síndrome metabólico¹⁰⁴.

Además de la ubicación topográfica de los adipocitos, es bien conocido que su tamaño también se considera un factor que influye en la secreción de adipocinas, como el caso de la leptina que aumenta significativamente en los adipocitos grandes en comparación con los más pequeños produciendo efectos proinflamatorios¹¹⁰ que podrían desencadenar el desarrollo del fenotipo MONW, ya que independientemente del origen en el tejido subcutáneo o visceral, en general, las células adiposas grandes se consideran metabólicamente más nocivas¹¹¹ por su morfología hipertrófica¹¹².

Por lo tanto, el paradigma establecido en hipoadiponectinemia/hiperleptinemia¹⁰⁴ no está plenamente establecido en personas MONW ya que se describen variaciones en la expresión de estas citoquinas, lo que aún no puede explicar la heterogeneidad del riesgo metabólico.

Metabolismo muscular en el fenotipo monw

Eje músculo-adiposo en el MONW

El tejido muscular es un importante determinante en el metabolismo intermediario¹¹³ pues la capacidad de incremento de la masa magra puede mejorar la salud metabólica³², siendo la principal característica del MONW el aumento de la adiposidad corporal en relación con la masa magra muscular^{16,114,115}.

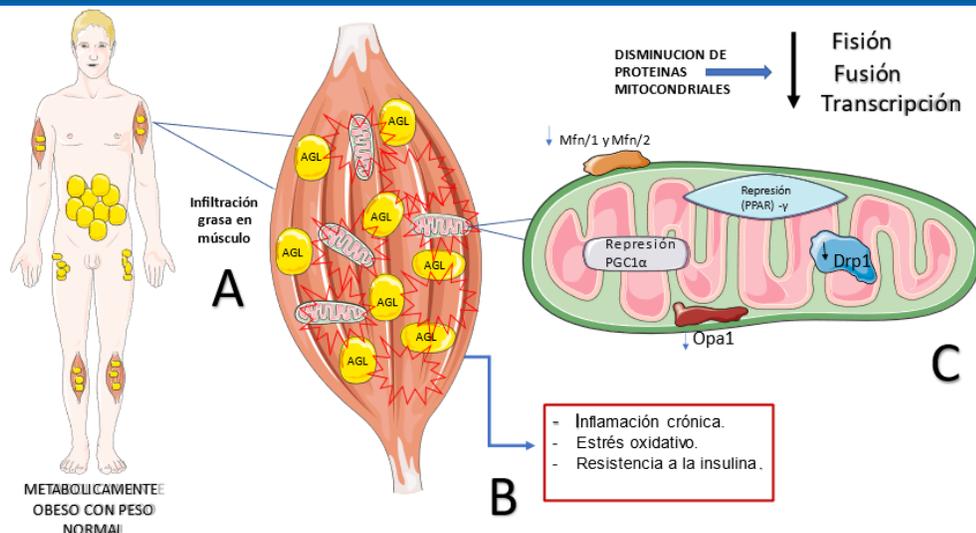
La producción de energía en el músculo esquelético depende del metabolismo oxidativo de las mitocondrias¹¹⁶. Estos organelos tienen la facultad de cambiar de tamaño, número y posición asegurando su capacidad de adaptarse a diferentes condiciones externas como la actividad física y la nutrición gracias a su biogénesis y a que posee propiedades como la fusión y la fisión. La primera es la unión de dos o más de ellas tanto a nivel de su membrana externa (MME) mediado por la Mitofusina 1 y 2 (Mfn/1 y Mfn/2), como en su membrana interna (MMI) mediada por Opa1; la fisión es su división en dos o más organizaciones autónomas mediada por la proteína Dinamina 1 (Drp1)¹¹⁷ para eliminar las mitocondrias dañadas en situaciones de estrés oxidativo. En la obesidad los estudios sobre los mecanismos relacionados con la alteración mitocondrial son todavía escasos, sin embargo, se ha descrito que la presencia de estos mediadores se reduce³⁰ acompañado de una disminución de la perfusión sanguínea que produce hipoxia provocando la disfuncionalidad mitocondrial¹¹⁶.

A pesar de persistir el debate sobre la presunción de que el mecanismo de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético constituye la causa de DMT2, es bien conocido que ante un incremento de tejido adiposo la biogénesis mitocondrial se altera con reducción de su cantidad y su función, debido a un almacenamiento de ácidos grasos^{30,124}, acumulando intermediarios lipídicos tóxicos que activan las vías proinflamatorias inductoras de la pérdida de sensibilidad a la insulina^{45,126,127}. Por otro lado, cuando el tejido adiposo se expande y los lípidos se desbordan, se acumula grasa en el tejido muscular esquelético produciendo inflamación crónica, estrés oxidativo y resistencia a la insulina por lipotoxicidad^{45,126,128} transgrediendo la composición de la fibra muscular mediado por la alteración del ciclo del calcio que afecta su funcionalidad¹²⁹.

Al músculo esquelético también se reconoce como un órgano con función endocrina que secreta mioquinas, factores bioactivos que actúan localmente de manera autocrina y paracrina^{98,118} regularizan la masa muscular y el cambio de miofibras e intervienen en el metabolismo de la glucosa y los lípidos¹¹⁹. De manera endocrina regulan los procesos fisiológicos en otros tejidos y son determinantes principales de la sensibilidad a la insulina por su papel como mediadores para el pardeamiento de la grasa que actúa en la termogénesis y el gasto energético⁹⁸. Actualmente se conoce que secreta adiponectina, antes considerada únicamente como una adipoquina, cuya presencia en el interior de las fibras musculares esqueléticas fue demostrada por Krause y cols.¹²⁰ Opera por varios mecanismos para mejorar su capacidad funcional, tal es el caso del mantenimiento del calcio en las células musculares para su contractilidad^{120,121}, estimula de la AMPK que mejora la oxidación de los ácidos grasos y absorción de glucosa, y la vía p38-MAPK que estimula su proliferación²² al disminuir su secreción produce defectos en el músculo esquelético que pueden contribuir a la obesidad y a las alteraciones metabólicas¹²⁰. Sus funciones reguladoras en el músculo esquelético que no dependen del relacionamiento con otros tejidos sensibles a la insulina, producen efecto protector antidiabético y antiinflamatorio¹²².

La flexibilidad metabólica¹²³ una característica del músculo esquelético saludable¹¹⁶ es una adaptabilidad fisiológica que confiere la capacidad de responder a los cambios en la demanda metabólica o de energía, inducida por procesos celulares y de organelos como las mitocondrias¹¹³ y se basa en la oxidación de las grasas¹²⁴. Esta se pierde en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad, constituyendo un componente del fenotipo de la resistencia a la insulina relacionada con MONW¹²³.

Figura 4. Alteración metabólica del músculo esquelético en el fenotipo MOWN. A. Aumento de la adiposidad y la disminución de la masa magra muscular. B. Durante la expansión del tejido adiposo los lípidos se desbordan acumulándose en el tejido muscular esquelético produciendo inflamación crónica, estrés oxidativo y resistencia a la insulina, transgrediendo la composición de la fibra muscular, lo que afecta su funcionalidad. El incremento de tejido adiposo altera la biogénesis mitocondrial debido a un almacenamiento de ácidos grasos, lo que disminuye su cantidad y función. C. La fisión y fusión mitocondrial están disminuidas en el músculo esquelético en condiciones obesogénicas. Hay represión de los factores de transcripción del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ) coactivador-1 α (PGC1 α). Los factores reguladores nucleares 1 y 2 (NRF1 y 2) y Drp1 produce mitocondrias disfuncionales y alteración de su contenido en el músculo esquelético.



Se ha detallado una posible relación entre las alteraciones de la salud metabólica y el ritmo del reloj circadiano endógeno del músculo esquelético¹²⁵ por la existencia de genes que coordinan la función modulando el metabolismo de los lípidos¹²⁶ y a pesar de que aún no se han logrado establecer los mecanismos moleculares, se demostró que la sobrecarga de nutrientes, la obesidad, la pérdida de peso y la dislipidemia influyen en esta asociación¹²⁵.

Perspectiva actual de la relación entre microbiota intestinal y los fenotipos obesos metabólicamente enfermo

El intestino grueso es el sitio anatómico donde abundan diversidad de bacterias ejerciendo un importante papel metabólico¹²⁷. Se ha sugerido que la obesidad influye en la composición de la microbiota intestinal, describiéndose que los géneros bacteroidetes tienden a incrementarse mientras que los firmicutes descienden¹²⁸ lo que interviene en la biotransformación de los nutrientes que impide la extracción de energía de los alimentos¹²⁹. La disbiosis intestinal se produce principalmente en presencia de una dieta rica en grasas y carbohidratos produciendo inflamación de bajo grado¹²⁷, e intestino permeable con fuga de bacterias o sus metabolitos a la circulación¹²⁸. Además, durante la disbiosis hay una disminución en la producción de ácidos grasos de cadena corta que provoca alteraciones inmunitarias caracterizadas por estados de inflamación sistémica por activación de citocinas proinflamatorias.

Por tanto, las interacciones moleculares entre el metabolismo del hospedero y los metabolitos de la microbiota intestinal con sus componentes celulares, así como la menor diversidad y riqueza de las comunidades bacterianas serían las responsables del desarrollo de los fenotipos de obesidad metabólicamente no saludables como en el caso de MONW^{130,131}, pudiendo considerarse a la relación Bacteroidetes/Firmicutes como un marcador predictor de estados obesos¹³². Esta teoría ha sido apoyada por los resultados obtenidos con el trasplante fecal, un procedimiento terapéutico actual que transfiere todo el componente de la microbiota de un donante sano, demostrando en este caso una reducción de la resistencia a la insulina¹³³.

Perspectivas

Estos mecanismos explican la existencia de varios fenotipos de obesidad, concluyendo que en las personas de peso normal sin patologías cardiometabólicas el tejido adiposo se encuentra en depósitos definidos, mientras que en MOWN, el rediseño del tejido adiposo constituye una respuesta adaptativa al exceso de calorías, que conlleva a una alteración de la adipogénesis por el entorno inflamatorio crónico propio de hipertrofia en alto grado e hiperplasia de los adipocitos^{34,101} que induce al desarrollo de éstas enfermedades. Por lo tanto, la disfunción de los adipocitos sería la causa de la diversidad metabólica de la obesidad⁸⁵ y no solo el IMC.

El diagnóstico de MONW se realiza con pruebas antropométricas ya que durante la atención sanitaria de personas con peso normal la prevención precoz de enferme-

dades cardiometabólicas dependen de la valoración de la grasa corporal y su distribución, así como de la masa esquelética^{86,87}. El IMC tiene utilidad en la identificación de riesgo cardiometabólico en general¹³⁴ pero no es un criterio sensible de riesgo de enfermedad a nivel individual⁴² porque no tiene la capacidad de diferenciar entre masa grasa y magra, con la incertidumbre de que se enmascare el volumen y distribución topográfica del tejido adiposo⁸³ volviéndose necesario sumar otras variables antropométricas como la circunferencia de cintura y el índice cintura/cadera¹²² u otras técnicas más sofisticadas como el DEXA⁸³, bioimpedancia, e índices de masa esquelética y masa grasa y cálculo de índices de insulinoresistencia como el HOMA¹³⁴.

Referencias

1. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Computers in Biology and Medicine*. 1 de septiembre de 2021;136:104754.
2. Gómez-Zorita S, Queralt M, Vicente MA, González M, Portillo MP. Metabolically healthy obesity and metabolically obese normal weight: a review. *J Physiol Biochem*. febrero de 2021;77(1):175-89.
3. Vecchié A, Dallegri F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*. febrero de 2018;48:6-17.
4. Park JM, Park DH, Song Y, Kim JO, Choi JE, Kwon YJ, et al. Understanding the genetic architecture of the metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese phenotypes in a Korean population. *Sci Rep*. 26 de enero de 2021;11(1):2279.
5. Mayoral LPC, Andrade GM, Mayoral EPC, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*. enero de 2020;151(1):11-21.
6. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and Body Composition Factors in Subgroups of Obesity: What Do We Know? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de junio de 2004;89(6):2569-75.
7. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The «metabolically-obese,» normal-weight individual. *Am J Clin Nutr*. agosto de 1981;34(8):1617-21.
8. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 de enero de 2007;85(1):40-5.
9. Kapoor N, Furler J, Paul TV, Thomas N, Oldenburg B. Normal Weight Obesity: An Underrecognized Problem in Individuals of South Asian Descent. *Clinical Therapeutics*. 1 de agosto de 2019;41(8):1638-42.
10. Kim JY, Bacha F, Tfayli H, Michaliszyn SF, Yousuf S, Arslanian S. Adipose Tissue Insulin Resistance in Youth on the Spectrum From Normal Weight to Obese and From Normal Glucose Tolerance to Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. febrero de 2019;42(2):265-72.
11. Zammouri J, Vatier C, Capel E, Auclair M, Storey-London C, Bismuth E, et al. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:803189.
12. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 1 de

13. Haczeyni F, Bell-Anderson KS, Farrell GC. Causes and mechanisms of adipocyte enlargement and adipose expansion. *Obesity Reviews*. 2018;19(3):406-20.
14. Bellissimo MP, Hsu E, Hao L, Easley K, Martin GS, Ziegler TR, et al. Relationships between plasma apelin and adiponectin with normal weight obesity, body composition, and cardiorespiratory fitness in working adults. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 1 de marzo de 2021;24:100257.
15. Chusyd DE, Wang D, Huffman DM, Nagy TR. Relationships between Rodent White Adipose Fat Pads and Human White Adipose Fat Depots. *Frontiers in Nutrition*. 2016;3:10.
16. Fan L, Qiu J, Zhao Y, Yin T, Li X, Wang Q, et al. The association between body composition and metabolically unhealthy profile of adults with normal weight in Northwest China. *PLOS ONE*. 25 de marzo de 2021;16(3):e0248782.
17. Shea JL, King MTC, Yi Y, Gulliver W, Sun G. Body fat percentage is associated with cardiometabolic dysregulation in BMI-defined normal weight subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. septiembre de 2012;22(9):741-7.
18. Zheng Q, Lin W, Liu C, Zhou Y, Chen T, Zhang L, et al. Prevalence and epidemiological determinants of metabolically obese but normal-weight in Chinese population. *BMC Public Health*. 15 de abril de 2020;20(1):487.
19. Correa-Rodríguez M, González-Ruiz K, Rincón-Pabón D, Izquierdo M, García-Hermoso A, Agostinis-Sobrinho C, et al. Normal-Weight Obesity Is Associated with Increased Cardiometabolic Risk in Young Adults. *Nutrients*. abril de 2020;12(4):1106.
20. Shi TH. The Influence of Metabolic Syndrome in Predicting Mortality Risk Among US Adults: Importance of Metabolic Syndrome Even in Adults With Normal Weight. *Prev Chronic Dis [Internet]*. 2020 [citado 25 de octubre de 2021];17. Disponible en: https://www.cdc.gov/pcd/issues/2020/20_0020.htm
21. Wijayatunga NN, Dhurandhar EJ. Normal weight obesity and undressed cardiometabolic health risk—a narrative review. *Int J Obes*. 18 de mayo de 2021;1-15.
22. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci*. 12 de febrero de 2020;21(4):1219.
23. Cheng L, Wang J, Dai H, Duan Y, An Y, Shi L, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*. diciembre de 2021;10(1):48-65.
24. Porro S, Genchi VA, Cignarelli A, Natalicchio A, Laviola L, Giorgino F, 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*. mayo de 2021;44(5):921-41.
25. Jung HN, Jung CH. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardiometabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin. *Int J Mol Sci*. 16 de diciembre de 2021;22(24):13529.
26. Sargolzaei J, Chamani E, Kazemi T, Fallah S, Soori H. The role of adiponectin and adipolin as anti-inflammatory adipokines in the formation of macrophage foam cells and their association with cardiovascular diseases. *Clinical Biochemistry*. 1 de abril de 2018;54:1-10.
27. Ogawa H, Ohashi K, Ito M, Shibata R, Kanemura N, Yuasa D, et al. Adipolin/CTRP12 protects against pathological vascular remodelling through suppression of smooth muscle cell growth and macrophage inflammatory response. *Cardiovasc Res*. 1 de enero de 2020;116(1):237-49.
28. Ahmed HH, Shousha WG, El-Mezayen HA, Emara IA, Hassan ME. New Biomarkers as Prognostic Factors for Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetic Patients. *Indian J Clin Biochem*. enero de 2020;35(1):54-62.
29. Kim HK, Lee MJ, Kim EH, Bae SJ, Kim KW, Kim CH. Comparison of muscle mass and quality between metabolically healthy and unhealthy phenotypes. *Obesity*. 2021;29(8):1375-86.
30. Pileggi CA, Parmar G, Harper ME. The lifecycle of skeletal muscle mitochondria in obesity. *Obesity Reviews*. 2021;22(5):e13164.
31. Kim K, Park SM. Association of muscle mass and fat mass with insulin resistance and the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 9 de febrero de 2018;8(1):2703.
32. Bosy-Westphal A, Müller MJ. Diagnosis of obesity based on body composition-associated health risks—Time for a change in paradigm. *Obesity Reviews*. 2021;22(S2):e13190.
33. Shinde AB, Song A, Wang QA. Brown Adipose Tissue Heterogeneity, Energy Metabolism, and Beyond. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:651763.
34. Barilla S, Treuter E, Venteclef N. Transcriptional and epigenetic control of adipocyte remodeling during obesity. *Obesity*. 2021;29(12):2013-25.
35. Kuryłowicz A, Puzianowska-Ku nicka M. Induction of Adipose Tissue Browning as a Strategy to Combat Obesity. *Int J Mol Sci*. 28 de agosto de 2020;21(17):E6241.
36. Aldiss P, Betts J, Sale C, Pope M, Budge H, Symonds ME. Exercise-induced 'browning' of adipose tissues. *Metabolism*. 1 de abril de 2018;81:63-70.
37. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metabolism*. 9 de enero de 2018;27(1):68-83.
38. Zoico E, Rubele S, De Caro A, Nori N, Mazzali G, Fantin F, et al. Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:368.
39. Liu J, Wang Y, Lin L. Small molecules for fat combustion: targeting obesity. *Acta Pharm Sin B*. marzo de 2019;9(2):220-36.
40. Akama T, Chun TH. Transcription factor 21 (TCF21) promotes pro-inflammatory interleukin 6 expression and extracellular matrix remodeling in visceral adipose stem cells. *J Biol Chem*. 27 de abril de 2018;293(17):6603-10.
41. Pilkington AC, Paz HA, Wankhade UD. Beige Adipose Tissue Identification and Marker Specificity-Overview. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:599134.
42. Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar S, Nerstedt A, Smith U. Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity. *Physiological Reviews*. 1 de octubre de 2018;98(4):1911-41.
43. Sebo ZL, Rodeheffer MS. Assembling the adipose organ: adipocyte lineage segregation and adipogenesis in vivo. *Development*. 4 de abril de 2019;146(7):dev172098.
44. Ahmad B, Serpell CJ, Fong IL, Wong EH. Molecular Mechanisms of Adipogenesis: The Anti-adipogenic Role of AMP-Activated Protein Kinase. *Front Mol Biosci*. 8 de mayo de 2020;7:76.
45. Murugan DD, Balan D, Wong PF. Adipogenesis and therapeutic potentials of antiobesogenic phytochemicals: Insights from preclinical stud-

- ies. *Phytother Res.* noviembre de 2021;35(11):5936-60.
46. Chi T, Wang M, Wang X, Yang K, Xie F, Liao Z, et al. PPAR- γ Modulators as Current and Potential Cancer Treatments. *Front Oncol.* 23 de septiembre de 2021;11:737776.
47. Park JW, Fu S, Huang B, Xu RH. Alternative splicing in mesenchymal stem cell differentiation. *Stem Cells.* 1 de octubre de 2020;38(10):1229-40.
48. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol.* abril de 2019;20(4):242-58.
49. Bermúdez V, Durán P, Rojas E, Díaz MP, Rivas J, Nava M, et al. The Sick Adipose Tissue: New Insights Into Defective Signaling and Cross-talk With the Myocardium. *Frontiers in Endocrinology [Internet].* 2021 [citado 30 de abril de 2022];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2021.735070>
50. Monsalve FA, Pyarasani RD, Delgado-Lopez F, Moore-Carrasco R. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:549627.
51. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPAR γ . *Annu Rev Biochem.* 2008;77:289-312.
52. Mirza AZ, Althagafi II, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *Eur J Med Chem.* 15 de marzo de 2019;166:502-13.
53. Szántó M, Gupte R, Kraus WL, Pacher P, Bai P. PARPs in lipid metabolism and related diseases. *Prog Lipid Res.* noviembre de 2021;84:101117.
54. Porcuna J, Mínguez-Martínez J, Ricote M. The PPAR α and PPAR γ Epigenetic Landscape in Cancer and Immune and Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci.* 30 de septiembre de 2021;22(19):10573.
55. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002;53:409-35.
56. Towfighi A, Ovbiagele B. Partial peroxisome proliferator-activated receptor agonist angiotensin receptor blockers. Potential multipronged strategy in stroke prevention. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26(2):106-12.
57. Chen K, Zhang J, Liang F, Zhu Q, Cai S, Tong X, et al. HMGB2 orchestrates mitotic clonal expansion by binding to the promoter of C/EBP β to facilitate adipogenesis. *Cell Death Dis.* 2 de julio de 2021;12(7):1-12.
58. Kovács KA, Steinmann M, Magistretti PJ, Halfon O, Cardinaux JR. CCAAT/Enhancer-binding Protein Family Members Recruit the Coactivator CREB-binding Protein and Trigger Its Phosphorylation*. *Journal of Biological Chemistry.* 19 de septiembre de 2003;278(38):36959-65.
59. Ramji DP, Foka P. CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation. *Biochem J.* 1 de agosto de 2002;365(Pt 3):561-75.
60. Drolet R, Richard C, Sniderman AD, Mailloux J, Fortier M, Huot C, et al. Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. *Int J Obes (Lond).* febrero de 2008;32(2):283-91.
61. Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia.* junio de 2016;59(6):1075-88.
62. Morigny P, Boucher J, Arner P, Langin D. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nat Rev Endocrinol.* mayo de 2021;17(5):276-95.
63. García-Sánchez A, Gámez-Nava JI, Díaz-de la Cruz EN, Cardona-Muñoz EG, Becerra-Alvarado IN, Aceves-Aceves JA, et al. The Effect of Visceral Abdominal Fat Volume on Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Subjects with Normal Weight, Overweight and Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 8 de abril de 2020;13:1077-87.
64. White U, Ravussin E. Dynamics of adipose tissue turnover in human metabolic health and disease. *Diabetologia.* enero de 2019;62(1):17-23.
65. Tchoukalova YD, Votruba SB, Tchkonja T, Giorgadze N, Kirkland JL, Jensen MD. Regional differences in cellular mechanisms of adipose tissue gain with overfeeding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 19 de octubre de 2010;107(42):18226-31.
66. Stefkovich M, Traynor S, Cheng L, Merrick D, Seale P. Dpp4+ interstitial progenitor cells contribute to basal and high fat diet-induced adipogenesis. *Mol Metab.* diciembre de 2021;54:101357.
67. Vishvanath L, Gupta RK. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. *J Clin Invest.* 129(10):4022-31.
68. Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome—an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta.* marzo de 2010;1801(3):338-49.
69. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts.* 2017;10(3):207-15.
70. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* febrero de 2014;56(4):426-33.
71. Chaudhary P, Goyal A, Pakhare A, Goel SK, Kumar A, Reddy MA, et al. Metabolic syndrome in non-obese patients with OSA: learning points of a cross-sectional study from a tertiary care hospital in Central India. *Sleep Breath.* 20 de julio de 2021;
72. Zhu L, Yang WJ, Spence CB, Bhimla A, Ma GX. Lean Yet Unhealthy: Asian American Adults Had Higher Risks for Metabolic Syndrome than Non-Hispanic White Adults with the Same Body Mass Index: Evidence from NHANES 2011–2016. *Healthcare.* noviembre de 2021;9(11):1518.
73. Misra A, Khurana L. Obesity-related non-communicable diseases: South Asians vs White Caucasians. *Int J Obes (Lond).* febrero de 2011;35(2):167-87.
74. Abiri B, Valizadeh M, Nasreddine L, Hosseiniapanah F. Dietary determinants of healthy/unhealthy metabolic phenotype in individuals with normal weight or overweight/obesity: a systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 10 de enero de 2022;0(0):1-18.
75. Chen GC, Arthur R, Iyengar NM, Kamensky V, Xue X, Wassertheil-Smoller S, et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *European Heart Journal.* 7 de septiembre de 2019;40(34):2849-55.
76. Huang LO, Loos RJF, Kilpeläinen TO. Evidence of genetic predisposition for metabolically healthy obesity and metabolically obese normal weight. *Physiological Genomics.* marzo de 2018;50(3):169-78.
77. Bosomworth NJ. Normal-weight central obesity: Unique hazard of the toxic waist. *Can Fam Physician.* junio de 2019;65(6):399-408.
78. Stefan N. Metabolically Healthy and Unhealthy Normal Weight and Obesity. *Endocrinol Metab (Seoul).* septiembre de 2020;35(3):487-93.
79. Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab.* 1 de agosto de 2017;26(2):292-300.
80. Ceccarini G, Magno S, Gilio D, Pelosini C, Santini F. Autoimmunity in lipodystrophy syndromes. *Presse Med.* noviembre de

81. Akinci B, Meral R, Oral EA. Phenotypic and Genetic Characteristics of Lipodystrophy: Pathophysiology, Metabolic Abnormalities, and Comorbidities. *Curr Diab Rep.* 8 de noviembre de 2018;18(12):143.
82. Koethe JR. Adipose Tissue in HIV Infection. *Compr Physiol.* 12 de septiembre de 2017;7(4):1339-57.
83. Pluta W, Dudzińska W, Lubkowska A. Metabolic Obesity in People with Normal Body Weight (MONW)—Review of Diagnostic Criteria. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* enero de 2022;19(2):624.
84. Barchetta I, Cimini FA, Ciccarelli G, Baroni MG, Cavallo MG. Sick fat: the good and the bad of old and new circulating markers of adipose tissue inflammation. *J Endocrinol Invest.* noviembre de 2019;42(11):1257-72.
85. McLaughlin T, Craig C, Liu LF, Perelman D, Allister C, Spielman D, et al. Adipose Cell Size and Regional Fat Deposition as Predictors of Metabolic Response to Overfeeding in Insulin-Resistant and Insulin-Sensitive Humans. *Diabetes.* mayo de 2016;65(5):1245-54.
86. Tayefi M, Tayefi B, Darroudi S, Mohammadi-Bajgiran M, Mouhebaty M, Heidari-Bakavoli A, et al. There is an association between body fat percentage and metabolic abnormality in normal weight subjects: Iranian large population. *Translational Metabolic Syndrome Research.* 1 de enero de 2019;2(1):11-6.
87. Cabral M, Bangdiwala SI, Severo M, Guimarães JT, Nogueira L, Ramos E. Central and peripheral body fat distribution: Different associations with low-grade inflammation in young adults? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 1 de septiembre de 2019;29(9):931-8.
88. Herrada AA, Olate-Briones A, Rojas A, Liu C, Escobedo N, Piesche M. Adipose tissue macrophages as a therapeutic target in obesity-associated diseases. *Obesity Reviews.* 2021;22(6):e13200.
89. Masih D, Tripathi JK, Rakhra G, Vats A, Verma SK, Jha PK, et al. Deciphering Biochemical and Molecular Signatures Associated with Obesity in Context of Metabolic Health. *Genes.* febrero de 2021;12(2):290.
90. Parton RG, McMahon KA, Wu Y. Caveolae: Formation, dynamics, and function. *Current Opinion in Cell Biology.* 1 de agosto de 2020;65:8-16.
91. Needham EJ, Humphrey SJ, Cooke KC, Fazakerley DJ, Duan X, Parker BL, et al. Phosphoproteomics of Acute Cell Stressors Targeting Exercise Signaling Networks Reveal Drug Interactions Regulating Protein Secretion. *Cell Rep.* 5 de noviembre de 2019;29(6):1524-1538.e6.
92. Funcke JB, Scherer PE. Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *J Lipid Res.* octubre de 2019;60(10):1648-84.
93. Li VL, Kim JT, Long JZ. Adipose Tissue Lipokines: Recent Progress and Future Directions. *Diabetes.* diciembre de 2020;69(12):2541-8.
94. Limpijankit T, Vathesatogkit P, Matchariyakul D, Wiriyanakorn S, Siriyotha S, Thakinstian A, et al. Causal relationship of excess body weight on cardiovascular events through risk factors. *Sci Rep.* 28 de marzo de 2022;12(1):5269.
95. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci.* 18 de mayo de 2020;21(10):3570.
96. Barakat B, Almeida MEF. Biochemical and immunological changes in obesity. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 15 de septiembre de 2021;708:108951.
97. Rodríguez A, Becerril S, Hernández-Pardos AW, Frühbeck G. Adipose tissue depot differences in adipokines and effects on skeletal and cardiac muscle. *Current Opinion in Pharmacology.* 1 de junio de 2020;52:1-8.
98. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients.* 5 de noviembre de 2019;11(11):2664.
99. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:585887.
100. Reddy P, Lent-Schochet D, Ramakrishnan N, McLaughlin M, Jialal I. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clin Chim Acta.* septiembre de 2019;496:35-44.
101. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2020;7:22.
102. Pereira S, Cline DL, Glavas MM, Covey SD, Kieffer TJ. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr Rev.* 28 de enero de 2021;42(1):1-28.
103. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* octubre de 2015;22(5):353-9.
104. Korac A, Srdic-Galic B, Kalezic A, Stancic A, Otasevic V, Korac B, et al. Adipokine signatures of subcutaneous and visceral abdominal fat in normal-weight and obese women with different metabolic profiles. *Arch Med Sci.* 26 de febrero de 2021;17(2):323-36.
105. Straub LG, Scherer PE. Metabolic Messengers: Adiponectin. *Nat Metab.* marzo de 2019;1(3):334-9.
106. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med.* 2020;11:136.
107. Miazgowski T, Safranow K, Krzyżanowska-Świniarska B, Iskierska K, Widecka K. Adiponectin, visfatin and regional fat depots in normal weight obese premenopausal women. *European Journal of Clinical Investigation.* 2013;43(8):783-90.
108. Taheri E, Hosseini S, Qorbani M, Mirmiran P. Association of adipocytokines with lipid and glycemic profiles in women with normal weight obesity. *BMC Endocr Disord.* 16 de noviembre de 2020;20(1):171.
109. Hamo C, Wolf R, Wallace A, Arking A, Chu X, Florido R, et al. ADIPOSE TISSUE ADIPOKINE EXPRESSION IS LINKED TO METABOLIC RISK IN OBESITY. *Journal of the American College of Cardiology.* 11 de mayo de 2021;77(18, Supplement 1):1616.
110. da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep.* 10 de octubre de 2020;8(19):e14607.
111. Stenkula KG, Erlanson-Albertsson C. Adipose cell size: importance in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 1 de agosto de 2018;315(2):R284-95.
112. Tandon P, Wafer R, Minchin JEN. Adipose morphology and metabolic disease. Suarez RK, Hoppeler HH, editores. *Journal of Experimental Biology.* 7 de marzo de 2018;221(Suppl_1):jeb164970.
113. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metab.* 2 de mayo de 2017;25(5):1027-36.
114. Beijers RJHCG, van de Boel C, van den Borst B, Franssen FME, Wouters EFM, Schols AMWJ. Normal Weight but Low Muscle Mass and Abdominally Obese: Implications for the Cardiometabolic Risk Profile in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of the American*

- Medical Directors Association. 1 de junio de 2017;18(6):533-8.
115. Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the «metabolically obese, normal-weight» phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. noviembre de 2016;19(6):408-17.
116. Mengeste AM, Rustan AC, Lund J. Skeletal muscle energy metabolism in obesity. *Obesity*. 2021;29(10):1582-95.
117. De Mario A, Gherardi G, Rizzuto R, Mammucari C. Skeletal muscle mitochondria in health and disease. *Cell Calcium*. 1 de marzo de 2021;94:102357.
118. Martinez-Huenchullan SF, Tam CS, Ban LA, Ehrenfeld-Slater P, Mclennan SV, Twigg SM. Skeletal muscle adiponectin induction in obesity and exercise. *Metabolism - Clinical and Experimental* [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 9 de diciembre de 2021];102. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(19\)30223-9/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(19)30223-9/fulltext)
119. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc*. 1 de septiembre de 2016;17(9):789-96.
120. Krause MP, Milne KJ, Hawke TJ. Adiponectin-Consideration for its Role in Skeletal Muscle Health. *Int J Mol Sci*. 27 de marzo de 2019;20(7):E1528.
121. Roy B, Palaniyandi SS. Tissue-specific role and associated downstream signaling pathways of adiponectin. *Cell Biosci*. diciembre de 2021;11(1):77.
122. Robson E, Norris T, Costa S, Kivimäki M, Hamer M, Johnson W. Contribution of 20-year body mass index and waist circumference history to poor cardiometabolic health in overweight/obese and normal weight adults: A cohort study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 22 de septiembre de 2021;31(10):2851-9.
123. Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR, Simoneau JA. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am J Physiol*. diciembre de 1999;277(6):E1130-1141.
124. Gilbert M. Role of skeletal muscle lipids in the pathogenesis of insulin resistance of obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. noviembre de 2021;12(11):1934-41.
125. Sardon Puig L, Pillon NJ, Näslund E, Krook A, Zierath JR. Influence of obesity, weight loss, and free fatty acids on skeletal muscle clock gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1 de enero de 2020;318(1):E1-10.
126. Hafidi ME, Buelna-Chontal M, Sánchez-Muñoz F, Carbó R. Adipogenesis: A Necessary but Harmful Strategy. *Int J Mol Sci*. 26 de julio de 2019;20(15):E3657.
127. Dávila LA, Pirela VB, Díaz W, Villasmil NR, León SC, EscobarContreras MC, et al. The Microbiome and the Epigenetics of Diabetes Mellitus [Internet]. *Diabetes Food Plan*. IntechOpen; 2018 [citado 30 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/61271>
128. Geng J, Ni Q, Sun W, Li L, Feng X. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 de marzo de 2022;147:112678.
129. Boscaini S, Leigh SJ, Lavelle A, García-Cabrero R, Lipuma T, Clarke G, et al. Microbiota and body weight control: Weight watchers within? *Molecular Metabolism*. 1 de marzo de 2022;57:101427.
130. Basak S, Banerjee A, Pathak S, Duttaroy AK. Dietary Fats and the Gut Microbiota: Their impacts on lipid-induced metabolic syndrome. *Journal of Functional Foods*. 1 de abril de 2022;91:105026.
131. Olivares P dos SG, Pacheco ABF, Aranha LN, Oliveira B da S, Santos AA, Santos PCM dos, et al. Gut microbiota of adults with different metabolic phenotypes. *Nutrition*. 1 de octubre de 2021;90:111293.
132. Pinart M, Dötsch A, Schlicht K, Laudes M, Bouwman J, Forslund SK, et al. Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 21 de diciembre de 2021;14(1):12.
133. Fuhri Snethlage CM, Nieuwdorp M, Hanssen NMJ. Faecal microbiota transplantation in endocrine diseases and obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de mayo de 2021;35(3):101483.
134. Kakinami L, Daniele PK, Ajibade K, Santosa S, Murphy J. Adiposity and muscle mass phenotyping is not superior to BMI in detecting cardiometabolic risk in a cross-sectional study. *Obesity*. 2021;29(8):1279-84.